

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Avanços Terapêuticos na Doença de Alzheimer

Ana Margarida Ferreira Dias

Monografia orientada pela Professora Doutora Maria Eduarda
Romãosinho de Almeida Esteves Mendes, Professora Auxiliar

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2025

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Avanços Terapêuticos na Doença de Alzheimer

Ana Margarida Ferreira Dias

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pela Professora Doutora Maria Eduarda
Romãosinho de Almeida Esteves Mendes, Professora Auxiliar

2025

Agradecimentos

A realização desta monografia representa o culminar de um percurso académico exigente, que só foi possível graças à presença e apoio de pessoas fundamentais.

Em primeiro lugar, agradeço à minha família por todo o amor, paciência e força transmitidos ao longo destes anos. O vosso apoio incondicional foi o meu alicerce nos momentos mais desafiantes. Cada gesto de carinho e cada palavra de incentivo acompanham-me em tudo o que faço.

Este percurso foi ainda partilhado com cinco amigas muito especiais: Andreia, Beatriz, Carolina, Mariana e Marta. A vossa amizade tornou tudo mais suportável, mais colorido. Foram as gargalhadas nas horas incertas e as aventuras mais inesperadas que tornaram esta jornada verdadeiramente inesquecível.

Expresso também a minha sincera gratidão à Professora Doutora Maria Eduarda Mendes, pela disponibilidade e apoio durante todo este processo.

Por fim, uma nota especial para o meu companheiro de quatro patas, que esteve comigo em tantos momentos de silêncio, esforço e estudo. A sua presença iluminou os dias mais escuros e a sua ausência é sentida com saudade e ternura.

Declaração de cumprimento do Código de Conduta e de Boas Práticas da Universidade de Lisboa

Declaro ter desenvolvido e elaborado o presente trabalho em consonância com o Código de Conduta e de Boas Práticas da Universidade de Lisboa. Mais concretamente, afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de fraude académica, que aqui declaro conhecer, e que atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, assumindo na íntegra as responsabilidades da autoria.

Resumo

A Doença de Alzheimer é a patologia neurodegenerativa mais prevalente a nível global, sendo responsável por 60 a 80% dos casos de demência. A sua etiologia complexa e multifatorial, que envolve uma combinação de fatores genéticos, ambientais e condições relacionadas com o estilo de vida, torna o diagnóstico, o tratamento e a prevenção particularmente desafiantes.

A evolução do conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes a esta doença tem impulsionado o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, que vão além do alívio sintomático proporcionado pelo tratamento convencional, nomeadamente os inibidores da acetilcolinesterase e a memantina. As terapias emergentes procuram interferir nos processos biológicos centrais da patologia, como a deposição do péptido β -amilóide, a disfunção da proteína tau, a neuroinflamação, entre outros, visando modificar a progressão da doença.

A aprovação de três anticorpos monoclonais anti-amilóide - aducanumab, lecanemab e donanemab - pelas entidades reguladoras como a *Food and Drug Administration* (FDA) e a *European Medicines Agency* (EMA) abre caminho para o desenvolvimento de outras terapias modificadoras da doença, enquanto reforça e encoraja os esforços de investigação na procura de estratégias mais eficazes e duradouras.

Nesta monografia é discutida a fisiopatogenia da doença, as técnicas de diagnóstico atuais e os avanços terapêuticos mais recentes. São ainda abordados os ensaios clínicos mais promissores, as perspetivas futuras e os principais desafios associados ao desenvolvimento e implementação de novos fármacos para o tratamento da doença de alzheimer.

Palavras-chave: doença de alzheimer, terapias modificadoras da doença, β -amilóide, proteína tau, ensaios clínicos.

Abstract

Alzheimer's Disease is the most prevalent neurodegenerative disorder worldwide, accounting for 60 to 80% of dementia cases. Its complex and multifactorial etiology, involving a combination of genetic, environmental, and lifestyle-related factors, makes diagnosis, treatment, and prevention particularly challenging.

Advances in understanding the underlying pathophysiological mechanisms of this disease have driven the development of new therapeutic that extend beyond the symptomatic relief provided by conventional treatments, namely acetylcholinesterase inhibitors and memantine. Emerging therapies aim to interfere with key biological processes of pathology, such as amyloid- β peptide deposition, tau protein dysfunction, neuroinflammation, among others, with the goal of modifying disease progression.

The approval of three anti-amyloid monoclonal antibodies — aducanumab, lecanemab, and donanemab — by regulatory agencies such as the *Food and Drug Administration* (FDA) and the *European Medicines Agency* (EMA) paves the way for the development of additional disease-modifying therapies, while reinforcing and encouraging research efforts towards more effective and durable strategies.

This monograph discusses the pathophysiology of the disease, current diagnostic techniques, and the latest therapeutic advances. It also addresses the most promising clinical trials, future perspectives, and key challenges associated with the development and implementation of new drugs for the treatment of Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer's disease, disease-modifying therapies, amyloid- β , tau protein, clinical trials.

Abreviaturas

A β - β -Amilóide

AChE - Acetilcolinesterase

Ac's - Anticorpos

AINE - Anti-Inflamatório Não Esteróide

ApoE - Apolipoproteína E

ApoE4 - Apolipoproteína E ϵ 4

APP - Proteína Precursora Amilóide

ARIA - Anomalias Imagiológicas Relacionadas com a Amilóide

ASOs - Oligonucleótidos antisense

BHE - Barreira Hematoencefálica

BuChE - Butirilcolinesterase

CDK5 - Cinase Dependente de Ciclina 5

CYP450 - Citocromo P450

DA - Doença de Alzheimer

DMT - Terapia Modificadora da Doença

DSM-5 - Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais, 5ª Edição

EMA – European Medicines Agency

ESCs - Células Estaminais Embrionárias

FDA - Food and Drug Administration

GABA - ácido γ -aminobutírico

GFAP - Proteína Acídica Fibrilar Glial

GSK-3 β - Glicogénio Sintase Cinase-3 β

GSM - Modulador da γ -Secretase

IACHes - Inibidores da Acetilcolinesterase

IDE - Enzima de Degradação de Insulina

IFITM3 - Proteína Transmembranar Induzida pelo Interferão 3

IL-1 β - Interleucina 1-beta

IL-6 - Interleucina 6

iPSCs - Células Estaminais Pluripotentes Induzidas

LCR - Líquido Cefalorraquidiano

LRP1 - *Low-density Lipoprotein Receptor-related Protein 1*

MAPs - Proteínas Associadas aos Microtúbulos

MSCs - Células Estaminais Mesenquimais

NEP - Neprilisina

NfL - Neurofilamentos de Cadeia Leve

NFTs - Tranças Neurofibrilares

NINCDS-ADRDA - *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*

NMDA - N-metil-D-aspartato

NO – Óxido Nítrico

NSCs - Células Estaminais Neurais

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

ROS - Espécies Reativas de Oxigênio

SNC - Sistema Nervoso Central

PET – Tomografia por Emissão de Positrões

PHFs - Filamentos Helicoidais Emparelhados

PP2A PP5, PP1, PP2B - Fosfoproteína Fosfatase 2A (5, 1 ou 2B)

PSEN1 - Presenilina-1

PSEN2 - Presinilina-2

P-Tau - Tau Fosforilada

TAC – Tomografia Computorizada

Th – T-helper

TLRs - Recetores do Tipo Toll

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral- α

T-Tau - Tau Total

VIH - Vírus da Imunodeficiência Humana

Índice

1. Introdução.....	1
1.1. Doença de Alzheimer	1
1.2. Epidemiologia	1
1.3. Etiologia	2
1.4. Progressão clínica.....	3
1.5. Fisiopatologia.....	4
1.5.1. Hipótese do péptido β -amilóide e das placas senis	5
1.5.2. Hipótese da proteína tau e das tranças neurofibrilares	7
1.5.3. Neuroinflamação e stress oxidativo	8
1.5.4. Disfunção sináptica e alterações nos neurotransmissores	10
1.6. Biomarcadores e diagnóstico	11
2. Objetivos	13
3. Métodos.....	14
4. Tratamento Farmacológico Convencional	15
4.1. Inibidores da acetilcolinesterase.....	15
4.2. Antagonista dos recetores NDMA.....	16
5. Novas Terapêuticas Farmacológicas	19
5.1. Terapia anti-amilóide.....	19
5.1.1. Redução da produção de $A\beta$	19
5.1.2. Inibição da agregação de $A\beta$	21
5.1.3. Promoção da eliminação de $A\beta$ e dos seus agregados	22
5.2. Terapia anti-tau.....	29
5.2.1. Prevenção da hiperfosforilação de tau	29
5.2.2. Prevenção da agregação de tau.....	30
5.2.3. Estabilização dos microtúbulos	31
5.2.4. Promoção da eliminação de tau.....	32
5.3. Terapia baseada na ApoE	35
5.4. Terapia anti-inflamatória	36

5.5. Terapia baseada em células estaminais	37
5.6. Terapia génica.....	40
6. Perspetivas futuras e obstáculos	42
7. Conclusão	47
8. Referências bibliográficas	48

Índice de Figuras

Figura 1: Neuropatologia da DA. Adaptado(4).....	1
Figura 2: Evolução das alterações neuropatológicas de tau de acordo com o modelo de Braak & Braak (A) e das placas β -amilóide (B) na DA. Adaptado(20).	4
Figura 3: Vias de processamento da APP. Via não-amiloidogénica (esquerda) e via amiloidogénica (direita). Adaptado(12).	5
Figura 4: A agregação da proteína tau e a formação de NFTs. Adaptado(12).....	8
Figura 5: Neuroinflamação na DA. Adaptado(31).	10
Figura 6: Estrutura química dos IChEs e da memantina. Adaptado(11).	17
Figura 7: Estrutura química dos inibidores da β -secretase. Adaptado(11,60).....	20
Figura 8: Estrutura química dos inibidores e modulador da γ -secretase. Adaptado(11,60).	21
Figura 9: Estrutura química do tramiprosato (direita) e do seu pró-fármaco ALZ-801 (esquerda). Adaptado(60).	22
Figura 10: Estrutura química do tideglusib, inibidor da GSK-3 β . Adaptado(60).....	30
Figura 11: Estrutura química do azul de metileno. Adaptado(60).	31
Figura 12: Estrutura química dos estabilizadores de microtúbulos. Adaptado(104).....	31
Figura 13: Mecanismo de ação de LX1001. Adaptado(123).	36
Figura 14: Estrutura química de masitinib. Adaptado(8).	37
Figura 15: A aplicação de ASOs dirigidos para o mRNA de tau como estratégia terapêutica da DA. Adaptado(142).	41
Figura 16: Progressão do eixo microbiota-intestino-cérebro (esquerda) e o mecanismo de ação de GV-971 (direita). Adaptado(145).	43
Figura 17: Estrutura química de ladostigil. Adaptado(8).	44

Índice de Tabelas

Tabela 1: Formas farmacêuticas e propriedades farmacológicas dos fármacos aprovados para o tratamento da DA e que são comercializados em Portugal.	18
Tabela 2: Ensaios clínicos de TMDs anti-amilóide para o tratamento da DA.	26
Tabela 3: DMTs aprovadas para o tratamento da DA.	28
Tabela 4: Ensaios clínicos de TMDs anti-tau para o tratamento da DA.	33
Tabela 5: Tipos de células estaminais, a sua origem e os fármacos a serem testados em ensaios clínicos.	38

1. Introdução

1.1. Doença de Alzheimer

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa progressiva, responsável por 60-80% dos casos de demência. A demência é uma síndrome caracterizada pelo declínio da função cognitiva, que se verifica numa multitude de domínios, como memória, linguagem, compreensão e atenção, sendo acompanhada por uma perda de funcionalidade e autonomia nas atividades diárias(1). A DA foi descrita pela primeira vez em 1907 por Aloysius “Alöis” Alzheimer, que registou as lesões neuroanatômicas que se tornaram as *hallmarks* desta doença: as placas amilóides extracelulares (ou placas senis), compostas por agregados filamentosos do péptido β -amilóide ($A\beta$), e as tranças neurofibrilares (NFTs) intracelulares constituídas pela proteína tau fosforilada(2,3) (figura 1).

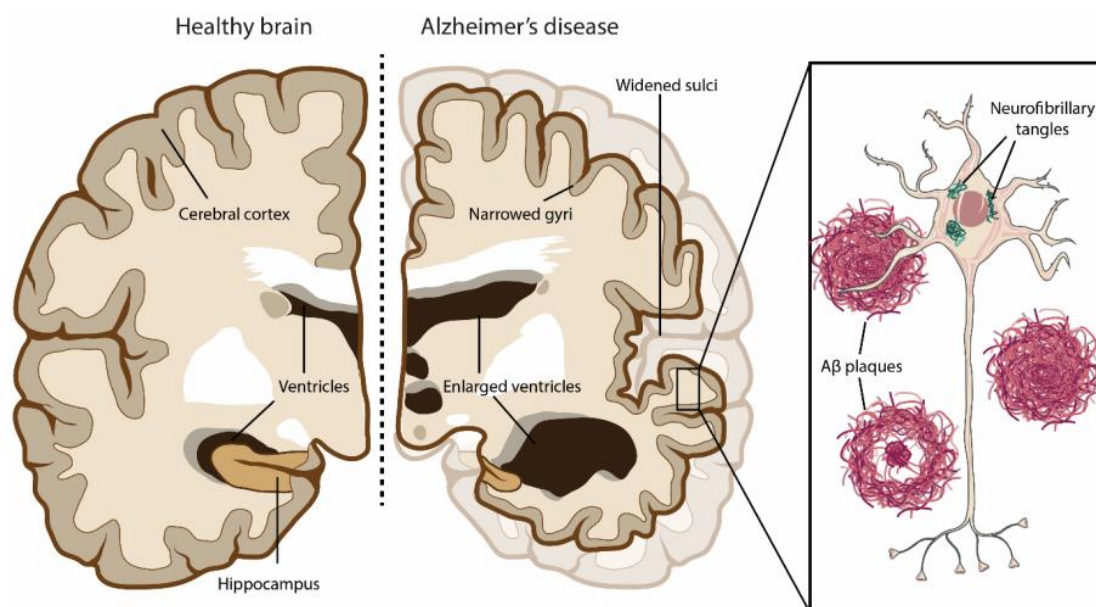


Figura 1: Neuropatologia da DA. Adaptado(4).

1.2. Epidemiologia

A demência é a causa dominante de dependência e incapacidade global, estimando-se que mais de 50 milhões de pessoas sofram desta síndrome. Espera-se que a sua prevalência mundial aumente para cerca de 152 milhões de casos até 2050 em consequência do aumento da esperança média de vida, particularmente nos países desenvolvidos, e do crescimento da população, determinante nos países em desenvolvimento(5,6).

A distribuição da incidência, prevalência e mortalidade da demência por faixa etária e por género não tem variado nas últimas três décadas e, portanto, estima-se que estas métricas se mantenham estáveis no futuro, sendo superiores em idades mais avançadas e no sexo feminino(6).

Relativamente a Portugal, de acordo com *Dementia in Europe Yearbook 2019*, estima-se que o número de casos de demência duplique, passando de 193 516 casos em 2018 para 346 905 casos em 2050, concomitantemente com a redução da população portuguesa e o aumento do número de portugueses com idade superior a 70 anos(7).

1.3. Etiologia

A DA é tradicionalmente classificada em duas categorias, consoante a idade em que se observam os sintomas clínicos: a familiar ou de início precoce e a esporádica ou de início tardio. A DA familiar tem um início precoce e, geralmente, manifesta-se entre os 30 e 65 anos. Representa 1-5% dos casos e demonstra uma componente hereditária, normalmente, autossómica dominante, associada, sobretudo, a mutações nos genes da Proteína Precursora Amilóide (APP) e das Presenilina-1 (PSEN1) e Presenilina-2 (PSEN2). Por sua vez, a forma esporádica, que representa a maioria dos casos, tem uma relação hereditária menos acentuada e inicia-se após os 65 anos. Esta forma parece resultar da interação entre fatores genéticos, particularmente variantes do gene da apolipoproteína E (ApoE), fatores ambientais e comorbilidades(2,8,9).

A DA é uma doença multifatorial, sendo a idade avançada o fator principal(10).

No entanto, 70% dos casos estão associados a fatores genéticos, dos quais se destacam as mutações nos genes da APP e nos genes das PSEN1 e PSEN2, como ainda os polimorfismos do gene da ApoE, principalmente o alelo $\epsilon 4$ (ApoE4) (10). Também fatores epigenéticos, como a metilação do DNA e as modificações nas histonas, parecem estar envolvidos(11).

Como fatores ambientais salienta-se a poluição atmosférica, o estilo de vida (dieta desequilibrada, obesidade e sedentarismo), o tabagismo, o alcoolismo e a exposição a metais tóxicos, especialmente alumínio, chumbo e cádmio(11). Além disso, algumas patologias desempenham um papel relevante: doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, diabetes tipo II, traumatismo craniano, depressão e infeções, especificamente as que afetam o sistema nervoso central (SNC) e as infeções bacterianas crónicas(10–12).

1.4. Progressão clínica

A DA evolui de forma diferente em cada doente, ou seja, a progressão entre os vários estadios da doença, a ordem de aparecimento e a gravidade dos sintomas pode diferir entre indivíduos(13). A DA é classificada em diferentes fases clínicas consoante o nível de disfunção cognitiva e de incapacidade experienciados:

- I. Fase pré-clínica ou pré-sintomática: envolve um longo período assintomático, tipicamente 6-10 anos, em que os indivíduos apresentam alterações patológicas no córtex e no hipocampo cerebrais, sem evidência de declínio cognitivo e/ou funcional(14).
- II. Fase prodrómica: também designada de fase de pré-demência sintomática, em que o doente apresenta um défice cognitivo ligeiro que se revela através de pequenos esquecimentos, frequentemente percecionados como um processo natural do envelhecimento(14,15).
- III. Fase inicial ou leve: o défice cognitivo ligeiro começa gradualmente a interferir na vida diária, ou seja, o doente apresenta ligeiras alterações na memória que se traduzem no esquecimento de conversas recentes (memória episódica), na dificuldade em encontrar as palavras adequadas para se expressar e em problemas de concentração. Pode apresentar alguma desorientação temporal e/ou espacial, como ainda alterações de humor. (11,13).
- IV. Fase moderada: a perda neuronal gradual agrava os problemas de memória, refletindo-se na dificuldade da pessoa em reconhecer familiares/amigos e na aprendizagem. O défice cognitivo afeta significativamente a rotina diária, dificultando a realização de tarefas habituais: seguir instruções no trabalho, conduzir veículos, controlar as finanças, cozinhar, ler, escrever e falar(13,16). Nesta fase, os desafios experienciados pelo doente podem provocar stress, irritação, agitação e até depressão(11). A supervisão por parte de um cuidador pode ser necessária.(13,16)
- V. Fase tardia ou grave: verifica-se uma atrofia neocortical geral, em que o declínio cognitivo e executivo é de tal modo acentuado que ocorre afasia e apraxia. A pessoa torna-se incapaz de trabalhar e abandona as suas atividades sociais. Na fase terminal da doença, não responde a estímulos, perdendo completamente o raciocínio, o discernimento e a capacidade de manter uma conversa. O doente apresenta incontinência e dificuldades em engolir e a andar, tornando-se totalmente dependente de terceiros(11,13,16). Eventualmente, complicações como pneumonia (por

aspiração), embolia pulmonar (resultante de trombose venosa profunda), desnutrição e infecções secundárias culminam na morte do indivíduo(17).

Existem modelos que subdividem a progressão da DA em vários estádios, consoante as alterações neuropatológicas características desta doença (figura 2). Por exemplo, o modelo de Braak & Braak utiliza a localização das NFTs, para classificar a DA em 6 estádios: (I-II) córtex transentorrinal e córtex entorrinal, (III-IV) hipocampo e neocórtex temporal inferior, (V-VI) córtex de associação e córtex sensorial primário(18). Por outro lado, a progressão da localização das placas A β pode ser descrita da seguinte forma: (1) neocórtex temporal e orbitofrontal, (2/3) expansão para outras áreas do neocórtex, afetando também regiões subcorticais, incluindo o sistema límbico e os gânglios da base, (4/5) estruturas do tronco cerebral e cerebelo(18,19).

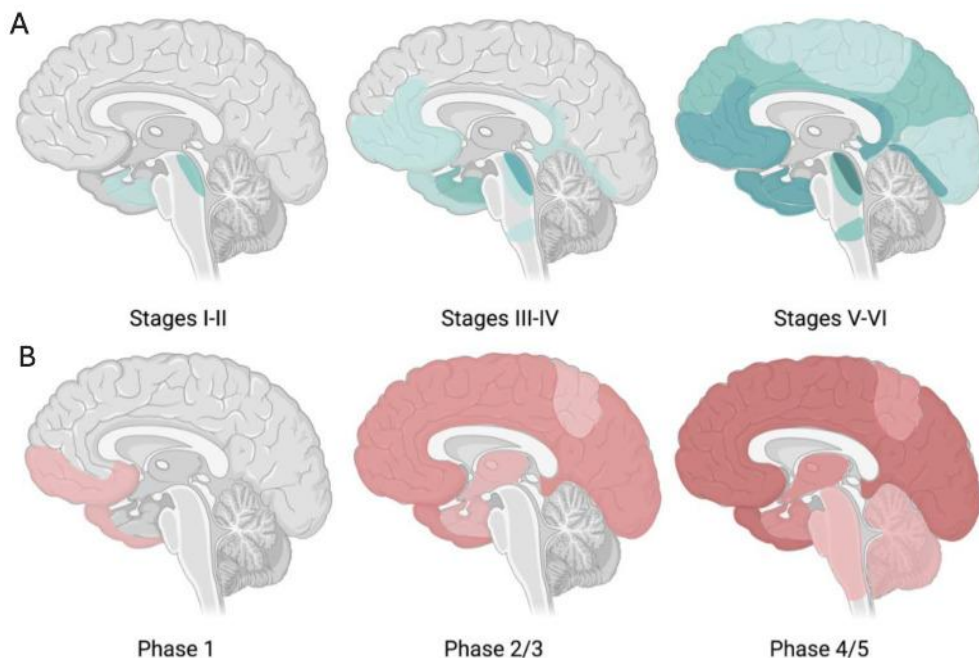


Figura 2: Evolução das alterações neuropatológicas de tau de acordo com o modelo de Braak & Braak (A) e das placas β -amilóide (B) na DA. Adaptado(20).

1.5. Fisiopatologia

Pode-se afirmar que a DA é caracterizada pela presença de duas formas de lesões neuropatológicas: lesões positivas que implicam a acumulação de NFTs, placas amilóide, angiopatia amilóide cerebral, respostas da glia, etc, e lesões negativas que consistem na atrofia neuronal, com a perda de neurónios e sinapses(11).

A fisiopatologia da DA ainda não se encontra totalmente esclarecida, o que reflete a complexidade desta patologia. Inúmeras hipóteses têm sido formuladas, sendo possível que a

doença resulte da combinação e interação de diferentes mecanismos fisiopatológicos, os quais podem iniciar-se décadas antes do aparecimento de sintomas clínicos(20).

1.5.1. Hipótese do péptido β -amilóide e das placas senis

A APP é uma glicoproteína transmembranar expressa maioritariamente nos tecidos neuronais, onde exerce funções associadas à génese, diferenciação e migração de células neuronais(21). Através de *splicing* alternativo, dá origem a 3 isoformas (APP695, APP751 e APP770), todas elas capazes de produzir o péptido A β . A APP é sintetizada ao nível do retículo endoplasmático e, após o processo de maturação, esta é inserida na membrana plasmática, onde é clivada pelas enzimas α -, β -, e/ou γ -secretase. A clivagem proteolítica pode ocorrer por 2 vias: via não-amiloidogénica, a mais comum, e via amiloidogénica (figura 3). A via amiloidogénica, inicia-se com a clivagem da APP pela β -secretase (também denominada BACE1), produzindo um fragmento APP β solúvel extracelular (sAPP β) e um fragmento membranar com a região C terminal (C99 ou CTF β). O fragmento CTF β é clivado pela γ -secretase em múltiplos sítios, originando um domínio intracelular da APP (AICD), que atua como fator de transcrição, e o péptido A β extracelular de 37-43 aminoácidos, em que as formas predominantes são A β 40 e A β 42. Em contraste, na via não-amiloidogénica, a APP é primeiro clivada pela α -secretase, formando um fragmento APP α solúvel extracelular (sAPP α) e um fragmento membranar com a região C terminal (C83 ou CTF α). O fragmento CTF α é clivado sucessivamente pela γ -secretase, gerando AICD e o fragmento p3 (truncado) extracelular(21,22).

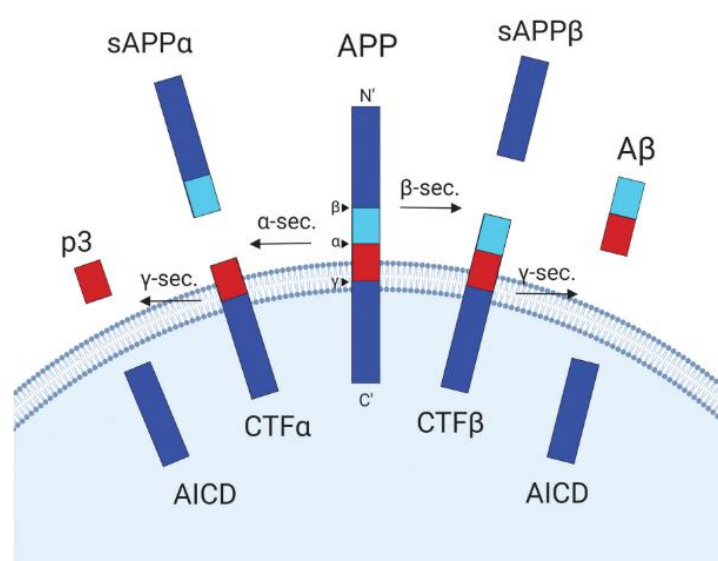


Figura 3: Vias de processamento da APP. Via não-amiloidogénica (esquerda) e via amiloidogénica (direita). Adaptado(12).

Os monómeros A β , principalmente a forma A β 42 que é menos solúvel, podem ser encontrados em vários estados de agregação, como oligómeros e protofibrilas solúveis e fibrilas insolúveis que, por sua vez, depositam-se na forma de placas amilóide(23). Estudos recentes têm revelado que o péptido A β nas formas oligomérica e protofibrila apresenta o maior grau de toxicidade, sobretudo ao nível das sinapses, visto que são formas solúveis e, portanto, conseguem dispersar-se por toda a área cerebral e ligar-se a inúmeras moléculas extracelulares (recetores celulares, metais,...)(21,23). As placas podem ter várias morfologias, sendo que as formas predominantes são as difusas, com a deposição amorfa de fibrilas A β , e as de “núcleo denso” (*dense core*), caracterizadas pelo depósito central de A β , rodeado por neurónios em degeneração (neurites), microglia ativa e astrócitos reativos. Estas últimas placas estão associadas à perda neuronal e ao declínio cognitivo na DA, enquanto que as primeiras, apesar de serem observadas numa fase da doença mais avançada, estão também presentes em indivíduos saudáveis e, logo, a sua relevância e relação com a doença ainda não é conhecida(22,24,25).

A acumulação e agregação do péptido A β conduz a uma variedade de eventos que culminam na neurodegeneração. Este péptido consegue interagir diretamente com os componentes lipídicos e o colesterol das membranas celulares e formar canais membranares que permitem o influxo de Ca²⁺, comprometendo a integridade e a permeabilidade das células(25). Além disso, o próprio processo de agregação de A β pode originar espécies reativas que oxidam proteínas e lípidos, tornando-se nocivos à integridade membranar e atividade celular. É de salientar que o péptido A β promove a fosforilação da proteína tau, por intermédio da ativação da glicogénio sintase cinase-3 β (GSK-3 β) e da cinase dependente de ciclina 5 (CDK5)(1,25).

As mutações genéticas nos genes que codificam a APP e as secretases aumentam a produção e promovem a agregação de péptidos A β , suportando a teoria β -amilóide. As PSEN1 e PSEN2 são constituintes do complexo enzimático da γ -secretase e, logo, mutações nestes genes induzem um processamento anormal da APP, contribuindo para a formação de formas amiloidogénicas(1).

Do mesmo modo, defeitos nos mecanismos de degradação e eliminação de A β favorecem a sua acumulação. O péptido A β pode ser eliminado por degradação proteolítica e através da eliminação mediada por recetores. As metaloproteinasas neprilisina (NEP), enzima de degradação de insulina (IDE) e enzimas conversoras da endotelina 1 e 2, como ainda a plasmina são enzimas de degradação proteolítica, cujos níveis reduzidos estão associados à acumulação de A β em ensaios *in vitro* e *in vivo*(16,22). O principal recetor envolvido na eliminação de A β é o LRP1 (*low-density lipoprotein receptor-related protein 1*), localizado na membrana dos

neurónios, que controla o transporte de A β tanto para o interior da célula, como do cérebro para a circulação periférica, ao nível da barreira hematoencefálica (BHE). Este recetor liga-se ao ligando extracelular ApoE das lipoproteínas HDL que, por sua vez, interage com o péptido A β , e este complexo é encaminhado para a via de degradação lisossomal. O gene da ApoE tem três alelos, ϵ 2, ϵ 3 e ϵ 4, sendo que o alelo ϵ 4 é o fator de risco genético prevalente e, portanto, a sua presença reduz a eficiência da degradação do péptido A β (16,22,23).

1.5.2. Hipótese da proteína tau e das tranças neurofibrilares

A tau pertence à família de proteínas associadas aos microtúbulos (MAPs), codificada pelo gene MAPT. Através de *splicing* alternativo, são expressas seis isoformas desta proteína no cérebro(26). A tau desempenha um papel crítico na formação dos microtúbulos, ao ligar-se à tubulina e promover a sua polimerização. Do mesmo modo, contribui para a manutenção da estabilidade e integridade dos microtúbulos, assegurando a estrutura celular e o transporte axonal(27). As características funcionais desta proteína estão diretamente dependentes de modificações pós-tradução: fosforilação, acetilação, glicosilação, ubiquitinação, etc. A ligação da tau à tubulina é regulada pelo estado de fosforilação/desfosforilação da primeira e este, por sua vez, depende do equilíbrio entre as atividades das proteínas fosfatases e cinases(16,27).

Na DA, a tau é sujeita a modificações pós-tradução anormais, predominantemente hiperfosforilação nos resíduos de serina e treonina, comprometendo as suas funções, o que se traduz na rotura do citoesqueleto celular, disfunção sináptica e neurodegeneração. Além disso, a hiperfosforilação altera a conformação da proteína tau, promovendo a sua agregação e a formação de filamentos helicoidais emparelhados (PHFs) insolúveis, o constituinte maioritário das NFTs(1,27) (figura 4). É de realçar que tem sido proposto que os agregados de tau têm características semelhantes às das doenças de príões, isto é, que as formas anormais desta proteína podem ser secretadas por neurónios para o espaço extracelular e subsequentemente captadas por neurónios vizinhos. Nestes são capazes de induzir alterações conformacionais (“*misfolding*”) de proteínas tau normais, favorecendo assim a disseminação de tau patológica e a progressão da doença(28,29).

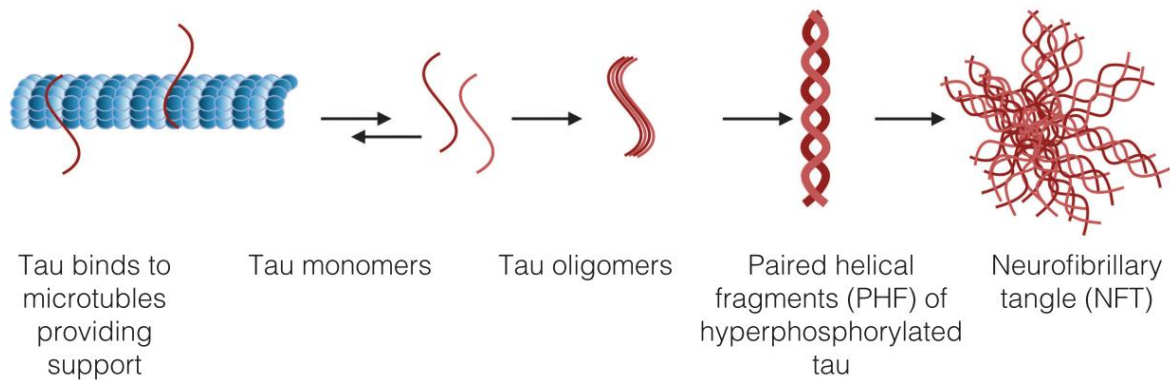


Figura 4: A agregação da proteína tau e a formação de NFTs. Adaptado(12).

A acumulação e agregação de tau anormal no cérebro – taupatias – não se verifica apenas na DA, mas também em outras doenças neurodegenerativas. Ao contrário das taupatias primárias, como a doença de Pick e a paralisia supranuclear progressiva, em que as mutações no gene MAPT são a gênese da neurodegeneração, as taupatias secundárias, onde se inclui a DA, não resultam de alterações genéticas no MAPT, mas desenvolvem-se em resposta a outros eventos patológicos(26,30).

1.5.3. Neuroinflamação e stress oxidativo

O sistema imunitário desempenha um papel central na remoção de agentes patogénicos, na recuperação de lesões e na manutenção da homeostasia do organismo. Habitualmente, as respostas imunes são auto-limitadas, tendo um fim com a eliminação do agente patogénico e/ou resolução das lesões. Todavia, a presença constante de um estímulo patogénico que não é eficazmente removido, induz um estado inflamatório crónico e descontrolado que contribui para os danos celulares e exacerbação da própria doença(31). No contexto da DA, continua a ser debatido se a neuroinflamação é uma causa ou consequência desta neurodegeneração. A neuroinflamação acompanha a progressão patológica da DA e, possivelmente, está presente na fase pré-clínica(26).

As microglias são células residentes no cérebro e as principais responsáveis pela defesa contra agentes patogénicos no SNC. Os astrócitos são as células da glia maioritárias e estão envolvidos na manutenção da homeostasia cerebral e na modulação da transmissão sináptica, podendo igualmente exercer funções imunes quando ativados(26). Tanto a microglia como os astrócitos podem ser ativados após interação com péptidos A β , formas anormais de tau e citocinas pró-inflamatórias e, em consequência, libertam óxido nítrico (NO), espécies reativas

de oxigénio (ROS) e citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina 1 β (IL-1 β), interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral α (TNF- α)(26,31).

Os depósitos de A β são reconhecidos por recetores da microglia, nomeadamente recetores do tipo toll (TLRs) e recetores “*scavenger*”. A ativação destas células conduz à libertação de mediadores inflamatórios, o que estimula o recrutamento de mais células da microglia, astrócitos e macrófagos periféricos. Contudo, as células da glia apresentam uma capacidade limitada para fagocitar o péptido A β , pelo que a remoção ineficiente dos agregados contribui para a ativação crónica das mesmas(1,31). Paralelamente, a lesão tecidual leva à libertação de componentes intracelulares (DNA, ATP, HMGB1, S100B...) de células neuronais danificadas, que são reconhecidos pelas células de defesa cerebrais, amplificando a resposta inflamatória. Por outro lado, a microglia ativa pode estar envolvida na geração de péptidos A β , uma vez que liberta ferro e zinco, que promove o processo de agregação de A β , e aumenta a expressão da proteína transmembranar induzida pelo interferão 3 (IFITM3), a qual modula a atividade da γ -secretase. Este conjunto de eventos constitui um mecanismo de feedback positivo que intensifica a progressão da doença(31) (figura 5).

Do mesmo modo, alguns estudos sugerem que a neuroinflamação exacerba a patologia associada à tau. A libertação contínua de citocinas inflamatórias pela microglia estimula a ativação das cinases promovendo a hiperfosforilação da proteína tau(1,26) (figura 5).

A ApoE intervém na modulação da resposta inflamatória, ao estar envolvida na homeostasia lipídica. Expressa maioritariamente pelos astrócitos, microglia, células murais vasculares, células do plexo coroide e neurónios em condições de stress, as diferentes isoformas desta apolipoproteína diferem na sua eficiência de transporte e metabolismo lipídico. O alelo ϵ 4 apresenta menor afinidade de ligação ao colesterol, o que resulta numa redistribuição inadequada e acumulação de lípidos nas células neuronais, contribuindo para a neuroinflamação e stress oxidativo(32,33).

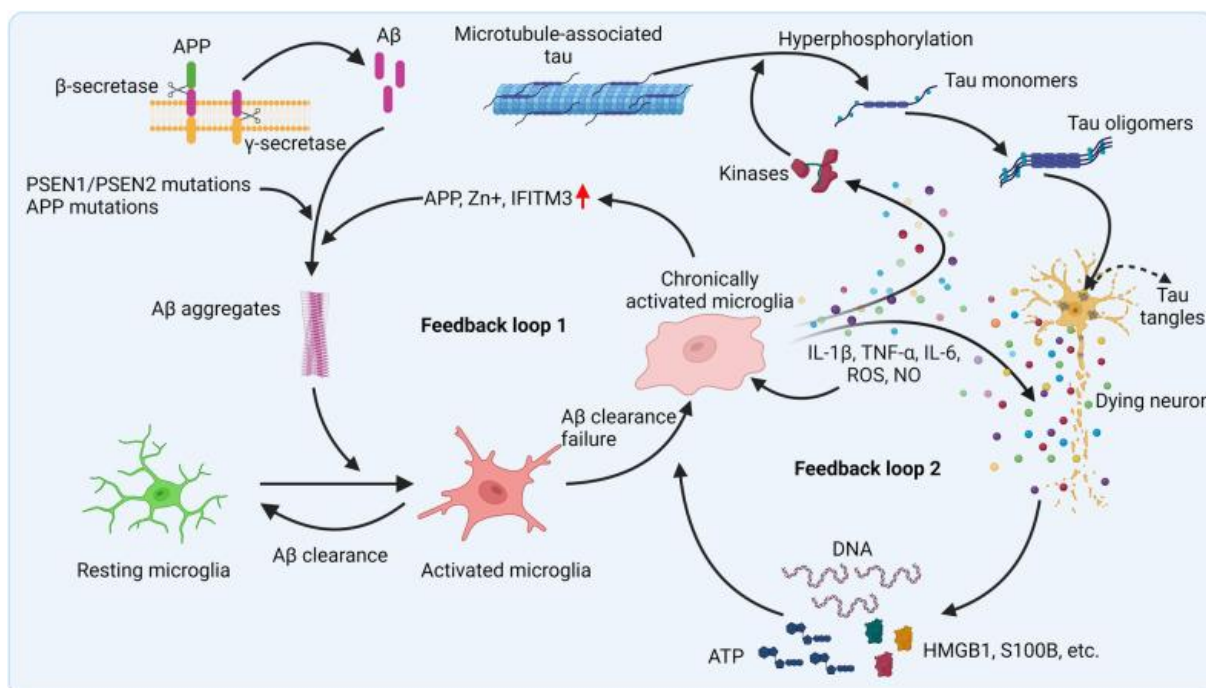


Figura 5: Neuroinflamação na DA. Adaptado(31).

Finalmente, a acumulação de péptidos Aβ e da proteína tau está implicada na disfunção mitocondrial. Enquanto que o péptido Aβ consegue acumular-se no espaço intermembranoso mitocondrial, interferindo com as funções da mitocôndria, as proteínas tau agregadas perturbam o transporte axonal mitocondrial, induzindo déficits de energia locais e stress oxidativo. Isto promove danos celulares, alterações na plasticidade sináptica e neuroinflamação(1).

1.5.4. Disfunção sináptica e alterações nos neurotransmissores

A acumulação de péptidos Aβ e de NFTs provoca uma perda neuronal massiva, acompanhada por uma disfunção sináptica e alteração dos níveis de vários neurotransmissores(1).

O sistema colinérgico encontra-se bastante comprometido nos doentes com DA, observando-se degeneração dos neurónios colinérgicos no prosencéfalo basal, que tem projeções para o córtex pré-frontal, hipocampo e amígdala. A acetilcolina está implicada no desenvolvimento neuronal e na plasticidade sináptica, sendo essencial para as funções cognitivas, daí que a sua deficiência provoca, essencialmente, alterações na memória(34,35).

O glutamato é um neurotransmissor excitatório importante nos processos de memória e de plasticidade sináptica, contudo, em níveis elevados torna-se excitotóxico(1). O péptido Aβ consegue reduzir a captação de glutamato pelo neurónio pré-sináptico e, por conseguinte, aumentar a concentração do neurotransmissor na fenda sináptica, o que culmina na ativação

constante dos recetores NMDA (N-metil-D-aspartato) - canais de cálcio dependentes de voltagem. O influxo de Ca^{2+} em excesso no neurónio pós-sináptico resulta na morte neuronal(36).

O ácido γ -aminobutírico (GABA) é o principal neurotransmissor inibitório no SNC e é sintetizado a partir da descarboxilação do glutamato(35). A desregulação da neurotransmissão GABAérgica está associada a várias patologias neurodegenerativas, mas, no caso da DA, os resultados dos estudos permanecem contraditórios(34). Sabe-se, porém, que é necessário um equilíbrio entre a neurotransmissão de GABA e de glutamato para um funcionamento neuronal adequado e que a disfunção no sistema GABAérgico pode resultar em dificuldades no processamento de informação e em alterações no comportamento(37).

Os neurónios dopaminérgicos, localizados no mesencéfalo, desempenham um papel fundamental nas funções motoras e cognitivas, além de estarem também envolvidos num sistema de recompensa e motivação(35). Enquanto a degeneração neuronal da área tegmental ventral afeta a cognição e o comportamento associado à recompensa, motivação e punição, a degeneração dos neurónios e projeções do corpo estriado é responsável pelos sintomas extrapiramidais que ocorrem nas fases mais avançadas da doença, mais concretamente, pelas alterações no controlo dos movimentos voluntários(34). A perda de neurónios dopaminérgicos tem sido igualmente implicada na manifestação de sintomas de depressão em doentes com DA(35).

O sistema serotoninérgico, localizado no tronco cerebral, regula várias funções fisiológicas e comportamentais, tais como humor, ritmo circadiano, digestão e memória(34). Ademais, a serotonina é um importante modulador de outros neurotransmissores, contribuindo para a plasticidade sináptica. A disfunção deste sistema na DA pode conduzir a alterações no comportamento, apatia, depressão e ansiedade(37).

1.6. Biomarcadores e diagnóstico

De acordo com a norma da Direção Geral da Saúde (DGS) nº 053/2011, atualizada a 21 de abril 2023, o diagnóstico de declínio cognitivo ou demência carece de uma avaliação clínica, suportada pelo historial clínico, exame físico e neurológico, bem como testes cognitivos, testes laboratoriais e exames imagiológicos. Para o diagnóstico específico da DA sugerem-se os critérios de diagnóstico definidos no *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5ª edição (DSM-5) e os propostos pelo *NINCDS-ADRDA Work Group*(38).

A avaliação clínica pode ser complementada com a utilização de escalas para averiguar possíveis alterações das atividades de vida diária, como ainda alterações psicológicas e comportamentais do doente(38). A avaliação neuropsicológica centra-se em oito domínios, tais como memória, linguagem, resolução de problemas, atenção, capacidades funcionais, orientação, capacidades construtivas e percepção, permitindo o diagnóstico diferencial de outros quadros demenciais(39). Consiste na aplicação de testes adaptados vocacionados para o rastreio do défice cognitivo e controlo da sua evolução, dos quais se destaca o teste *Montreal Cognitive Assessment*, para deteção das fases iniciais do défice cognitivo, e o Exame Breve do Estado Mental (baseado no *Mini-Mental State Examination*), geralmente alterado em fases mais avançadas da demência. Por sua vez, o Teste de Recordação Seletiva Livre e Guiada e o *California Verbal Learning Test* estão direcionados para averiguar a memória episódica(1,38).

Como instrumentos imagiológicos pode-se utilizar a tomografia computadorizada (TAC) crânio-encefálica, a ressonância magnética nuclear (RMN) e a tomografia por emissão de positrões (PET) cerebral, sendo esta última utilizada no diagnóstico precoce da DA(20,38). As análises laboratoriais servem, normalmente, para descartar outras condições clínicas e auxiliar no diagnóstico da DA, sendo frequente incluir, por exemplo, os níveis séricos de vitamina B12 e de ácido fólico, cujas deficiências têm sido implicadas como fator de risco da demência (apesar de ainda ser debatido)(40), e testes serológicos para o vírus da imunodeficiência humana (VIH) e a sífilis, infeções passíveis de causar demência(41,42). Existem outras análises e exames que não são realizados na rotina, mas cuja utilização na prática clínica está a ser investigada, demonstrando ser promissores. Entre eles destacam-se o doseamento do péptido A β 42, da razão A β 42/A β 40, da proteína tau total (t-tau) e da proteína tau fosforilada (formas p-tau181, p-tau217 e p-tau231) no líquido cefalorraquidiano (LCR), bem como o doseamento plasmático ou serológico da razão A β 42/A β 40, da proteína tau fosforilada (p-tau), da proteína acídica fibrilar glial (GFAP) e dos neurofilamentos de cadeia leve (NfL)(1,38).

Quanto aos testes genéticos, como a genotipagem ApoE, estes apenas são recomendados em casos de suspeita de causa genética para a demência, o que raramente acontece(38).

2. Objetivos

A presente monografia procura traçar a evolução das terapias na DA, contextualizando-a à luz do conhecimento científico acumulado sobre a etiologia, fisiopatologia, progressão clínica e métodos de diagnóstico desta doença. Este enquadramento é essencial para compreender as bases sobre as quais as diferentes estratégias terapêuticas foram sendo desenvolvidas ao longo do tempo, incluindo a sua eficácia, limitações e potencial de aplicação futura.

Deste modo, definem-se os seguintes objetivos específicos:

- Identificar os fármacos considerados como tratamento convencional da DA e explicar o seu modo de ação;
- Analisar as várias estratégias farmacológicas em investigação, mencionando como atuam e em que alvos;
- Esclarecer os vários ensaios clínicos realizados no âmbito da investigação terapêutica, nomeadamente a fase em que se encontram, a população estudada e os resultados obtidos;
- Explorar perspectivas futuras de tratamento, exemplificando algumas terapêuticas emergentes;
- Identificar os principais obstáculos na investigação de terapias da DA.

3. Métodos

Para a elaboração da monografia foram utilizadas as bases de dados *PubMed*, *Google Scholar* e *ScienceDirect*, recorrendo a palavras-chave como: “*Alzheimer’s disease*”, “*Amyloid- β* ”, “*Tau protein*”, “*Disease-modifying therapies*”, “*Immunotherapy*”, “*Clinical trials*”, etc. Foram incluídos artigos publicados nos últimos 20 anos (2000-2025), refletindo a evolução do conhecimento acerca da DA e das terapêuticas desenvolvidas.

Além disso, a informação foi também recolhida a partir de websites, designadamente da *Food and Drug Administration* (FDA), da *European Medicines Agency* (EMA), do *ClinicalTrials.gov*, da Direção Geral da Saúde (DGS), como ainda das empresas farmacêuticas *Eli Lilly and Company* e *Biogen*. Adicionalmente, foi utilizado o *Alzforum*, uma plataforma científica que auxilia os investigadores na descoberta e desenvolvimento de métodos de diagnóstico e de tratamento da DA.

4. Tratamento Farmacológico Convencional

Não existe um tratamento efetivo para a DA. A terapêutica farmacológica atual consiste apenas na melhoria parcial e temporária dos sintomas, através da modulação da neurotransmissão, sem interferir na progressão da doença(43). Todavia, os benefícios terapêuticos diminuem ou desaparecem eventualmente com a deterioração neuronal progressiva(44).

O tratamento farmacológico sintomático divide-se em 2 classes: os inibidores da acetilcolinesterase (IACHEs), como o donepezilo, a rivastigmina e a galantamina, e um antagonista dos recetores NMDA de glutamato, a memantina. Enquanto os IACHEs têm indicação na DA leve a moderada em monoterapia, a memantina está aprovada para a DA moderada a grave(1,43).

Além da terapêutica farmacológica, as intervenções não farmacológicas são importantes para o bem-estar do doente, influenciando os domínios cognitivo, social e emocional deste, e sem acarretar efeitos adversos. Estas estratégias revelam-se também interessantes para uma abordagem terapêutica inicial das alterações psicológicas e comportamentais da demência, tais como depressão, apatia e problemas de sono(38). Alguns exemplos incluem estimulação cognitiva, interações sociais, atividade física, terapia ocupacional, psicoterapia, educação sobre hábitos de higiene do sono, acupuntura e musicoterapia(38,45). Face à falência destas abordagens ou em situações de quadros psicológicos e comportamentais graves, a utilização de antipsicóticos, antidepressivos e ansiolíticos pode ser necessária(38,46).

4.1. Inibidores da acetilcolinesterase

Os IACHEs (figura 6) impedem a hidrólise da acetilcolina na fenda sináptica, mediante a inibição das enzimas acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BuChE), que são responsáveis pela degradação deste neurotransmissor. Posto isto, o efeito terapêutico dos IACHEs consiste no incremento da neurotransmissão colinérgica ao promover a disponibilidade da acetilcolina na fenda e a sua interação com o recetor colinérgico pós-sináptico, contribuindo para a redução dos sintomas cognitivos(43).

A tacrina foi o primeiro IACHE aprovado pela FDA e em alguns países da Europa para o tratamento da DA, porém, foi retirada do mercado devido à sua hepatotoxicidade(8). Os IACHEs de 2ª geração - donepezilo, rivastigmina e galantamina - são mais seguros e toleráveis. Não

obstante a algumas diferenças farmacodinâmicas e farmacocinéticas entre si (tabela 1), os três fármacos apresentam uma eficácia clínica semelhante(47).

É importante referir que a galantamina, além de atuar como um inibidor reversível da AChE, ainda reforça a atividade colinérgica através da modulação alostérica dos recetores nicotínicos. A rivastigmina, por sua vez, é descrita como um inibidor pseudo-irreversível porque, tal como a acetilcolina, é hidrolisada pela AChE. Contudo, forma um intermediário carbamoylado com o sítio ativo da enzima, cuja dissociação ocorre de forma lenta, prolongando a inativação da AChE até 8,5h. Por este motivo, o seu curto tempo de semi-vida não reflete a sua capacidade inibitória(48).

Os IChEs são normalmente contraindicados em doentes com úlcera péptica ativa em virtude dos efeitos gastrointestinais induzidos, daí que seja aconselhada a sua administração com alimentos(47). O adesivo transdérmico de rivastigmina surgiu na tentativa de reduzir os efeitos adversos, com a libertação controlada e contínua do fármaco através da pele(11). Devido à sua ação farmacológica, os IChEs podem ainda ter efeitos vagotónicos na frequência cardíaca, exacerbar/induzir convulsões generalizadas e provocar broncoconstrição, pelo que a sua indicação em doentes com doenças de condução cardíaca, com epilepsia não controlada e com antecedentes de asma ou de doença pulmonar obstrutiva crónica, respetivamente, deve ser cautelosa(47,49).

O tratamento contínuo com um IChE possibilita uma redução discreta do declínio clínico a longo prazo, constatando-se benefícios nas funções cognitivas, comportamentais e motoras dos doentes(50).

4.2. Antagonista dos recetores NDMA

A memantina (figura 6) é o único fármaco aprovado que atua ao nível do sistema glutaminérgico, impedindo os efeitos excitotóxicos do neurotransmissor(43). Liga-se de forma não competitiva aos canais abertos dos recetores NMDA, cuja atividade está patologicamente aumentada, e, simultaneamente, preserva a atividade dos recetores em condições fisiológicas, necessária à memória e aprendizagem. Salienta-se que a sua baixa afinidade para com os recetores previne a sua acumulação junto aos canais iónicos e, logo, não ocorre o bloqueio da neurotransmissão glutaminérgica(48).

A memantina apresenta um perfil de segurança e de tolerabilidade favorável e os efeitos adversos mais decorrentes (tabela 1) são transitórios, desaparecendo com o aumento gradual da dose de fármaco até à dose de manutenção. Ainda assim, a sua utilização em doentes com

historial de convulsões deve ser cuidadosa(46). A sua farmacocinética não é alterada com alimentos nem com fármacos devido ao metabolismo hepático quase inexistente. Em contraste, a dose deve ser ajustada em doentes com insuficiência renal significativa, dado que a memantina é eliminada inalterada predominantemente por via renal(47,48).

As guidelines da prática clínica recomendam a utilização da memantina, juntamente com um IChE nas fases mais avançadas da DA, demonstrando mais benefícios do que qualquer uma destas classes de fármacos em monoterapia(44). Na verdade, em 2014 foi aprovada pela FDA uma forma farmacêutica com a combinação de donepezilo e memantina em dose fixa, o Namzaric[®](8).

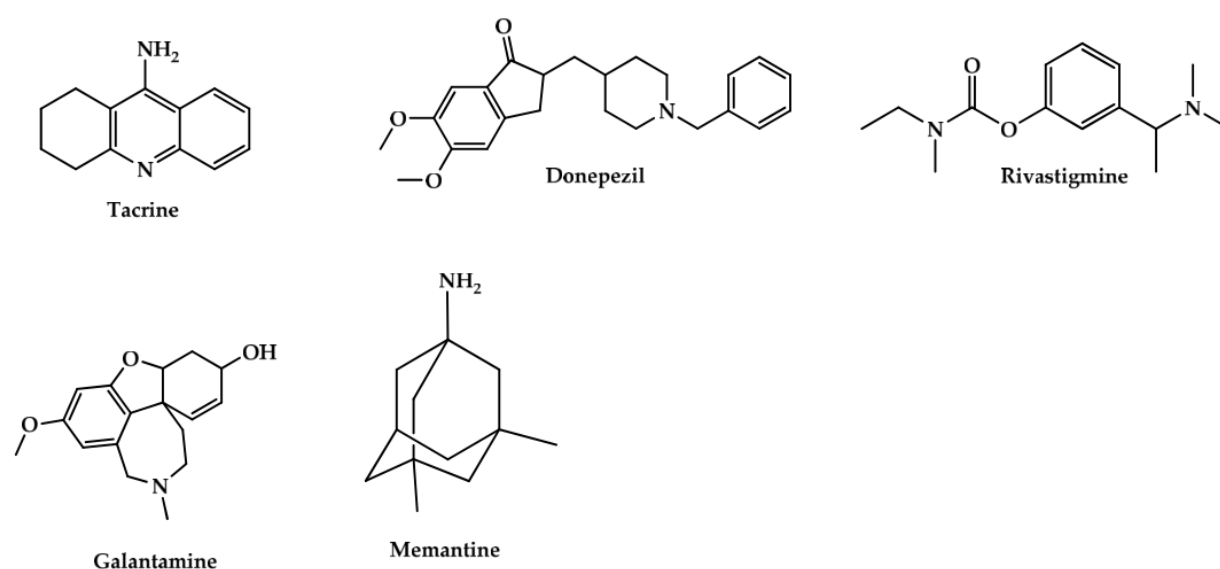


Figura 6: Estrutura química dos IChEs e da memantina. Adaptado(11).

Tabela 1: Formas farmacêuticas e propriedades farmacológicas dos fármacos aprovados para o tratamento da DA e que são comercializados em Portugal.

	Donepezilo	Galantamina	Rivastigmina	Memantina	Ref ^a
Formas farmacêuticas disponíveis em Portugal	Comprimido orodispersível, comprimido revestido.	Comprimido revestido, cápsula de libertação prolongada.	Cápsula, adesivo transdérmico.	Comprimido revestido, solução oral.	(51)
Classe e Modo de ação	Derivado da piperidina. Inibidor seletivo, não competitivo e reversível da AChE.	Alcaloide terciário (<i>Amaryllidaceae</i>). Inibidor seletivo, competitivo e reversível da AChE. Modulação dos recetores nicotínicos.	Derivado da fisostigmina, do tipo carbamato. Inibidor pseudo-irreversível não competitivo da AChE e da BuChE.	Antagonista não competitivo e de baixa afinidade dos recetores NMDA.	(43,48)
Efeitos adversos	Náuseas, vômitos, diarreia, flatulência, dores abdominais, anorexia, fadiga, síncope, cefaleias.		Cápsula: efeitos iguais ^a . Adesivo: vermelhidão e irritação na pele.	Cefaleias, sonolência, excitação tonturas, obstipação, hipertensão.	(47,48)
Dose diária inicial (mg)	5	8	3	5	(43,47, 48)
Dose diária de manutenção (mg)	5-10	16-24	6-12	10-20	
t _{1/2} (h)	60-90	5-8 25-35 (libertação prolongada)	1,5-2 (cápsula) 3,4 (adesivo transdérmico)	60-80	
Metabolismo e Eliminação	Metabolismo hepático (CYP2D6, CYP3A4, UGT) e excreção renal.	Metabolismo hepático (CYP2D6, CYP3A4, UGT) e excreção renal.	Metabolismo pelas colinesterases hepáticas e intestinais. Excreção renal dos metabolitos (>90% em 24h).	Reduzida metabolização (<10%). Eliminação por excreção renal.	

^a Efeitos adversos semelhantes aos verificados com a administração de donepezilo e galantamina por via oral.

5. Novas Terapêuticas Farmacológicas

A descoberta de novos mecanismos fisiopatológicos da DA e a escassez de resultados com a terapêutica sintomática têm impulsionado a investigação atual para o desenvolvimento de fármacos que alterem a progressão da doença, ou seja, as designadas terapêuticas modificadoras da doença (DMTs). Em vez de atuar apenas ao nível da sintomatologia, esta nova abordagem interfere nos mecanismos moleculares responsáveis pela degeneração neuronal. Até à data de hoje, existem 3 DMTs aprovadas para o tratamento da DA, os anticorpos monoclonais aducanumab, donanemab e lecanemab(52).

A maioria das DMTs desenvolvidas são dirigidas, principalmente, à acumulação do péptido A β e da proteína tau, mas também têm como alvo a neuroinflamação, a disfunção sináptica, a ApoE, entre outros(1).

5.1. Terapia anti-amilóide

A acumulação de depósitos de A β é considerada por muitos o evento iniciador na patogénese da DA(53). Diferentes estratégias de terapêuticas anti-amilóide têm sido exploradas (tabela 2), entre as quais pequenas moléculas e imunoterapia, podendo ser categorizadas consoante o seu mecanismo de ação: 1) minimização da produção de A β , 2) inibição da agregação de A β e 3) promoção da eliminação de A β e dos seus agregados.

5.1.1. Redução da produção de A β

Os inibidores das secretases visam inibir a atividade das enzimas proteolíticas envolvidas na clivagem amiloidogénica da APP, contribuindo para a redução da formação de A β (44).

A clivagem inicial da APP na região β pela BACE1 é o passo limitante da produção do péptido A β e, portanto, a sua inibição tem sido estudada como estratégia preventiva e curativa da DA. É de notar que se verificou um incremento da concentração e da atividade enzimática de BACE1 em cérebros de doentes com DA(53). Muitos inibidores da β -secretase demonstraram resultados promissores nos ensaios pré-clínicos em modelos animais, no entanto, apenas os seguintes candidatos chegaram aos ensaios clínicos de fase III: verubecestat, lanabecestat, umibecestat, atabecestat e elenbecestat(52) (figura 7). Infelizmente, todos estes foram abandonados devido à ausência de eficácia, ocorrência de toxicidade e/ou deterioração cognitiva e funcional dose-dependente(44).

Verubecestat foi testado em doentes com DA leve a moderada e em doentes na fase prodrômica da doença, sendo associado a uma elevada incidência de efeitos adversos como eventos neuropsiquiátricos, erupções cutâneas e perda de peso em ambos os ensaios clínicos(54,55). Além disso, os resultados sugeriram deterioração das capacidades cognitivas e perda de volume cerebral nos doentes com DA prodrômica, em relação ao grupo controlo(55).

Lanabecestat e elenbecestat não demonstraram efeitos terapêuticos em doentes com DA prodrômica e leve, como ainda se verificou uma maior incidência de sintomas neuropsiquiátricos e despigmentação do cabelo(56,57).

Os ensaios clínicos de umibecestat e atabecestat foram ambos descontinuados devido à demonstração de uma relação benefício-risco desfavorável, evidenciada pela ocorrência de perda de peso significativa e hepatotoxicidade, respetivamente, e deterioração cognitiva nos doentes com DA pré-clínica(58,59).

A complexidade do desenvolvimento de inibidores BACE1 eficazes pode ser explicada pela reduzida especificidade e seletividade destas moléculas. A BACE1 partilha várias semelhanças estruturais com outras proteases aspárticas, nomeadamente BACE2, pepsina, renina, catepsina D e catepsina E, o que potencia a ocorrência de efeitos adversos *off-target*(53). Adicionalmente, o sítio ativo da BACE1 é relativamente grande enquanto os inibidores desenvolvidos são pequenas moléculas e, logo, pode existir dificuldade no bloqueio eficiente da atividade da enzima(25).

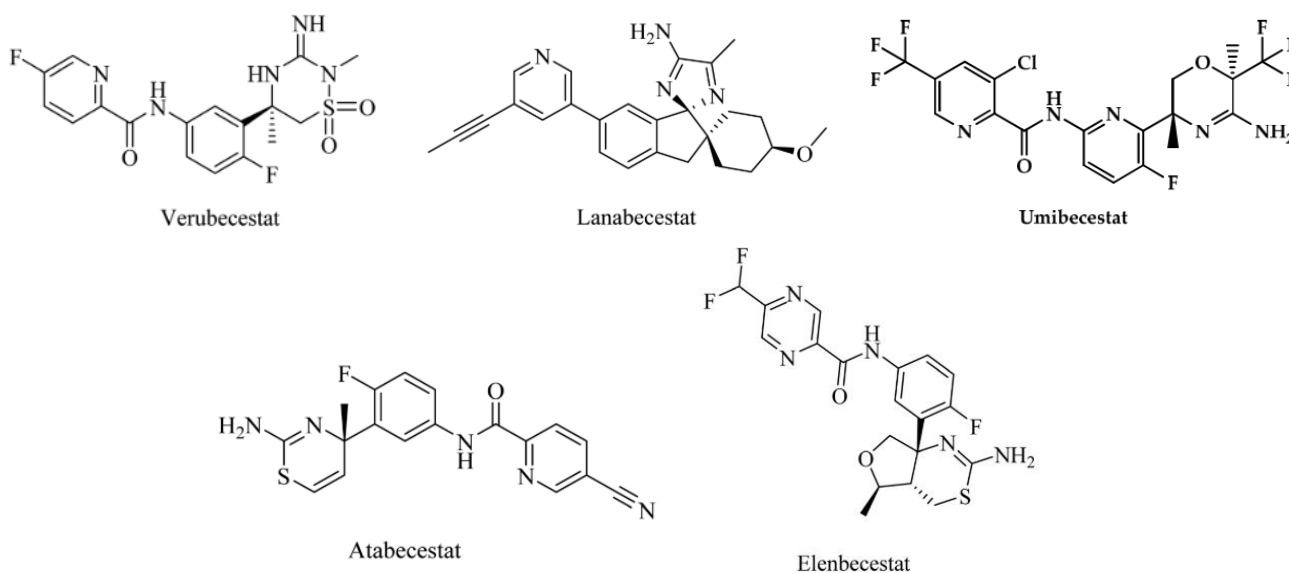


Figura 7: Estrutura química dos inibidores da β -secretase. Adaptado(11,60).

Do mesmo modo, também a γ -secretase parece ser um potencial alvo terapêutico, mas o desenvolvimento de fármacos inibidores é especialmente desafiante devido ao grande número

substratos desta enzima, como a proteína *Notch*, um recetor de sinalização envolvido na regulação da diferenciação e proliferação celular(61). Deste modo, surgiram os fármacos semagacestat e avagacestat (figura 8) que, embora sejam considerados mais seletivos para o processamento da APP em detrimento da *Notch*(25), os ensaios clínicos foram interrompidos em consequência da ausência de eficácia e da ocorrência de eventos adversos graves, como cancro de pele, infeções e sintomas gastrointestinais(62,63). Em contraste, os moduladores da γ -secretase (GSMs), através da ligação a um sítio alostérico da enzima, não bloqueiam totalmente a atividade da γ -secretase. Verifica-se, assim, uma redução da produção de A β 42 e a formação de fragmentos amilóides menos tóxicos, sem comprometer o processamento dos outros substratos da enzima, em modelos de ratinhos transgênicos(64). Os fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), entre os quais se destacam o ibuprofeno, a indometacina e o sulindac, representam a 1ª geração de GSMs. Porém, a sua reduzida penetração da BHE levou ao desenvolvimento de moduladores de 2ª geração, como o tarenflurbil (figura 8), um R-enantiómero do flurbiprofeno. Este composto, todavia, revelou uma ausência de eficácia em doentes com DA leve nos ensaios clínicos(65).

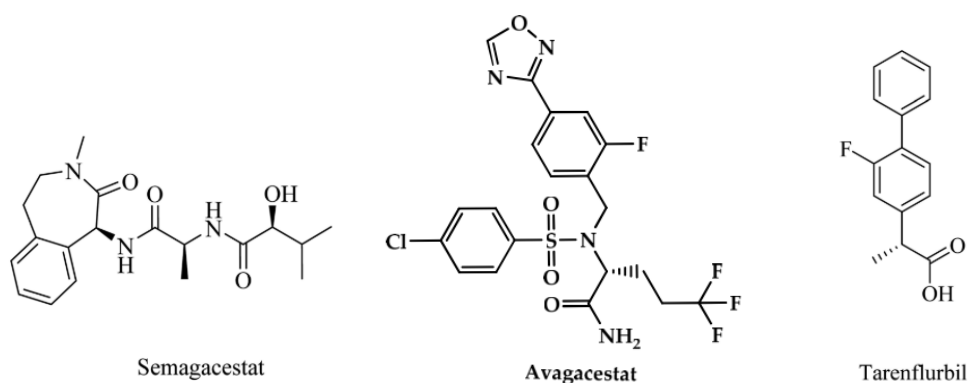


Figura 8: Estrutura química dos inibidores e modulador da γ -secretase. Adaptado(11,60).

5.1.2. Inibição da agregação de A β

De acordo com as últimas evidências, as placas amilóide apresentam uma correlação fraca com a gravidade da DA, enquanto os oligómeros solúveis de A β estão intimamente relacionados com os processos de neurotoxicidade e de défice cognitivo. Assim, tem-se estudado o desenvolvimento de fármacos que impeçam a agregação dos monómeros de A β em oligómeros, exercendo um efeito de neuroprotecção nas sinapses.

O tramiprosato (figura 9) demonstrou potenciais benefícios clínicos dose-dependentes em doentes com DA leve, portadores da variante ApoE4, apesar de a eficácia do fármaco revelar-se menor nos doentes com DA moderada e não portadores do alelo ϵ 4 (66). Ainda assim, devido

toxicidade detetada foi atribuída aos resíduos 15-42 do péptido A β 42, as vacinas de 2^a geração foram concebidas com um epítipo A β mais específico(68).

Vanutide cridificar®, composta pelo fragmento N-terminal A β 1-7 e o adjuvante QS-21, demonstrou um perfil de segurança e tolerabilidade aceitável em ensaios clínicos de fase II. Todavia os benefícios terapêuticos não foram estatisticamente significativos nas diferentes dosagens utilizadas, comparativamente ao grupo controlo(70).

A vacina amilomotide (CAD106), constituída por várias cópias de A β 1-6 acopladas a uma partícula semelhante a vírus, derivada do bacteriófago Q β , foi testada em doentes com DA leve, tendo sido reportado um perfil de segurança favorável e indução de resposta serológica em 80% dos vacinados nos ensaios clínicos. No entanto, não se verificaram diferenças nas capacidades cognitivas e no volume cerebral entre os grupos de tratamento e de controlo(71). A empresa *Novartis* anunciou o término do programa CAD106(72).

ABvac40 contém várias cópias do fragmento C-terminal A β 33-40 conjugado com a metaloproteína *keyhole limpet hemocyanin* e inclui ainda o adjuvante hidróxido de alumínio(68). A empresa *Araclon Biotech* anunciou na conferência *2023 Clinical Trials on Alzheimer's Disease* que a vacina apresentou um perfil de segurança favorável e gerou uma resposta imune anti-A β robusta, demonstrando ainda alguns potenciais benefícios cognitivos em doentes com DA prodrómica a leve(73).

Outras vacinas em desenvolvimento que têm demonstrado resultados benéficos nos ensaios clínicos são UB-311(74), ACI-24.060(75) e ALZ-101(76). UB-311 é composta por um fragmento de A β conjugado com um epítipo de linfócitos T-helper (Th) de modo a estimular uma resposta imunológica regulatória mediada por Th do tipo 2 e não uma resposta inflamatória protagonizada por linfócitos Th do tipo 1. Já a ACI-24.060 é uma vacina lipossómica concebida para estimular uma resposta contra os agregados de A β , enquanto ALZ-101 é específica para as formas oligoméricas solúveis de A β (25,68).

- **Imunoterapia passiva**

Na imunoterapia passiva são administrados Ac's exógenos, tendo como alvo diferentes conformações do péptido A β : monómeros, oligómeros, protofibrilas e fibrilas. A eliminação de A β está correlacionada com a ativação da microglia através da ligação do seu recetor Fc γ com a região Fc do Ac, induzindo a fagocitose do complexo Ac-A β (68). Por outro lado, o complexo formado também pode ativar a cascata do complemento, resultando na sua eliminação(25). Provavelmente, devido a este mecanismo de ação dos Ac's, existe um maior risco de desenvolvimento de Anomalias Imagiológicas Relacionadas com a Amilóide (ARIA), visíveis

apenas através da RMN. Estas anomalias são dose-dependentes e podem ser subdivididas em ARIA-E (edema), no caso de existir edema cerebral ou efusão sulcral, e ARIA-H (hemorragia), se houver a presença de microhemorragias e hemossiderose(68).

Bapineuzumab é uma versão humanizada do anticorpo monoclonal 3D6 de ratinho, que reconhece as formas solúveis e insolúveis de A β . Foi o primeiro Ac a ser testado em ensaios clínicos(68). Contudo, além de estar associado a uma maior incidência de ARIA em elevadas concentrações, especialmente nos candidatos portadores da variante ApoE4, não demonstrou efeitos terapêuticos em doentes com DA leve a moderada(77). Por sua vez, solanezumab é um Ac IgG1 humanizado que tem maior afinidade para os monómeros solúveis de A β em vez de agregados e, ainda que tenha demonstrado ser bem tolerado, não revelou benefícios clínicos cognitivos em doentes com DA(78).

Tanto gantenerumab como crenezumab foram concebidos para reconhecer agregados de A β (68). Gantenerumab foi testado em doentes com DA prodrómica a leve, não se verificando benefícios cognitivos, ainda que tenha ocorrido uma redução dose-dependente dos níveis do péptido A β no cérebro e da proteína tau no LCR(79). Crenezumab foi testado numa abordagem de prevenção e tratamento da DA, mas os ensaios clínicos falharam em demonstrar efeitos terapêuticos(80).

Aducanumab, donanemab e lecanemab, as únicas DMT aprovadas para o tratamento da DA (tabela 3), ligam-se maioritariamente à sequência N-terminal do péptido A β , apresentando maior afinidade e seletividade para as formas agregadas de maior peso molecular(52).

Aducanumab é um Ac IgG1 humano dirigido a formas agregadas de A β , solúveis ou insolúveis(81). Dois ensaios clínicos de fase III revelaram um efeito benéfico no declínio cognitivo em doentes com DA prodrómica a leve tratados com a dose mais elevada de aducanumab(82). Em 2021, apesar de alguma controvérsia quanto à existência de evidência suficiente que suporte a eficácia do fármaco, a FDA concedeu aprovação acelerada deste, requerendo à empresa *Biogen* a realização de um ensaio clínico de fase IV, com o objetivo de averiguar os riscos e benefícios da utilização do Ac a longo prazo. Em 2024, a empresa anunciou a descontinuação do fabrico de aducanumab(81).

Donanemab é um Ac IgG1 humanizado que se liga especificamente às placas amilóide, eliminando-as do cérebro(25). Num ensaio clínico de fase III, conduzido pela *Eli Lilly and Company*, donanemab reduziu em 37% a deterioração cognitiva e funcional de doentes com DA prodrómica a leve. Adicionalmente, 47% dos participantes tratados com o Ac não demonstraram progressão clínica da doença, ao final de um ano de tratamento(83). A mesma

empresa anunciou a superioridade do donanemab em reduzir as placas amilóide, em comparação com o comparador ativo aducanumab(84). Embora tenha sido aprovado pela FDA em 2024, a eficácia e segurança do fármaco continua a ser investigada em ensaios clínicos de fase III (NCT04437511, NCT05026866, NCT05508789).

Lecanemab é um Ac IgG1 humanizado que reconhece especificamente oligómeros e protofibrilas de A β solúveis(52). Num ensaio clínico de fase II, a dose mais elevada de Ac induziu uma redução significativa do péptido A β no cérebro e a alteração dos níveis de A β e de p-tau no LCR para valores quase normais em doentes com DA(85). Os resultados dos ensaios de fase III revelaram uma melhoria relevante das capacidades cognitivas e funcionais dos doentes com DA prodrómica a leve. À semelhança dos outros Ac's anti-A β , os eventos de ARIA, na sua maioria assintomáticos, ocorreram com maior frequência nos doentes portadores de ApoE4(86). Continuam a decorrer ensaios clínicos para averiguar a eficácia e segurança do fármaco (NCT03887455 e NCT04468659).

Tabela 2: Ensaios clínicos de TMDs anti-amilóide para o tratamento da DA.

Classe	Fármaco	População (Fase da DA)	Fase	Ensaio clínico	Observações	Ref ^a
Inibidores da BACE1	Verubecestat (MK8931)	Leve a moderada	II/III	NCT01739348	Sem benefícios terapêuticos; mais efeitos adversos	(87)
		Prodrômica	III	NCT01953601	Detioração cognitiva e funcional; mais efeitos adversos	
	Lanabecestat (AZD3293/LY3314814)	Prodrômica	II/III	NCT02245737	Sem benefícios terapêuticos; mais efeitos adversos	
		Leve	III	NCT02783573		
	Umibecestat (CNP520)	Pré-clínica	II/III	NCT03131453	Detioração cognitiva; perda de peso	(53)
	Atabecestat (JNJ54861911)	Pré-clínica	II/III	NCT02569398	Detioração cognitiva; hepatotoxicidade	
Elenbecestat (E2609)	Prodrômica a leve	III	NCT02956486	Sem benefícios terapêuticos; mais efeitos adversos		
Inibidores da γ -secretase	Semagacestat (LY450139)	Leve a moderada	III	NCT01035138 NCT00762411 NCT00594568	Deterioração cognitiva e funcional; mais efeitos adversos	(87)
	Avagacestat (BMS-708163)	Prodrômica	II	NCT00890890	Sem benefícios terapêuticos; mais efeitos adversos	
Modulador da γ -secretase	Tarenflurbil (MPC-7869)	Leve	III	NCT00105547	Sem benefícios terapêuticos; efeitos adversos toleráveis	
Inibidores da agregação de A β	Tramiprosato (3APS)	Leve a moderada	III	NCT00088673	Benefícios cognitivos e funcionais inconsistentes; efeitos gastrointestinais	(66)
	Valitramiprosato (ALZ-801)	Prodrômica a leve	II	NCT04693520	Benefícios cognitivos; segurança e tolerabilidade aceitáveis	(67)

Imunoterapia ativa	AN1792	Leve a moderada	II	NCT00021723	Sem benefícios terapêuticos; meningoencefalite	(87)
	Vanutide cridificar® (ACC-001)	Leve a moderada	II	NCT00955409 NCT00960531 NCT01238991	Sem benefícios terapêuticos; perfil de segurança e tolerabilidade favorável	
	Amilomotide (CAD106)	Leve	II	NCT00733863 NCT00795418	Sem benefícios terapêuticos; perfil de segurança e tolerabilidade favorável; resposta serológica robusta	(71)
	ABvac40	Prodrômica a leve	II	NCT03461276	Potenciais benefícios cognitivos; perfil de segurança favorável	(73, 88)
Imunoterapia passiva	Bapineuzumab (AAB-001)	Leve a moderada	III	NCT00575055 NCT00574132	Sem benefícios terapêuticos; elevada incidência de ARIA	(87)
	Solanezumab (LY2062430)	Leve a moderada	III	NCT00905372 NCT00904683	Sem benefícios terapêuticos	
	Gantenerumab (RO4909832)	Prodrômica a leve	III	NCT03443973 NCT03444870		(79)
	Crenezumab (RG7412)	Prodrômica a leve	III	NCT02670083 NCT03114657		(80)

Tabela 3: DMTs aprovadas para o tratamento da DA.

Fármaco	Aprovação	Indicação	Posologia/ Administração	Efeitos adversos ¹	Ref ^a
Aducanumab (<i>Aduhelm</i>)	FDA (2021) Descontinuado pelo fabricante em 2024	DA nas fases de déficit cognitivo ligeiro e de demência leve, com patologia amilóide confirmada	Titulação da dose até à 7 ^a administração Dose de manutenção: 10 mg/kg a cada 4 semanas Perfusão IV	ARIA, cefaleias, quedas, diarreia, confusão, delírio	(89)
Donanemab (<i>Kisunla</i>)	FDA (2024)		1 ^a , 2 ^a e 3 ^a administração: 700 mg a cada 4 semanas Administrações seguintes: 1400 mg a cada 4 semanas Perfusão IV	ARIA, cefaleias	
Lecanemab (<i>Leqembi</i>)	FDA (2023)		Até ao 18 ^o mês: 10 mg/kg a cada 2 semanas Após o 18 ^o mês: 10 mg/kg a cada 2 ou 4 semanas Perfusão IV	ARIA, cefaleias, tosse, diarreia, náuseas, vômitos, rash cutâneo, fibrilação atrial	
	EMA (2025)	Adultos com déficit cognitivo ligeiro e demência leve devido a DA de início precoce, heterozigóticos ou não portadores de ApoE4, com patologia amilóide confirmada	10 mg/kg a cada 2 semanas Perfusão IV	(90)	

¹Reações de hipersensibilidade e reações relacionadas com a perfusão são comuns à administração dos três Ac's.

5.2. Terapia anti-tau

O desenvolvimento de terapêuticas anti-tau tem ganho alguma relevância nos últimos anos face aos resultados desencorajadores dos ensaios clínicos da terapia anti-amilóide, sugerindo que a acumulação da proteína tau possa ser um contribuinte primário para a fisiopatologia da DA(87).

As terapias anti-tau (tabela 4) podem ser divididas consoante o seu mecanismo de ação: 1) prevenção da hiperfosforilação de tau, 2) prevenção da agregação de tau, 3) estabilização dos microtúbulos e 4) promoção da eliminação de tau(87).

5.2.1. Prevenção da hiperfosforilação de tau

As cinases que medeiam a fosforilação de tau encontram-se hiperativadas durante a progressão da DA, contribuindo para a acumulação de proteína tau anormal e neurodegeneração subsequente. Destas cinases, destaca-se a GSK-3 β , que parece ser a principal envolvida neste processo e, portanto, a inibição desta enzima constitui uma estratégia racional no tratamento da DA(26).

Tideglusib (figura 10) é um inibidor irreversível competitivo da GSK-3 β que exibiu propriedades anti-inflamatórias e neuroprotetoras nos ensaios pré-clínicos, incluindo a redução da fosforilação de tau, da deposição de A β e da perda neuronal(91). Apesar disso, não conseguiu demonstrar efeitos terapêuticos em doentes com DA leve a moderada(92).

O lítio, utilizado, por exemplo, no tratamento da perturbação bipolar, demonstrou efeitos potenciais na inibição de GSK-3 β . Num ensaio clínico, em doses subterapêuticas às que se utiliza nas perturbações afetivas, o fármaco demonstrou um perfil de segurança e tolerabilidade aceitável e atenuou a deterioração cognitiva em doentes com DA prodrómica após um ano de tratamento(93). Um ensaio de clínico de fase II com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do tratamento com uma nanoformulação, composta por uma microemulsão de lítio (NanoLithium® NP03), em doentes com DA leve a moderada terminou em 2024, porém os resultados ainda não foram publicados(94).

Para além dos inibidores da GSK-3 β , não existem inibidores de outras cinases a serem testados em ensaios clínicos. Alguns inibidores seletivos da CDK5 demonstraram eficácia pré-clínica, mas a imprevisibilidade da atuação destes nas outras proteínas da família CDK, como a carência de conhecimento quanto aos riscos associados à sua utilização no humano têm impedido o seu avanço para os ensaios clínicos(95).

As fosfatases PP2A, PP5, PP1 e PP2B têm sido implicadas na desfosforilação da proteína tau, destacando-se a PP2A, responsável por 70% da atividade das fosfatases no cérebro. É de realçar que se tem constatado uma redução significativa da atividade das fosfatases na DA, o que pode explicar a acumulação de p-tau no cérebro(96). Selenato de sódio é um ativador específico da PP2A que, apesar de conseguir reduzir os níveis de p-tau e reverter déficits de memória em modelos animais, não demonstrou benefícios cognitivos ou alterações nos biomarcadores no LCR em doentes com DA(97).

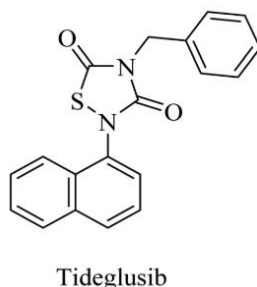


Figura 10: Estrutura química do tideglusib, inibidor da GSK-3 β . Adaptado(60).

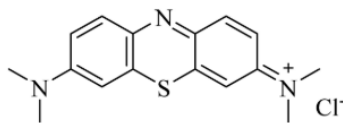
5.2.2. Prevenção da agregação de tau

À semelhança do que ocorre com os péptidos A β , os oligómeros solúveis de tau parecem ser a forma de proteína tau mais neurotóxica(87), pelo que os inibidores da agregação de tau podem impedir este processo.

O cloreto de metiltionínio (figura 11), vulgarmente conhecido como azul de metileno, demonstrou benefícios clínicos em doentes com DA leve a moderada após 24 semanas de tratamento, sendo estes mais significativos com o tratamento contínuo durante 50 semanas. No entanto, este fármaco era pouco tolerado na ausência de alimentos e, mesmo na sua presença, a absorção manteve-se limitada(98). Desta forma, foi desenvolvido o leuco-metiltionínio, um derivado do cloreto de metiltionínio, que apresenta um melhor perfil de estabilidade, de absorção e de tolerabilidade(87). Todavia, o fármaco foi testado em vários ensaios clínicos, sem demonstrar efeitos terapêuticos concretos ou promissores(99).

Uma outra classe de fármacos que tem sido estudada como estratégia de tratamento são os inibidores da enzima O-GlcNAcase, uma hidrolase que remove a O-glicosilação com N-acetilglucosamina (O-GlcNAc) das proteínas. O-GlcNAcilação é uma modificação pós-tradução, geralmente nos aminoácidos treonina e serina, que, na proteína tau, parece reduzir a sua suscetibilidade em formar agregados tóxicos. Logo, os inibidores da O-GlcNAcase impedem a remoção desta modificação, estabilizando a proteína tau numa forma solúvel e não

patogénica. ASN90 e ASN51 são exemplos de inibidores em desenvolvimento para o tratamento de taupatias, como a DA(26).



Methylthioninium chloride

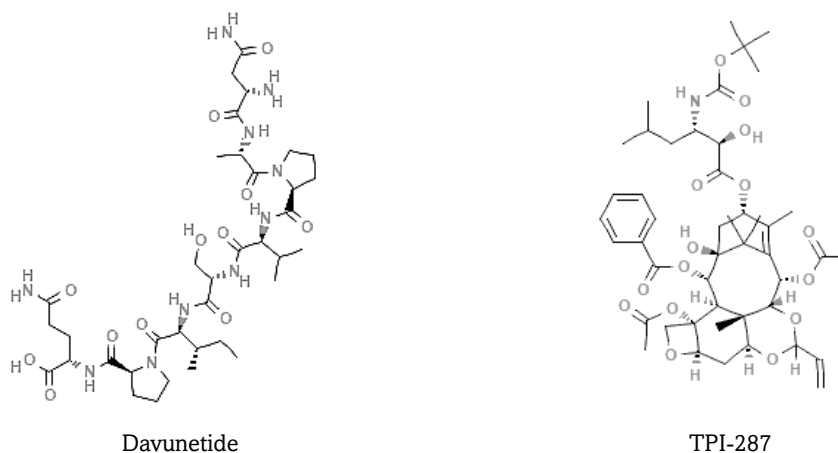
Figura 11: Estrutura química do azul de metileno. Adaptado(60).

5.2.3. Estabilização dos microtúbulos

Considerando que a hiperfosforilação da proteína tau leva à perda das suas funções, nomeadamente a estabilização dos microtúbulos, e, conseqüentemente, provoca a rotura do transporte axonal e citoesqueleto celular dos neurónios, o desenvolvimento de fármacos estabilizadores de microtúbulos poderá ser uma abordagem interessante.

Davunetide (figura 12) é um neuropéptido, derivado de fatores neurotróficos, que demonstrou propriedades neuroprotetoras ao aumentar a afinidade da ligação entre os microtúbulos e a proteína tau e ao reduzir a fosforilação de tau em modelos animais(100). O fármaco foi testado por via intranasal em doentes com DA prodrômica, mas não demonstrou efeitos terapêuticos significativos, sendo necessários mais estudos para avaliar a sua eficácia(101).

TPI-287 (figura 12) é um derivado do paclitaxel (utilizado na quimioterapia) que atravessa eficientemente a BHE e que está a ser estudado para o tratamento de taupatias(102). Um ensaio clínico de fase I em doentes com DA leve a moderada revelou resultados encorajadores, com potenciais benefícios ao nível das capacidades cognitivas e atividade das células neuronais. Os efeitos adversos predominantes foram reações anafilatóides(103).



Davunetide

TPI-287

Figura 12: Estrutura química dos estabilizadores de microtúbulos. Adaptado(104).

5.2.4. Promoção da eliminação de tau

O racional da imunoterapia consiste na utilização/produção de anticorpos específicos para as formas fosforiladas de tau, sem reagirem contra as formas não patológicas. A neutralização e a eliminação das formas anormais de tau, impede a sua propagação e a neurotoxicidade daí resultante.

- **Imunoterapia ativa**

AADvac1 foi a primeira candidata a vacina anti-tau a ser testada em ensaios clínicos e tem demonstrado grande potencial como terapêutica da DA. Consiste num péptido sintético derivado da sequência correspondente ao domínio de ligação da proteína tau aos microtúbulos(87,105). A vacina demonstrou ser bem tolerada e segura, constatando-se que as reações adversas no local de injeção foram os efeitos adversos mais frequentes no grupo tratado. Subsequentemente à administração de 11 doses num período de 2 anos, a vacina reduziu os níveis dos biomarcadores associados à patologia e neurodegeneração de tau, principalmente os níveis plasmáticos de NfL e os níveis de p-tau217 no LCR. Adicionalmente, mitigou a deterioração cognitiva e funcional em doentes com DA leve(106).

ACI-35 é uma vacina lipossomal que contém inúmeras cópias de fragmentos de p-tau ancoradas na bicamada fosfolipídica. Após demonstrar induzir uma resposta imunológica fraca, foi desenvolvida uma nova versão da vacina, a ACI-35.030, que incorpora péptidos dos linfócitos Th para melhor estimular o sistema imunitário(26). A companhia *AC Immune SA* anunciou que a vacina estimulou uma resposta imunológica robusta, com a produção de Ac IgM e IgG, predominantemente contra as formas fosforiladas de tau, em doentes com DA prodrómica a leve no ensaio de fase I/II(107).

- **Imunoterapia passiva**

Gosuranemab, tilavonemab, semorinemab e zagotenemab são Ac IgG4 humanizados que reconhecem o fragmento N-terminal de formas extracelulares da proteína tau e cujos resultados dos ensaios clínicos de fase II não revelaram efeitos terapêuticos em doentes com DA prodrómica a leve(108–111).

Bepranemab é um Ac IgG4 humanizado desenvolvido para se ligar a uma região intermédia da proteína tau (aminoácidos 235-250), próxima do domínio de ligação aos microtúbulos, em vez da região N-terminal. Com este design é expectável que a ligação do Ac à região central interfira em maior extensão na agregação e na propagação da proteína tau patológica do que os Ac's anteriormente referidos(52,112). Está a decorrer um ensaio clínico de fase II, com data de

terminação em julho de 2025, cujos objetivos consistem na avaliação da eficácia, da segurança e da tolerabilidade deste Ac em doentes com DA prodrómica a leve(113). Porém, a empresa divulgou resultados promissores, especificamente uma redução da acumulação da proteína tau em determinadas regiões cerebrais e uma minimização da deterioração cognitiva em subgrupos de doentes com baixos níveis de tau basal e não portadores de ApoE4(112).

Posdinemab é um Ac IgG1 humanizado, que também reconhece a região intermédia da p-tau quando é libertada dos neurónios, e ao qual foi concedido a designação de *Fast Track* pela FDA(114). Num ensaio clínico de fase I, o Ac demonstrou um perfil de segurança e tolerabilidade favorável e induziu a redução de biomarcadores associados à neurodegeneração(115). Está a decorrer um ensaio clínico de fase II (NCT04619420) para avaliar a eficácia e segurança do Ac em doentes com DA prodrómica a leve.

Outros Ac's em desenvolvimento ainda em fases iniciais são E2814, LuAF87908 e ADEL-Y01(52).

Tabela 4: Ensaio clínico de TMDs anti-tau para o tratamento da DA.

Classe	Fármaco	População (Fase da DA)	Fase	Ensaio clínico	Observações	Ref ^a
Inibidores da GSK-3 β	Tideglusib (NP-12)	Leve a moderada	II	NCT01350362	Sem benefícios terapêuticos; tolerabilidade e segurança aceitáveis	(87)
	Carbonato de lítio	Prodrómica	II	NCT01055392	Benefícios cognitivos; tolerabilidade e segurança aceitáveis	
	NanoLithium® NP03	Leve a moderada	II	NCT05423522	Resultados ainda não publicados	(94)
Ativador da PP2A	Selenato de sódio	Leve a moderada	II	ACTRN12611 001200976	Sem benefícios terapêuticos; segurança e tolerabilidade aceitáveis	(97)
Inibidores da agregação de tau	Cloreto de metiltionínio (MTC)	Leve a moderada	II	NCT01689233	Benefícios cognitivos: tolerabilidade e absorção limitada	(98)

	Leuco-metiltionínio (TRx0237)	Leve a moderada	III	NCT01689246	Sem benefícios terapêuticos	(116)
Estabilizadores dos microtúbulos	Davunetide (AL-108/NAP)	Prodrômica	II	NCT00422981	Sem benefícios terapêuticos	(87)
	TPI-287	Leve a moderada	I	NCT01966666	Potenciais benefícios cognitivos; reações anafilatóides	(103)
Imunoterapia ativa	AADvac1	Leve	II	NCT02579252	Imunogenicidade positiva; alterações significativas nos biomarcadores; benefícios cognitivos e funcionais	(87)
	ACI-35.030 (ou JNJ-64042056)	Prodrômica a leve	I/II	NCT04445831	Imunogenicidade positiva; segurança e tolerabilidade favoráveis	(107)
Imunoterapia passiva	Gosuranemab (BIIB092/BMS-986168)	Prodrômica a leve	II	NCT03352557	Sem benefícios cognitivos; tolerabilidade e segurança aceitáveis	(108)
	Tilavonemab (ABBV-8E12/C2N8E12)	Prodrômica a leve	II	NCT02880956		(109)
	Semorinemab (RO7105705)	Prodrômica a leve	II	NCT03289143		(110)
	Zagotenemab (LY3303560)	Prodrômica a leve	II	NCT03518073		(111)
	Bepranemab (UCB0107)	Prodrômica a leve	II	NCT04867616	Ensaio a decorrer	(113)
	Posdinemab (JNJ-63733657)	Prodrômica a leve	II	NCT04619420	Ensaio a decorrer	(117)

5.3. Terapia baseada na ApoE

A ApoE é a apolipoproteína mais abundante no SNC e a sua produção é regulada de forma independente daquela que ocorre na periferia, nomeadamente no fígado. A associação da presença do alelo $\epsilon 4$ e o risco de desenvolvimento de DA é mais que reconhecida, enquanto que o alelo $\epsilon 2$ parece exercer um efeito protetor. O facto da ApoE estar implicada na deposição das placas amilóide, na neuroinflamação, na hiperfosforilação da proteína tau e na manutenção da integridade da BHE torna esta proteína um alvo terapêutico especialmente relevante(32,33).

Uma estratégia terapêutica baseia-se na modulação dos níveis de ApoE através de Ac's que a neutralizem. HJ6.3 é um Ac específico para a ApoE que, quando administrado por via intraperitoneal em ratinhos com placas amilóide pré-existentes, conseguiu reduzir a deposição de $A\beta$ e melhorar as capacidades de memória e de aprendizagem espacial dos animais, sem afetar os níveis de colesterol plasmático(118).

A modulação da função da ApoE através de péptidos miméticos também tem sido investigada. Estes compostos competem para os locais de ligação da ApoE aos seus recetores, impedindo a sua atividade(32). Um exemplo é o péptido CN-105 que reduziu déficits de memória em modelos de ratinhos de DA. O mecanismo de ação concreto do composto ainda é desconhecido, mas pensa-se que provém dos efeitos pleiotrópicos, incluindo neuroprotecção e neuroinflamação, do recetor LRP1, do qual o mimético deriva(119).

Uma outra abordagem consiste na terapia génica, particularmente na utilização de vetores virais de modo a inserir no genoma do hospedeiro o gene da ApoE2. O racional desta terapia consiste no aumento da expressão deste alelo protetor de forma a contrabalançar os efeitos tóxicos da ApoE4(33). Face aos resultados encorajadores em primatas não humanos(120), foi realizado um ensaio clínico de fase I/II em doentes com DA prodrómica a moderada, homozigóticos para ApoE4, com o objetivo de avaliar a segurança e a toxicidade da administração intratecal de um vetor do vírus adeno-associado portador da cadeia complementar do gene humano que codifica para a ApoE2(121). Embora os resultados ainda não tenham sido publicados, a *Lexeo Therapeutics*, anunciou na *2024 Clinical Trials on Alzheimer's Disease Conference*, que o fármaco LX1001 (figura 13) revelou ser seguro e bem tolerado, e com efeito na redução de biomarcadores de tau no LCR(122).

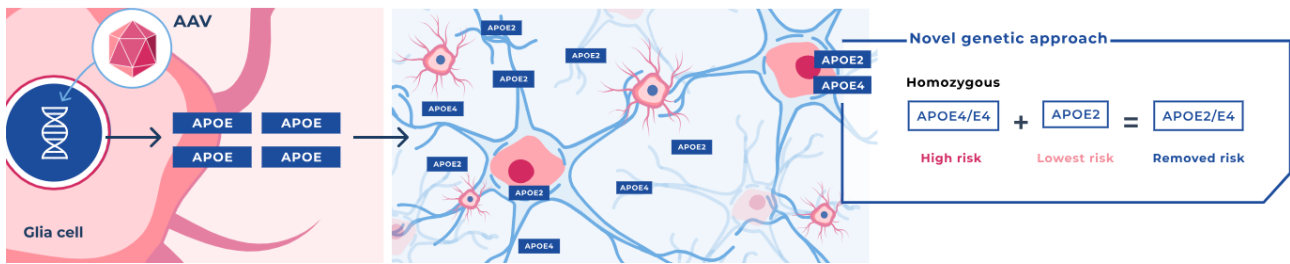


Figura 13: Mecanismo de ação de LX1001. Adaptado(123).

5.4. Terapia anti-inflamatória

A neuroinflamação desempenha um papel central na patogênese da DA, na medida em que a ativação anormal da microglia e dos linfócitos está intrinsecamente implicada na progressão da doença. Deste modo, a terapia imunomoduladora, ao atuar nas várias vias de inflamação e nos seus mediadores, tem como finalidade regular a resposta imune(52).

Uma estratégia envolve a modulação da microglia através dos seus recetores. O recetor TREM2, cuja mutação constitui um fator de risco para a DA, controla a proliferação de células mieloides, a sua atividade fagocítica e, conseqüentemente, a inflamação(52). AL002 é um Ac monoclonal IgG1 que ativa o recetor TREM2, promovendo a eliminação de A β e de tau. Em ratinhos, a administração deste Ac duplicou o número de células da microglia no cérebro e aumentou a expressão de genes pro-inflamatórios e de reparação, o que se traduziu na redução de depósitos de amilóide(124). O fármaco foi testado em doentes com DA prodrômica a leve, mas os ensaios foram terminados devido à ausência de efeitos terapêuticos e de alterações nos biomarcadores da doença(125). Outro exemplo é o CpG 1018, uma sequência oligonucleotídica, habitualmente utilizada como adjuvante na formulação de vacinas. Este composto, ao mimetizar o DNA bacteriano, ativa a resposta inata via TLR 9, presente na membrana da microglia(126). O seu potencial em eliminar as placas amilóide está a ser testado em doentes com DA prodrômica a leve (NCT05606341).

A modulação das vias de sinalização da inflamação é também uma abordagem terapêutica considerada. Masitinib (figura 14) é um inibidor da tirosina cinase que interfere na sobrevivência, migração e atividade dos mastócitos e da microglia, razão pela qual a sua aplicação no tratamento de doenças neuroinflamatórias seja pertinente(127). Em ensaios pré-clínicos demonstrou restaurar as capacidades de aprendizagem espacial, revelando um efeito protetor ao nível das sinapses(128). Num ensaio clínico de fase II/III, masitinib foi avaliado como terapia adicional em doentes com DA leve a moderada que já estavam sob terapêutica com um IAcHe e/ou memantina, demonstrando reduzir a progressão da deterioração cognitiva(129). Um estudo confirmatório está a decorrer (NCT05564169).

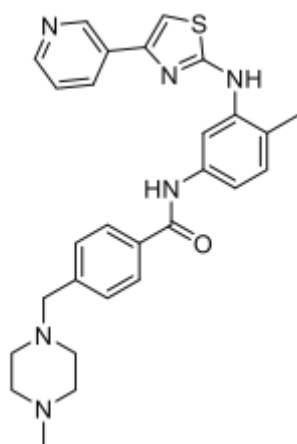


Figura 14: Estrutura química de masitinib. Adaptado(8).

Como outras terapias biológicas, tem-se como exemplos os fármacos daratumumab e XPro1595. O primeiro é um Ac monoclonal humano anti-CD38, aprovado para o tratamento do mieloma múltiplo. Evidências demonstram que a expressão de CD38 está aumentada nos linfócitos T CD8⁺ em doentes nas fases iniciais da DA, traduzindo-se numa atividade citotóxica significativa(52). O Ac foi testado em doentes com DA leve a moderada e demonstrou um perfil de segurança e tolerabilidade seguro, induzindo uma redução robusta de células CD8. São necessários mais estudos para averiguar se esta estratégia terapêutica é viável(130). Por sua vez, XPro1595 é uma proteína biológica pegilada que neutraliza a citocina inflamatória TNF- α , formando heterodímeros e impedindo a sua ligação aos recetores TNF tipo 1(52). Os resultados promissores dos ensaios pré-clínicos(131) conduziram ao estudo deste fármaco em doentes com DA prodrômica a leve num ensaio clínico de fase II (NCT05318976) que ainda está a decorrer.

5.5. Terapia baseada em células estaminais

Recentemente, tem-se intensificado a investigação sobre o potencial terapêutico das células estaminais no tratamento de doenças neurodegenerativas, como a DA, devido à capacidade de auto-renovação e diferenciação multidirecional destas células. Esta abordagem terapêutica consiste na transplantação de células estaminais ou de células delas derivadas, no cérebro, de modo a promover a reparação e regeneração neuronal(1,127). Ensaios pré-clínicos têm demonstrado resultados encorajadores, como a atenuação da neuroinflamação, a redução da patologia associada ao péptido A β e à proteína tau, a indução de neurogênese e sinaptogênese, bem como a melhoria das capacidades cognitivas. Entre os principais modelos de células mais explorados para este fim destacam-se as células estaminais embrionárias (ESCs), as células

estaminais neurais (NSCs), as células estaminais mesenquimais (MSCs) e as células estaminais pluripotentes induzidas (iPSCs)(132). Alguns destes modelos já se encontram a ser testados em ensaios clínicos (tabela 5).

Tabela 5: Tipos de células estaminais, a sua origem e os fármacos a serem testados em ensaios clínicos.

Tipos de células estaminais	Origem / Caracterização das células estaminais	Fármaco	Ensaio clínicos (estado)	População (Fase da DA)	Ref ^a
ESCs	<ul style="list-style-type: none"> Derivam da massa interna do blastocisto; Auto-renovação ilimitada; Pluripotentes. 	Inexistência de ensaios clínicos			(133)
NSCs	<ul style="list-style-type: none"> Presentes no SNC durante o desenvolvimento e na fase adulta; Multipotentes (diferenciação em células nervosas). 	Inexistência de ensaios clínicos			
MSCs	<ul style="list-style-type: none"> Obtidas a partir do cordão umbilical (UC-MSCs), medula óssea (BM-MSCs), tecido adiposo (AdMSCs), placenta (PMSCs), etc; Multipotentes (diferenciação em células da linhagem mesodérmica). 	UC-MSCs humanas	NCT02672306 (desconhecido)	Leve a moderada	(52, 133)
		Lomecel-B (BM-MSCs alogénicas)	NCT05233774 (terminado)	Leve	
		AstroStem (AdMSCs autólogas)	NCT03117738 (terminado)	Leve a moderada	
		CB-AC-02 (MSCs da placenta humana)	NCT02899091 (ativo)	Não especificado	
iPSCs	Células somáticas reprogramadas geneticamente em células pluripotentes.	iPSCs a partir de células somáticas doadas por doentes com doenças neurodegenerativas	NCT00874783 (em recrutamento)	Não especificado	(52)

Atualmente não existem ensaios clínicos relativos à utilização de NSCs e de ESCs no tratamento da DA, embora estas células tenham sido objeto de estudo em ensaios pré-clínicos. Verificou-se que as NSCs atuam primariamente de duas formas: substituição das células nervosas lesadas, repondo a integridade do SNC, e secreção de fatores neurotróficos que estimulam a atividade sináptica por efeito parácrino(132). Apesar de se verificarem melhorias nas capacidades cognitivas em modelos de ratinhos da DA transplantados, o efeito terapêutico destas células nas placas amilóides é inconsistente(134). Já a transplantação de ESCs em ratinhos transgênicos demonstra também potenciais benefícios terapêuticos, contudo a sua investigação clínica está constringida por limitações éticas e imunogênicas(132).

A transformação de células somáticas em iPSCs, capazes de se diferenciarem em qualquer tipo de célula *in vivo* e *in vitro*, preservando simultaneamente a identidade genética do doador, torna esta tecnologia aliciante para o tratamento da DA(133). Ratinhos em que lhes foram administrados no hipocampo células precursoras neurais derivadas de iPSCs revelaram uma capacidade de memória melhorada e redução da acumulação de A β e de tau(135). O ensaio clínico NCT00874783, ainda em fase de recrutamento, tem como finalidade a geração de iPSCs, a partir de células somáticas de biópsias de pele ou de cabelo de doentes diagnosticados com uma doença neurodegenerativa, nomeadamente a DA. As células resultantes serão utilizadas para a investigação de doenças neurodegenerativas, como ainda no desenvolvimento de tecnologias que, futuramente, possibilitem a sua aplicação como estratégia terapêutica(136).

Devido à sua acessibilidade, fácil manuseamento e reduzida imunogenicidade e carcinogenicidade, as MSCs são o modelo de células mais estudado para o tratamento da DA. Além de exercerem um efeito anti-inflamatório e imunomodulador, reduzem também a patologia amilóide e estimulam a neurogênese, incluindo no sistema colinérgico, melhorando assim as funções cognitivas e motoras de ratinhos transgênicos APP/PS1(137,138). É de destacar lomecel-B, uma terapia alogénica baseada em MSCs isoladas da medula óssea de doadores adultos, que revelou mitigar a progressão da DA, verificando-se benefícios cognitivos e redução da neuroinflamação em doentes com DA leve. Além disso, a administração intravenosa de múltiplas doses de lomecel-B demonstrou ser segura, uma vez que a incidência de reações adversas foi semelhante em todos grupos, incluindo no grupo controlo(139).

Independentemente das vantagens primárias da aplicação das células estaminais para combater a progressão da DA, existem algumas limitações a considerar, como as potenciais reações de rejeição imunológica, a possibilidade da migração das células transplantadas para

outros locais, a dificuldade no controlo da diferenciação das células e a sua capacidade tumorigénica inerente(52,133).

5.6. Terapia génica

A terapia génica envolve um conjunto de técnicas que permitem a manipulação de material genético - adição, silenciamento, substituição ou edição de genes – com o propósito de curar ou modificar a progressão de uma doença. A necessidade de tratamentos novos e eficazes, aliada ao conhecimento crescente dos fatores genéticos etiológicos da DA impulsionam a investigação da terapia génica como uma potencial estratégia terapêutica(2).

Um dos métodos de terapia génica consiste na introdução de ácidos nucleicos na célula do hospedeiro, através de vetores virais ou não virais, assegurando a expressão do gene de interesse. Como exemplo tem-se o fármaco LX1001, um vetor do vírus adeno-associado portador do gene humano que codifica para a ApoE2, referido anteriormente como uma terapia baseada na ApoE(52,122).

Outro método de terapia génica em investigação clínica envolve oligonucleótidos antisense (ASOs) - pequenas sequências de cadeia única de DNA ou de RNA que se ligam especificamente a uma certa sequência de RNA mensageiro (mRNA), impedindo a sua tradução em proteína (figura 15) (52). BIIB080 é um ASO que reconhece o mRNA de tau, reduzindo a sua produção e acumulação. Está a ser testado num ensaio clínico de fase II (NCT05399888) em doentes com DA prodrómica a leve, após os ensaios de fase I demonstrarem uma redução dose-dependente e mantida dos níveis de tau no LCR(140). A aplicação de ASOs foi também explorada com o objetivo de modular os níveis de ApoE. Num estudo realizado em ratinhos transgénicos que sobexpressavam versões humanas mutadas das proteínas tau e ApoE4, a administração cirúrgica intracerebroventricular de ASO resultou na diminuição dos níveis de ApoE4 e na atenuação da atrofia cerebral(141).

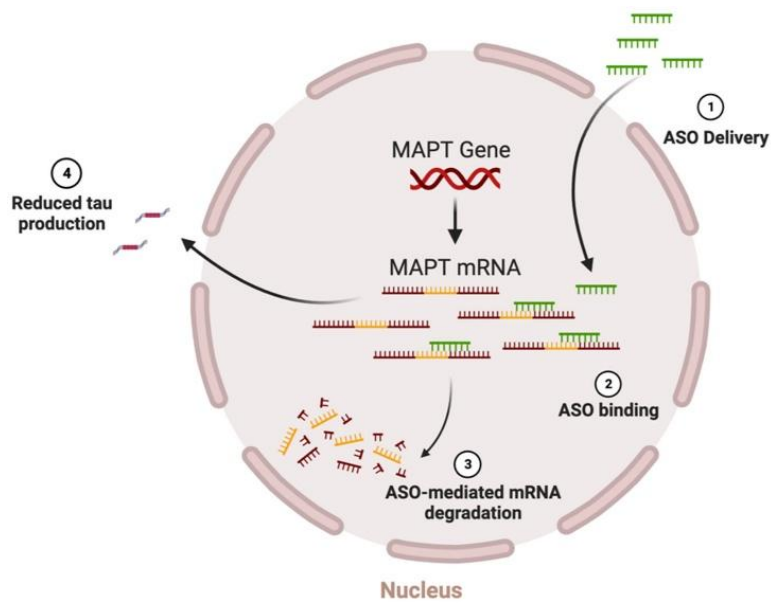


Figura 15: A aplicação de ASOs dirigidos para o mRNA de tau como estratégia terapêutica da DA. Adaptado(142).

6. Perspetivas futuras e obstáculos

O desenvolvimento de terapêuticas para a DA tem-se centrado nas principais características patológicas da DA - deposição das placas amilóide e acumulação de NFTs. Apesar dos resultados positivos obtidos em ensaios clínicos recentes e da aprovação de imunoterapias para o tratamento da DA na prática clínica, é imprescindível explorar abordagens terapêuticas alternativas, visto que a doença resulta de uma multiplicidade de processos patológicos(143).

Uma estratégia atualmente em investigação envolve o eixo microbiota-intestino-cérebro (figura 16), que se fundamenta na interação bidirecional entre a microbiota intestinal e o cérebro, embora os mecanismos desta conexão serem ainda pouco compreendidos. Estudos pré-clínicos sugerem que a variação dos níveis e/ou da composição da microbiota intestinal pode alterar a produção de metabolitos, mais concretamente neurotransmissores e neuromoduladores, que afetam a função cerebral(144). A disbiose intestinal, associada à perda de integridade da barreira gastrointestinal pode potenciar a migração destes microrganismos e a libertação de toxinas por eles produzidas, desencadeando uma resposta inflamatória sistémica e o aumento da permeabilidade da BHE. Estes eventos favorecem a neuroinflamação e, conseqüentemente, a patologia de A β e de tau. Curiosamente, observou-se que os níveis de microbiota intestinal são inferiores em doentes com DA, o que torna a modulação da sua composição, através da utilização de antibióticos, prebióticos e probióticos, uma alternativa terapêutica a considerar(143,144). Um exemplo notável é o oligomanato de sódio (GV-971), um probiótico composto por uma mistura de oligossacarídeos derivados de algas marinhas castanhas, aprovado na China em 2019 para o tratamento da DA leve a moderada, após demonstrar efeitos benéficos na inibição da agregação do péptido A β e na modulação da neuroinflamação(1).

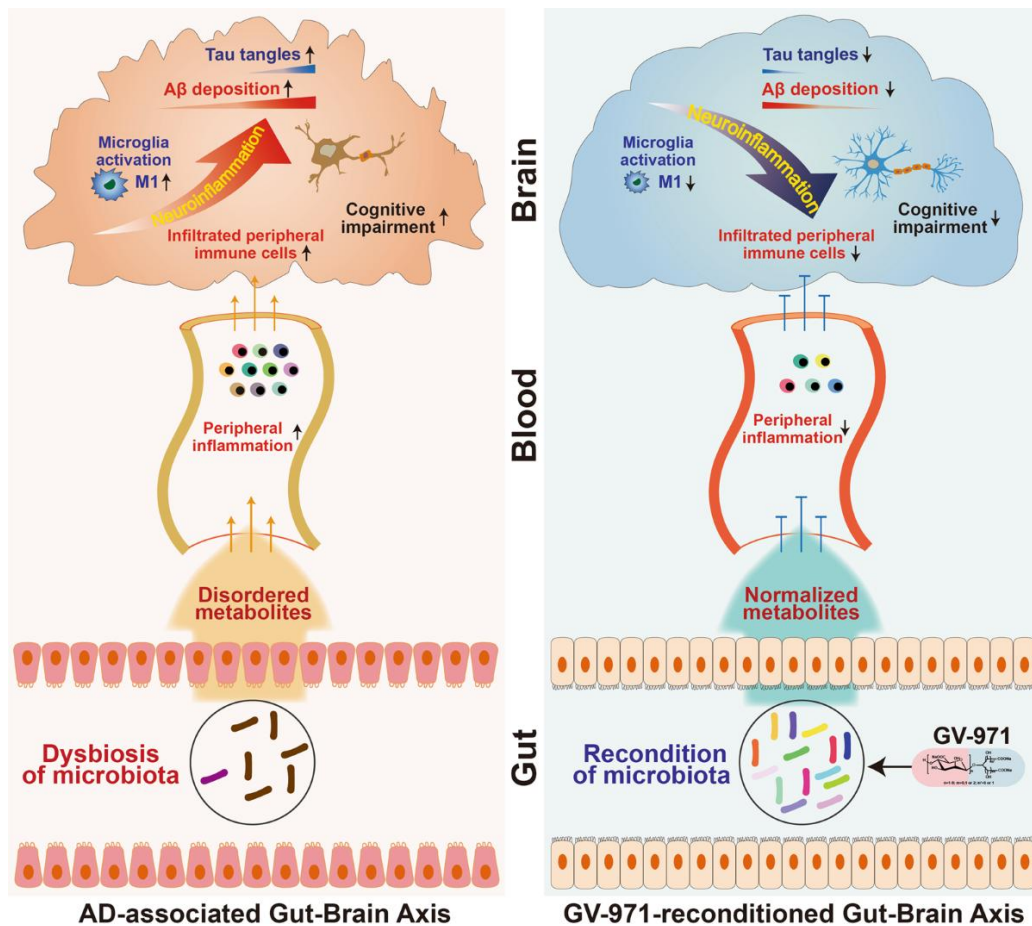


Figura 16: Progressão do eixo microbiota-intestino-cérebro (esquerda) e o mecanismo de ação de GV-971 (direita). Adaptado(145).

No entanto, a utilização de fármacos dirigidos a um só alvo para o tratamento de doenças com etiologias complexas como a DA tem-se revelado insuficiente porque não interfere na rede fisiopatológica completa(146). Logo, é necessário transitar destas intervenções terapêuticas tradicionais para um paradigma multialvo, que oferece um alívio sintomático ao doente e benefícios modificadores da doença. As terapias multialvo consistem na aplicação de uma única molécula que interage com diferentes alvos interconectados, resultando num efeito sinérgico com melhor eficácia e menos efeitos adversos do que os fármacos que atuam num único fator(8). Ladostigil (figura 17) é um fármaco multifuncional que consiste na combinação da rasagilina (um inibidor seletivo da monoamina oxidase B cerebral) com a rivastigmina e cujo mecanismo farmacológico consiste no aumento da neurotransmissão colinérgica. Apesar do seu racional farmacológico promissor, o fármaco falhou os ensaios clínicos de fase II. Ainda assim, a terapia multialvo tem o poder de revolucionar a abordagem terapêutica da DA, já que o seu grande potencial reside na capacidade de interferir simultaneamente nas vias patológicas do péptido Aβ e da proteína tau(1,146).

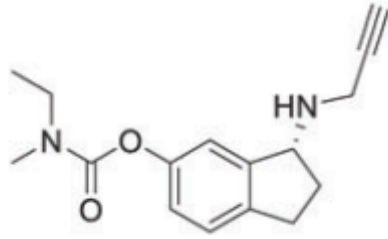


Figura 17: Estrutura química de ladostigil. Adaptado(8).

Recentemente a investigação dos potenciais benefícios de compostos naturais para o tratamento da DA tem ganho alguma atenção, A multiplicidade de alvos em que podem atuar, os efeitos adversos mínimos e a facilidade de administração são aspetos que tornam a sua utilização atrativa(147). Alguns compostos naturais, como *Ginkgo biloba*, resveratrol, curcumina, quercetina, capsaicina e bacopa, são considerados agentes promotores da memória, tendo demonstrado efeitos neuroprotetores, especialmente a inibição da formação do péptido A β e a promoção da sua eliminação, em ensaios pré-clínicos. Estes compostos, na sua maioria encontrados em frutas, vegetais e especiarias, são ricos em polifenóis que são reconhecidos pela sua capacidade antioxidante e capacidade de quelação de metais(15).

Mesmo as terapêuticas convencionais, os IACHes e a memantina, continuam a ser exploradas com o intuito de melhorar a sua eficácia, frequentemente comprometida por inúmeras limitações. Entre estas destacam-se o metabolismo de 1ª passagem (no caso de fármacos administrados oralmente), a elevada ligação às proteínas plasmáticas, características físico-químicas (solubilidade, permeabilidade, peso molecular e carga elétrica) desfavoráveis e a elevada seletividade da BHE. Consequentemente, os fármacos atingem concentrações subterapêuticas no cérebro, o que exige o aumento da dose e/ou da frequência de administração, aumentando o risco de toxicidade sistémica. Neste contexto, o surgimento de sistemas de veiculação de fármacos vem contornar estes problemas, ao permitir a alteração dos parâmetros farmacocinéticos dos fármacos. Adicionalmente, podem 1) aumentar a solubilidade e/ou permeabilidade do fármaco, facilitando a sua passagem pela BHE, 2) assegurar uma concentração terapêutica constante por longos períodos de tempo, através da libertação controlada do fármaco, e 3) direcionar a libertação do fármaco especificamente no tecido alvo, evitando efeitos adversos sistémicos(148,149). Estas estratégias de veiculação podem ser agrupadas consoante o material utilizado para a encapsulação do fármaco: sistemas lipídicos ou poliméricos, onde se incluem as nanopartículas e as nanoemulsões, sistemas baseados em gel (oleogel e hidrogel) e sistemas de veiculação conjugados(149).

Apesar das perspectivas promissoras, o número de fármacos avaliados em ensaios clínicos que demonstram eficácia terapêutica relevante continua a ser reduzido. Atualmente, a investigação e o desenvolvimento terapêutico da DA enfrenta inúmeros desafios, particularmente:

- Compreensão limitada da fisiopatologia da DA: a DA é uma doença complexa e multifatorial, associada a vários fatores de risco e comorbilidades(150). As incertezas quanto aos fatores causadores desta doença e o desconhecimento de muitos aspetos dos mecanismos fisiopatológicos dificultam o desenvolvimento de tratamentos dirigidos a um determinado alvo(1).
- Heterogeneidade da DA: a interação entre diferentes genótipos e fenótipos contribui para a heterogeneidade da doença, o que torna a etiologia da DA mais complexa. Isto tem implicações nos processos moleculares patológicos, na progressão da doença e na apresentação clínica, que variam entre indivíduos. Logo, as intervenções terapêuticas podem demonstrar diferentes resultados em diferentes subtipos ou fases da DA, sendo necessária uma abordagem terapêutica individualizada.(1,151).
- Dificuldade no diagnóstico precoce: é reconhecido que os processos patológicos podem iniciar até 20 anos antes do surgimento dos primeiros sintomas clínicos e, portanto, a doença é frequentemente diagnosticada quando existe neurodegeneração significativa e irreversível. Adicionalmente, o diagnóstico tardio dificulta o desenvolvimento de terapias, principalmente, ao nível dos ensaios clínicos, porque os participantes podem apresentar uma deterioração cognitiva muito extensa, de tal forma que não é possível observar efeitos terapêuticos. Assim sendo, é necessário desenvolver métodos que permitam um diagnóstico mais preciso e precoce(1,152).
- Passagem de fármacos pela BHE: muitos fármacos que demonstram atividade potencial *in vitro* e em modelos animais não apresentam resultados clínicos, devido à sua incapacidade de penetrarem pela BHE. As características únicas desta barreira limitam a distribuição de fármacos para o cérebro, sendo imperativo desenvolver estratégias que ultrapassem este impedimento(1).
- Necessidade de biomarcadores fiáveis: o diagnóstico precoce da DA, tal como a avaliação de fármacos nos ensaios clínicos requerem biomarcadores precisos que reflitam totalmente os mecanismos patológicos e a progressão da doença, para que se consiga avaliar fidedignamente a eficácia dos fármacos(8,150).

- Modelos animais inadequados na investigação pré-clínica: frequentemente, os resultados obtidos em modelos animais não são reproduzidos na investigação clínica. Apesar destes modelos, como os ratinhos geneticamente modificados, terem utilidade no estudo da fisiopatologia da doença, apresentam limitações consideráveis. Além das diferenças inerentes entre espécies, os modelos animais apenas desenvolvem um subtipo de características fisiopatológicas, associado à mutação de um único gene. Em contraste, a DA está relacionada com variantes de múltiplos genes(150).
- Considerações éticas: os ensaios clínicos envolvem a participação de doentes com défices cognitivos, ou seja, indivíduos vulneráveis. Por conseguinte, deve ter-se em conta questões éticas relacionadas com o consentimento informado, relação benefício-risco do tratamento e suporte de apoio à família e cuidadores do doente, assegurando sempre a autonomia, dignidade e bem-estar deste(1).

7. Conclusão

A DA é a forma mais comum de demência e constitui uma das principais causas de incapacidade entre os idosos, com um impacto social, clínico e económico de grande magnitude. Associada a uma deterioração global, progressiva e irreversível das funções cognitivas, a DA compromete significativamente a qualidade de vida dos indivíduos.

A natureza complexa da DA resulta da interação entre diversos mecanismos fisiopatológicos, particularmente a acumulação extracelular de placas A β e a formação intracelular de NFTs. Apesar dos progressos alcançados na caracterização destes processos, ainda persistem dificuldades no diagnóstico e no tratamento da doença.

Durante muitos anos, as terapias convencionais, como os IChEs e a memantina, foram as únicas opções terapêuticas disponíveis, focando-se essencialmente no alívio sintomático das manifestações cognitivas e comportamentais. A sua incapacidade de modificarem a progressão da doença conduziu à investigação de novas abordagens terapêuticas que atuem diretamente nos mecanismos subjacentes da DA, tais como imunoterapias, pequenas moléculas, terapias com células estaminais e terapia génica. Apesar dos ensaios clínicos revelarem resultados encorajadores, também evidenciaram os múltiplos desafios inerentes ao tratamento da DA, nos quais se destacam a fraca translação dos resultados pré-clínicos para a prática clínica, a variabilidade na resposta individual aos tratamentos, a dificuldade em atingir os alvos moleculares com eficácia e segurança e a escassez de biomarcadores sensíveis para a avaliação da resposta terapêutica. Contudo, três anticorpos monoclonais que têm como alvo o péptido A β foram aprovados pelas entidades reguladoras FDA e/ou EMA— aducanumab, donanemab e lecanemab — marcando um avanço importante na abordagem terapêutica da DA.

As perspetivas futuras apontam para a necessidade de um novo paradigma terapêutico, assente em diagnósticos precoces, medicina personalizada e estratégias terapêuticas combinadas. Embora a cura para a DA ainda não tenha sido alcançada, o percurso científico e terapêutico até à atualidade demonstra um progresso sustentado e promissor. O futuro nesta área dependerá da consolidação de esforços multidisciplinares e do investimento contínuo em inovação terapêutica.

8. Referências bibliográficas

1. Kamatham PT, Shukla R, Khatri DK, Vora LK. Pathogenesis, diagnostics, and therapeutics for Alzheimer's disease: Breaking the memory barrier. *Ageing Res Rev* [Internet]. 1 de Novembro de 2024 [citado 2 de Fevereiro de 2025];101:102481. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S156816372400299X?via%3Dihub>
2. Rosete MTTC, Carmona S, Silva S. Terapia génica na doença de Alzheimer: uma nova abordagem terapêutica. *Acta Farmacêutica Portuguesa* [Internet]. 30 de Dezembro de 2021 [citado 2 de Fevereiro de 2025];10(2):64–105. Disponível em: <https://actafarmacaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/274>
3. Bondi MW, Edmonds EC, Salmon DP. Alzheimer's Disease: Past, Present, and Future. *Journal of the International Neuropsychological Society* [Internet]. 1 de Outubro de 2017 [citado 2 de Fevereiro de 2025];23(9–10):818–31. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/journal-of-the-international-neuropsychological-society/article/alzheimers-disease-past-present-and-future/CADE64BC767ECCCF0062AA9D0573A81B>
4. Aksnes M. Amyloidogenic nanoplques as a potential biomarker for Alzheimer's disease [Internet] [Tese de Doutoramento]. [Oslo]: Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine; 2022 [citado 31 de Março de 2025]. Disponível em: <https://www.duo.uio.no/bitstream/handle/10852/93413/PhD-Aksnes-2022.pdf?sequence=1>
5. Nichols E, Steinmetz JD, Vollset SE, Fukutaki K, Chalek J, Abd-Allah F, et al. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health* [Internet]. 1 de Fevereiro de 2022 [citado 2 de Fevereiro de 2025];7(2):e105–25. Disponível em: <http://www.thelancet.com/article/S2468266721002498/fulltext>
6. Li X, Feng X, Sun X, Hou N, Han F, Liu Y. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2019. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 10 de Outubro de 2022 [citado 2 de Fevereiro de 2025];14:937486. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/aging-neuroscience/articles/10.3389/fnagi.2022.937486/full>

7. Georges J, Bintener C, Miller O. Dementia in Europe Yearbook 2019: Estimating the prevalence of dementia in Europe. *Alzheimer Europe* [Internet]. 28 de Janeiro de 2020 [citado 2 de Fevereiro de 2025];1–108. Disponível em: https://www.alzheimer-europe.org/resources/publications/dementia-europe-yearbook-2019-estimating-prevalence-dementia-europe?language_content_entity=en
8. Zhang J, Zhang Y, Wang J, Xia Y, Zhang J, Chen L. Recent advances in Alzheimer’s disease: mechanisms, clinical trials and new drug development strategies. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 23 de Agosto de 2024 [citado 2 de Fevereiro de 2025];9(1):1–35. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01911-3>
9. Valdez-Gaxiola CA, Rosales-Leycegui F, Gaxiola-Rubio A, Moreno-Ortiz JM, Figuera LE, Valdez-Gaxiola CA, et al. Early- and Late-Onset Alzheimer’s Disease: Two Sides of the Same Coin? *Diseases* [Internet]. 1 de Junho de 2024 [citado 4 de Fevereiro de 2025];12(6):110. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11202866/>
10. Knopman DS, Amieva H, Petersen RC, Chételat G, Holtzman DM, Hyman BT, et al. Alzheimer disease. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 1 de Dezembro de 2021 [citado 2 de Fevereiro de 2025];7(1):33. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8574196/>
11. Breijyeh Z, Karaman R, Muñoz-Torrero D, Dembinski R. Comprehensive Review on Alzheimer’s Disease: Causes and Treatment. *Molecules* [Internet]. 1 de Dezembro de 2020 [citado 2 de Fevereiro de 2025];25(24):5789. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7764106/>
12. Sheppard O, Coleman M. Alzheimer’s Disease: Etiology, Neuropathology and Pathogenesis. *Alzheimer’s Disease: Drug Discovery* [Internet]. 18 de Dezembro de 2020 [citado 3 de Fevereiro de 2025];1–22. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK566126/>
13. Alzheimer’s Association. Alzheimer’s Stages - Early, Middle, Late Dementia Symptoms | alz.org [Internet]. [citado 5 de Fevereiro de 2025]. Disponível em: <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/stages>
14. Porsteinsson AP, Isaacson RS, Knox S, Sabbagh MN, Rubino I. Diagnosis of Early Alzheimer’s Disease: Clinical Practice in 2021. *J Prev Alzheimers Dis* [Internet]. 1 de

- Julho de 2021 [citado 4 de Fevereiro de 2025];8(3):371–86. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.14283/jpad.2021.23>
15. Sheppard O, Coleman M. Alzheimer's Disease: Etiology, Neuropathology and Pathogenesis. Em: Huang X, editor. Alzheimer's Disease: Drug Discovery [Internet]. Brisbane, Australia: Exon Publications; 2020 [citado 21 de Junho de 2025]. p. 1–21. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK566125/pdf/Bookshelf_NBK566125.pdf
 16. Alexandre M, Gomes C. O papel dos biomarcadores na doença de Alzheimer [Internet] [Dissertação de Mestrado]. [Algarve]: Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade do Algarve; 2015 [citado 5 de Fevereiro de 2025]. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.1/7970>
 17. Apostolova LG. Alzheimer Disease. Continuum : Lifelong Learning in Neurology [Internet]. 1 de Abril de 2016 [citado 5 de Fevereiro de 2025];22(2 Dementia):419. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5390933/>
 18. Therriault J, Zimmer ER, Benedet AL, Pascoal TA, Gauthier S, Rosa-Neto P. Staging of Alzheimer's disease: past, present, and future perspectives. Trends Mol Med [Internet]. 1 de Setembro de 2022 [citado 9 de Fevereiro de 2025];28(9):726–41. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S147149142200137X?via%3Dihub>
 19. Goedert M. Alzheimer's and Parkinson's diseases: The prion concept in relation to assembled A β , tau, and α -synuclein. Science (1979) [Internet]. 7 de Agosto de 2015 [citado 9 de Fevereiro de 2025];349(6248). Disponível em: https://www.science.org/doi/10.1126/science.1255555?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
 20. van Oostveen WM, de Lange ECM. Imaging techniques in alzheimer's disease: A review of applications in early diagnosis and longitudinal monitoring. Int J Mol Sci [Internet]. 2 de Fevereiro de 2021 [citado 1 de Abril de 2025];22(4):1–34. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7924338/>
 21. Sharma S, Ricci C, Orobets KS, Karamyshev AL. Amyloid Precursor Protein and Alzheimer's Disease. International Journal of Molecular Sciences 2023, Vol 24, Page 14794 [Internet]. 30 de Setembro de 2023 [citado 11 de Fevereiro de 2025];24(19):14794. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/19/14794/htm>

22. Chen GF, Xu TH, Yan Y, Zhou YR, Jiang Y, Melcher K, et al. Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta Pharmacologica Sinica* 2017 38:9 [Internet]. 17 de Julho de 2017 [citado 11 de Fevereiro de 2025];38(9):1205–35. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/aps201728>
23. Hampel H, Hardy J, Blennow K, Chen C, Perry G, Kim SH, et al. The Amyloid- β Pathway in Alzheimer's Disease. *Mol Psychiatry* [Internet]. 1 de Outubro de 2021 [citado 11 de Fevereiro de 2025];26(10):5481. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8758495/>
24. Deture MA, Dickson DW. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration* 2019 14:1 [Internet]. 2 de Agosto de 2019 [citado 15 de Fevereiro de 2025];14(1):1–18. Disponível em: <https://molecularneurodegeneration.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13024-019-0333-5>
25. Zhang Y, Chen H, Li R, Sterling K, Song W. Amyloid β -based therapy for Alzheimer's disease: challenges, successes and future. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2023 8:1 [Internet]. 30 de Junho de 2023 [citado 15 de Fevereiro de 2025];8(1):1–26. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41392-023-01484-7>
26. Chen Y, Yu Y. Tau and neuroinflammation in Alzheimer's disease: interplay mechanisms and clinical translation. *Journal of Neuroinflammation* 2023 20:1 [Internet]. 14 de Julho de 2023 [citado 15 de Fevereiro de 2025];20(1):1–21. Disponível em: <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-023-02853-3>
27. Muralidar S, Ambi SV, Sekaran S, Thirumalai D, Palaniappan B. Role of tau protein in Alzheimer's disease: The prime pathological player. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 15 de Novembro de 2020 [citado 15 de Fevereiro de 2025];163:1599–617. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141813020340861?via%3Dihub>
28. Holmes BB, Furman JL, Mahan TE, Yamasaki TR, Mirbaha H, Eades WC, et al. Proteopathic tau seeding predicts tauopathy in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 14 de Outubro de 2014 [citado 15 de Fevereiro de 2025];111(41):E4376–85. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4205609/>
29. Clavaguera F, Hench J, Goedert M, Tolnay M. Invited review: Prion-like transmission and spreading of tau pathology. *Neuropathol Appl Neurobiol* [Internet]. 1 de Fevereiro

- de 2015 [citado 15 de Fevereiro de 2025];41(1):47–58. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/nan.12197>
30. Langerscheidt F, Wied T, Al Kabbani MA, van Eimeren T, Wunderlich G, Zempel H. Genetic forms of tauopathies: inherited causes and implications of Alzheimer’s disease-like TAU pathology in primary and secondary tauopathies. *Journal of Neurology* 2024 271:6 [Internet]. 30 de Março de 2024 [citado 15 de Fevereiro de 2025];271(6):2992–3018. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-024-12314-3>
 31. Zhang W, Xiao D, Mao Q, Xia H. Role of neuroinflammation in neurodegeneration development. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2023 8:1 [Internet]. 12 de Julho de 2023 [citado 16 de Fevereiro de 2025];8(1):1–32. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41392-023-01486-5>
 32. Raulin AC, Doss S V., Trottier ZA, Ikezu TC, Bu G, Liu CC. ApoE in Alzheimer’s disease: pathophysiology and therapeutic strategies. *Molecular Neurodegeneration* 2022 17:1 [Internet]. 8 de Novembro de 2022 [citado 23 de Fevereiro de 2025];17(1):1–26. Disponível em: <https://molecularneurodegeneration.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13024-022-00574-4>
 33. Reiss AB, Housny M, Gulkarov S, Hossain T, Locke B, Srivastava A, et al. Role of Apolipoprotein E in Alzheimer’s Disease Pathogenesis, Prognosis and Treatment. *Discov Med* [Internet]. 2024;36(189):1917. Disponível em: <https://www.discovmed.com/EN/10.24976/Discov.Med.202436189.179>
 34. Kaur S, Dasgupta G, Singh S. Altered Neurochemistry in Alzheimer’s Disease: Targeting Neurotransmitter Receptor Mechanisms and Therapeutic Strategy. *REVIEWS Neurophysiology* [Internet]. 4 de Dezembro de 2019 [citado 18 de Fevereiro de 2025];51(4):293–309. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11062-019-09823-7>
 35. Yang Z, Zou Y, Wang L. *International Journal of Molecular Sciences Review Neurotransmitters in Prevention and Treatment of Alzheimer’s Disease*. 2023 [citado 16 de Fevereiro de 2025]; Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms24043841>
 36. Revett TJ, Baker GB, Jhamandas J, Kar S. Glutamate system, amyloid β peptides and tau protein: functional interrelationships and relevance to Alzheimer disease pathology.

- J Psychiatry Neurosci [Internet]. 1 de Janeiro de 2013 [citado 18 de Fevereiro de 2025];38(1):6–23. Disponível em: <https://www.jpn.ca/content/38/1/6>
37. Huber N, Korhonen S, Hoffmann D, Leskelä S, Rostalski H, Remes AM, et al. Deficient neurotransmitter systems and synaptic function in frontotemporal lobar degeneration— Insights into disease mechanisms and current therapeutic approaches. *Molecular Psychiatry* 2021 27:3 [Internet]. 19 de Novembro de 2021 [citado 18 de Fevereiro de 2025];27(3):1300–9. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41380-021-01384-8>
38. DGS. NORMA DGS - Abordagem Diagnóstica e Terapêutica do Doente com Declínio Cognitivo ou Demência [Internet]. Vol. 053/2011. 2011 Set [citado 9 de Fevereiro de 2025]. Disponível em: www.dgs.pt
39. Gauthier S, Rosa-Neto P, Morais JA, Webster C. World Alzheimer Report 2021: Journey through the diagnosis of dementia [Internet]. London; 2021 Set [citado 9 de Fevereiro de 2025]. Disponível em: <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2021/>
40. He SY, Su WM, Wen XJ, Lu SJ, Cao B, Yan B, et al. Non-Genetic Risk Factors of Alzheimer’s Disease: An Updated Umbrella Review. *The Journal of Prevention of Alzheimer’s Disease* 2024 11:4 [Internet]. 29 de Maio de 2024 [citado 9 de Fevereiro de 2025];11(4):917–27. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.14283/jpad.2024.100>
41. Kaul M. HIV-1 associated dementia: update on pathological mechanisms and therapeutic approaches. *Curr Opin Neurol* [Internet]. Junho de 2009 [citado 9 de Fevereiro de 2025];22(3):315. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2779773/>
42. Fadel A, Hussain H, Hernandez RJ, Clichy Silva AM, Estil-las AA, Hamad M, et al. Mechanisms of Neurosyphilis-Induced Dementia: Insights into Pathophysiology. *Neurology International* 2024, Vol 16, Pages 1653-1665 [Internet]. 2 de Dezembro de 2024 [citado 9 de Fevereiro de 2025];16(6):1653–65. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2035-8377/16/6/120/htm>
43. Dhala I, Khan T, Prabhu A. Chimeric Conjugates for Alzheimer’s Disease. Em: Huang X, editor. *Alzheimer’s Disease: Drug Discovery* [Internet]. Brisbane, Australia: Exon Publications; 2020 [citado 23 de Fevereiro de 2025]. p. 165–80. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK566125/pdf/Bookshelf_NBK566125.pdf

44. Morató X, Pytel V, Jofresa S, Ruiz A, Boada M. Symptomatic and Disease-Modifying Therapy Pipeline for Alzheimer's Disease: Towards a Personalized Polypharmacology Patient-Centered Approach. *International Journal of Molecular Sciences* 2022, Vol 23, Page 9305 [Internet]. 18 de Agosto de 2022 [citado 23 de Fevereiro de 2025];23(16):9305. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/16/9305/htm>
45. Wang LY, Pei J, Zhan YJ, Cai YW. Overview of Meta-Analyses of Five Non-pharmacological Interventions for Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 25 de Novembro de 2020 [citado 22 de Fevereiro de 2025];12:594432. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/aging-neuroscience/articles/10.3389/fnagi.2020.594432/full>
46. Tan EC, Hilmer SN, Garcia-Ptacek S, Bell JS. Current approaches to the pharmacological treatment of Alzheimer's disease. *Aust J Gen Pract* [Internet]. 1 de Setembro de 2018 [citado 22 de Fevereiro de 2025];47(9):586–92. Disponível em: <https://www1.racgp.org.au/ajgp/2018/september/current-approaches-to-the-pharmacological-treatment/>
47. Atri A. Current and Future Treatments in Alzheimer's Disease. *Semin Neurol* [Internet]. 29 de Março de 2019 [citado 22 de Fevereiro de 2025];39(2):227–40. Disponível em: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0039-1678581.pdf>
48. Noetzli M, Eap CB. Pharmacodynamic, Pharmacokinetic and Pharmacogenetic Aspects of Drugs Used in the Treatment of Alzheimer's Disease. *Clinical Pharmacokinetics* 2013 52:4 [Internet]. 14 de Fevereiro de 2013 [citado 22 de Fevereiro de 2025];52(4):225–41. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40262-013-0038-9>
49. Asiri YA, Mostafa GAE. Vol. 35, StatPearls Publishing. StatPearls Publishing; 2023 [citado 22 de Fevereiro de 2025]. p. 117–50 Donepezil. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513257/>
50. Hampel H, Mesulam MM, Cuello AC, Farlow MR, Giacobini E, Grossberg GT, et al. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain* [Internet]. 1 de Julho de 2018 [citado 23 de Fevereiro de 2025];141(7):1917–33. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1093/brain/awy132>
51. Infomed [Internet]. [citado 22 de Fevereiro de 2025]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml>

52. Zhang Y, Chen J, Li Y, Jiao B, Luo S. Disease-modifying therapies for Alzheimer's disease: Clinical trial progress and opportunity. *Ageing Res Rev* [Internet]. 1 de Janeiro de 2025 [citado 23 de Fevereiro de 2025];103:102595. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568163724004136?via%3Dihub>
53. Coimbra JRM, Resende R, Custódio BA, Salvador JAR, Santos AE. BACE1 Inhibitors for Alzheimer's Disease: Current Challenges and Future Perspectives. *Journal of Alzheimer's Disease* [Internet]. 22 de Junho de 2024 [citado 16 de Março de 2025];101(1):53–78. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/10.3233/JAD-240146?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
54. Egan MF, Kost J, Tariot PN, Aisen PS, Cummings JL, Vellas B, et al. Randomized Trial of Verubecestat for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 3 de Maio de 2018 [citado 21 de Março de 2025];378(18):1691. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6776074/>
55. Egan MF, Kost J, Voss T, Mukai Y, Aisen PS, Cummings JL, et al. Randomized Trial of Verubecestat for Prodromal Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 11 de Abril de 2019 [citado 21 de Março de 2025];380(15):1408–20. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1812840>
56. Wessels AM, Tariot PN, Zimmer JA, Selzler KJ, Bragg SM, Andersen SW, et al. Efficacy and Safety of Lanabecestat for Treatment of Early and Mild Alzheimer Disease: The AMARANTH and DAYBREAK-ALZ Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol* [Internet]. 1 de Fevereiro de 2019 [citado 21 de Março de 2025];77(2):199. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6902191/>
57. AlzForum. AlzForum Foundation. 2019 [citado 22 de Março de 2025]. Picking Through the Rubble, Field Tries to Salvage BACE Inhibitors | ALZFORUM. Disponível em: <https://www.alzforum.org/news/conference-coverage/picking-through-rubble-field-tries-salvage-bace-inhibitors#data>
58. AlzForum. AlzForum Foundation. 2021 [citado 21 de Março de 2025]. Umibecestat | ALZFORUM. Disponível em: <https://www.alzforum.org/therapeutics/umibecestat>
59. Sperling R, Henley D, Aisen PS, Raman R, Donohue MC, Ernstrom K, et al. Findings of Efficacy, Safety, and Biomarker Outcomes of Atabecestat in Preclinical Alzheimer Disease: A Truncated Randomized Phase 2b/3 Clinical Trial. *JAMA Neurol* [Internet]. 1

- de Março de 2021 [citado 21 de Março de 2025];78(3):1. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7816119/>
60. Abdallah AE. Review on anti-alzheimer drug development: approaches, challenges and perspectives. *RSC Adv* [Internet]. 5 de Abril de 2024 [citado 18 de Março de 2025];14(16):11057–88. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2024/ra/d3ra08333k>
 61. Hur JY. γ -Secretase in Alzheimer's disease. *Experimental & Molecular Medicine* 2022 54:4 [Internet]. 8 de Abril de 2022 [citado 17 de Março de 2025];54(4):433–46. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s12276-022-00754-8>
 62. Doody RS, Raman R, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, et al. A Phase 3 Trial of Semagacestat for Treatment of Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 25 de Julho de 2013 [citado 22 de Março de 2025];369(4):341–50. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1210951>
 63. Coric V, Van Dyck CH, Salloway S, Andreasen N, Brody M, Richter RW, et al. Safety and Tolerability of the γ -Secretase Inhibitor Avagacestat in a Phase 2 Study of Mild to Moderate Alzheimer Disease. *Arch Neurol* [Internet]. 1 de Novembro de 2012 [citado 22 de Março de 2025];69(11):1430–40. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/1309685>
 64. Raven F, Ward JF, Zoltowska KM, Wan Y, Bylykbashi E, Miller SJ, et al. Soluble Gamma-secretase Modulators Attenuate Alzheimer's β -amyloid Pathology and Induce Conformational Changes in Presenilin 1. *EBioMedicine* [Internet]. 1 de Outubro de 2017 [citado 20 de Março de 2025];24:93. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5652037/>
 65. Green RC, Schneider LS, Amato DA, Beelen AP, Wilcock G, Swabb EA, et al. Effect of Tarenflurbil on Cognitive Decline and Activities of Daily Living in Patients With Mild Alzheimer Disease: A Randomized Controlled Trial. [citado 22 de Março de 2025]; Disponível em: <http://www.jama.com>.
 66. Abushakra S, Porsteinsson A, Vellas B, Cummings J, Gauthier S, Hey JA, et al. Clinical Benefits of Tramiprosate in Alzheimer's Disease Are Associated with Higher Number of APOE4 Alleles: The «APOE4» Gene-Dose Effect". *J Prev Alzheimers Dis* [Internet]. 24 de Outubro de 2016 [citado 20 de Março de 2025];3(4):1–10. Disponível em: <https://www.jpreventionalzheimer.com/all-issues.html?article=240>

67. Hey JA, Abushakra S, Blennow K, Reiman EM, Hort J, Prins ND, et al. Effects of Oral ALZ-801/Valiltramiprosate on Plasma Biomarkers, Brain Hippocampal Volume, and Cognition: Results of 2-Year Single-Arm, Open-Label, Phase 2 Trial in APOE4 Carriers with Early Alzheimer's Disease. *Drugs* [Internet]. 1 de Julho de 2024 [citado 21 de Março de 2025];84(7):811. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11289173/>
68. Zampar S, Wirths O. Immunotherapy Targeting Amyloid- β Peptides in Alzheimer's Disease. Em: Huang X, editor. *Alzheimer's Disease: Drug Discovery* [Internet]. Brisbane, Australia: Exon Publications; 2020 [citado 20 de Março de 2025]. p. 23–49. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK566125/pdf/Bookshelf_NBK566125.pdf
69. Orgogozo JM, Gilman S, Dartigues JF, Laurent B, Puel M, Kirby LC, et al. Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after A β 42 immunization. *Neurology* [Internet]. 8 de Julho de 2003 [citado 22 de Março de 2025];61(1):46–54. Disponível em: https://www.neurology.org/doi/10.1212/01.wnl.0000073623.84147.a8?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
70. Hull M, Sadowsky C, Arai H, Leterme GLP, Holstein A, Booth K, et al. Long-Term Extensions of Randomized Vaccination Trials of ACC-001 and QS-21 in Mild to Moderate Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res* [Internet]. 23 de Fevereiro de 2017 [citado 23 de Março de 2025];14(7):696. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5543567/>
71. Farlow MR, Andreasen N, Riviere ME, Vostiar I, Vitaliti A, Sovago J, et al. Long-term treatment with active A β immunotherapy with CAD106 in mild Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* [Internet]. 1 de Dezembro de 2015 [citado 21 de Março de 2025];7(1):1–13. Disponível em: <https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-015-0108-3>
72. AlzForum. AlzForum Foundation. 2024 [citado 23 de Março de 2025]. Amilomotide | ALZFORUM. Disponível em: <https://www.alzforum.org/therapeutics/amilomotide>
73. Pascual-Lucas M, Lacosta AM, Canudas J, Montañés M, Allué JA, Sarasa L, et al. AB1601 Phase 2 Study of ABvac40, an Anti-A β 40 Vaccine: Safety and Immunogenicity of a Cross-Over Extension. Em: Alzheimer's Association International Conference

- [Internet]. Alzheimer's Association; 2023 [citado 21 de Março de 2025]. Disponível em: <https://alz.confex.com/alz/2023/meetingapp.cgi/Paper/82952>
74. Yu HJ, Dickson SP, Wang PN, Chiu MJ, Huang CC, Chang CC, et al. Safety, tolerability, immunogenicity, and efficacy of UB-311 in participants with mild Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. *EBioMedicine* [Internet]. 1 de Agosto de 2023 [citado 23 de Março de 2025];94:104665. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S235239642300230X?via%3Dihub>
75. AC Immune. AC Immune. 2024 [citado 23 de Março de 2025]. AC Immune Reports Interim Safety Data from Phase 1b/2 ABATE Trial of ACI-24.060 in Down syndrome | AC Immune SA. Disponível em: <https://ir.acimmune.com/news-releases/news-release-details/ac-immune-reports-interim-safety-data-phase-1b2-abate-trial-aci>
76. Zetterberg H, Rinne JO, Sandberg A, Lovró Z, Scheinin M, Pierrou S, et al. Phase 1b trial on the safety, tolerability and immunogenicity of anti-amyloid vaccine ALZ-101 in subjects with MCI or mild AD. *Alzheimer's & Dementia* [Internet]. 9 de Dezembro de 2025 [citado 23 de Março de 2025];20(Suppl 8):e095440. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11713344/>
77. Salloway S, Sperling R, Fox NC, Blennow K, Klunk W, Raskind M, et al. Two Phase 3 Trials of Bapineuzumab in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 23 de Janeiro de 2014 [citado 22 de Março de 2025];370(4):322–33. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1304839>
78. Farlow M, Arnold SE, Van Dyck CH, Aisen PS, Snider BJ, Porsteinsson AP, et al. Safety and biomarker effects of solanezumab in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* [Internet]. 1 de Julho de 2012 [citado 22 de Março de 2025];8(4):261–71. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/j.jalz.2011.09.224>
79. Bateman RJ, Smith J, Donohue MC, Delmar P, Abbas R, Salloway S, et al. Two Phase 3 Trials of Gantenerumab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 16 de Novembro de 2023 [citado 23 de Março de 2025];389(20):1862. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10794000/>
80. AlzForum. AlzForum Foundation. 2023 [citado 22 de Março de 2025]. Crenezumab | ALZFORUM. Disponível em: <https://www.alzforum.org/therapeutics/crenezumab>

81. Khanna G, Bhandari R, Kuhad A, Kuhad A. Vol. 44, StatPearls Publishing. StatPearls Publishing; 2024 [citado 22 de Março de 2025]. p. 115–21 Aducanumab. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573062/>
82. Biogen. Biogen. 2019 [citado 22 de Março de 2025]. Biogen Plans Regulatory Filing for Aducanumab in Alzheimer’s Disease Based on New Analysis of Larger Dataset from Phase 3 Studies | Biogen. Disponível em: <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogen-plans-regulatory-filing-aducanumab-alzheimers-disease>
83. Lilly Investors. Eli Lilly and Company. 2023 [citado 22 de Março de 2025]. Lilly’s Donanemab Significantly Slowed Cognitive and Functional Decline in Phase 3 Study of Early Alzheimer’s Disease | Eli Lilly and Company. Disponível em: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lillys-donanemab-significantly-slowed-cognitive-and-functional>
84. Lilly. Eli Lilly and Company. 2022 [citado 22 de Março de 2025]. Lilly Shares Positive Donanemab Data in First Active Comparator Study in Early Symptomatic Alzheimer’s Disease - Nov 30, 2022. Disponível em: <https://lilly.mediaroom.com/2022-11-30-Lilly-Shares-Positive-Donanemab-Data-in-First-Active-Comparator-Study-in-Early-Symptomatic-Alzheimers-Disease>
85. Swanson CJ, Zhang Y, Dhadda S, Wang J, Kaplow J, Lai RYK, et al. A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer’s disease with lecanemab, an anti-A β protofibril antibody. *Alzheimers Res Ther* [Internet]. 1 de Dezembro de 2021 [citado 22 de Março de 2025];13(1):80. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8053280/>
86. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al. Lecanemab in Early Alzheimer’s Disease. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 27 de Abril de 2023 [citado 23 de Março de 2025];388(17):1630–2. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2212948?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed
87. Vaz M, Silvestre S. Alzheimer’s disease: Recent treatment strategies. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 15 de Novembro de 2020 [citado 17 de Março de 2025];887:173554. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014299920306464?via%3Dihub>

88. Lacosta AM, Pascual-Lucas M, Pesini P, Casabona D, Pérez-Grijalba V, Marcos-Campos I, et al. Safety, tolerability and immunogenicity of an active anti-A β 40 vaccine (ABvac40) in patients with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase I trial. *Alzheimers Res Ther* [Internet]. 29 de Dezembro de 2018 [citado 21 de Março de 2025];10(1):12. Disponível em: <https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-018-0340-8>
89. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs [Internet]. [citado 10 de Maio de 2025]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
90. EMA. Leqembi | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2025 [citado 10 de Maio de 2025]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/leqembi>
91. Serenó L, Coma M, Rodríguez M, Sánchez-Ferrer P, Sánchez MB, Gich I, et al. A novel GSK-3 β inhibitor reduces Alzheimer's pathology and rescues neuronal loss in vivo. *Neurobiol Dis* [Internet]. 1 de Setembro de 2009 [citado 29 de Março de 2025];35(3):359–67. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969996109001284?via%3Dihub>
92. Lovestone S, Boada M, Dubois B, Hüll M, Rinne JO, Huppertz HJ, et al. A phase II trial of tideglusib in alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease* [Internet]. 3 de Março de 2015 [citado 29 de Março de 2025];45(1):75–88. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/epdf/10.3233/JAD-141959>
93. Forlenza O V., Diniz BS, Radanovic M, Santos FS, Talib LL, Gattaz WF. Disease-modifying properties of long-term lithium treatment for amnesic mild cognitive impairment: randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry* [Internet]. Maio de 2011 [citado 29 de Março de 2025];198(5):351–6. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/diseasemodifying-properties-of-longterm-lithium-treatment-for-amnesic-mild-cognitive-impairment-randomised-controlled-trial/C673342DBC81E80462318BF208B9A8F7>
94. ClinicalTrials.gov. U.S. National Library of Medicine. 2025 [citado 29 de Março de 2025]. Study Details | Clinical Safety and Efficacy Evaluation of NanoLithium® NP03 in Patients With Mild-to-severe Alzheimer's Disease. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05423522?term=NCT05423522&rank=1>

95. Cao J, Hou J, Ping J, Cai D. Advances in developing novel therapeutic strategies for Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration* 2018 13:1 [Internet]. 12 de Dezembro de 2018 [citado 29 de Março de 2025];13(1):1–20. Disponível em: <https://molecularneurodegeneration.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13024-018-0299-8>
96. Singh A, Ansari VA, Mahmood T, Hasan SM, Wasim R, Maheshwari S, et al. Targeting Abnormal Tau Phosphorylation for Alzheimer's Therapeutics. *Hormone and Metabolic Research* [Internet]. 2023 [citado 29 de Março de 2025];56(07):482–8. Disponível em: <http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/a-2238-1384>
97. Malpas CB, Vivasha L, Genc S, Saling MM, Desmond P, Steward C, et al. A phase iia randomized control trial of VEL015 (sodium selenate) in mild-moderate Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease* [Internet]. 23 de Agosto de 2016 [citado 29 de Março de 2025];54(1):223–32. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/10.3233/JAD-160544?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
98. Wischik CM, Staff RT, Wischik DJ, Bentham P, Murray AD, Storey JMD, et al. Tau aggregation inhibitor therapy: An exploratory phase 2 study in mild or moderate Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease* [Internet]. 22 de Janeiro de 2015 [citado 29 de Março de 2025];44(2):705–20. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.3233/JAD-142874?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
99. AlzForum. AlzForum Foundation. 2024 [citado 29 de Março de 2025]. HMTM | ALZFORUM. Disponível em: <https://www.alzforum.org/therapeutics/hmtm>
100. Zhang J, Wei SY, Yuan L, Kong LL, Zhang SX, Wang ZJ, et al. Davunetide improves spatial learning and memory in Alzheimer's disease-associated rats. *Physiol Behav* [Internet]. 15 de Maio de 2017 [citado 29 de Março de 2025];174:67–73. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031938417300550?via%3Dihub>
101. Morimoto BH, Schmechel D, Hirman J, Blackwell A, Keith J, Gold M, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending-Dose, Randomized Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Effects on Cognition of AL-108 after 12 Weeks of Intranasal Administration in Subjects with Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* [Internet]. 2013 [citado 29 de Março de 2025];35(5–6):325–39. Disponível em:

- https://www.academia.edu/8744846/A_Double_Blind_Placebo_Controlled_Ascending_Dose_Randomized_Study_to_Evaluate_the_Safety_Tolerability_and_Effects_on_Cognition_of_AL_108_after_12_Weeks_of_Intranasal_Administration_in_Subjects_with_Mild_Cognitive_Impairment
102. AlzForum. AlzForum Foundation. 2019 [citado 29 de Março de 2025]. TPI 287 | ALZFORUM. Disponível em: <https://www.alzforum.org/therapeutics/tpi-287>
 103. Tsai RM, Miller Z, Koestler M, Rojas JC, Ljubenkova PA, Rosen HJ, et al. Reactions to Multiple Ascending Doses of the Microtubule Stabilizer TPI-287 in Patients With Alzheimer Disease, Progressive Supranuclear Palsy, and Corticobasal Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* [Internet]. 1 de Fevereiro de 2019 [citado 29 de Março de 2025];77(2):215. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6865783/>
 104. PubChem [Internet]. [citado 6 de Abril de 2025]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
 105. AlzForum. AlzForum Foundation. 2023 [citado 6 de Abril de 2025]. AADvac1 | ALZFORUM. Disponível em: <https://www.alzforum.org/therapeutics/aadvac1>
 106. Novak P, Kovacech B, Katina S, Schmidt R, Scheltens P, Kontseikova E, et al. ADAMANT: a placebo-controlled randomized phase 2 study of AADvac1, an active immunotherapy against pathological tau in Alzheimer’s disease. *Nature Aging* 2021 1:6 [Internet]. 14 de Junho de 2021 [citado 6 de Abril de 2025];1(6):521–34. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s43587-021-00070-2>
 107. AC Immune. AC Immune. 2023 [citado 6 de Abril de 2025]. AC Immune’s Targeted Anti-pTau Active Immunotherapy for Alzheimer’s Disease Advances into Phase 2b Trial | AC Immune SA. Disponível em: <https://ir.acimmune.com/news-releases/news-release-details/ac-immunes-targeted-anti-ptau-active-immunotherapy-alzheimers>
 108. Shulman M, Kong J, O’Gorman J, Ratti E, Rajagovindan R, Viollet L, et al. TANGO: a placebo-controlled randomized phase 2 study of efficacy and safety of the anti-tau monoclonal antibody gosuranemab in early Alzheimer’s disease. *Nat Aging* [Internet]. 1 de Dezembro de 2023 [citado 6 de Abril de 2025];3(12):1591. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10724064/>

109. Florian H, Wang D, Arnold SE, Boada M, Guo Q, Jin Z, et al. Tilavonemab in early Alzheimer's disease: results from a phase 2, randomized, double-blind study. *Brain* [Internet]. 1 de Junho de 2023 [citado 6 de Abril de 2025];146(6):2275. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10232284/>
110. Teng E, Manser PT, Pickthorn K, Brunstein F, Blendstrup M, Sanabria Bohorquez S, et al. Safety and Efficacy of Semorinemab in Individuals With Prodromal to Mild Alzheimer Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* [Internet]. 1 de Agosto de 2022 [citado 6 de Abril de 2025];79(8):758. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9194753/>
111. Fleisher AS, Munsie LM, Perahia DGS, Andersen SW, Higgins IA, Hauck PM, et al. Assessment of Efficacy and Safety of Zagotenemab: Results From PERISCOPE-ALZ, a Phase 2 Study in Early Symptomatic Alzheimer Disease. *Neurology* [Internet]. 22 de Fevereiro de 2024 [citado 6 de Abril de 2025];102(5):e208061. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11067698/>
112. UCB. UCB. 2024 [citado 6 de Abril de 2025]. UCB Presents Encouraging Data on Bepranemab in Early Alzheimer's Disease in Phase 2a Study at CTAD 2024 | UCB. Disponível em: <https://www.ucb.com/newsroom/press-releases/article/ucb-presents-encouraging-data-on-bepranemab-in-early-alzheimer-s-disease-in-phase-2a-study-at-ctad-2024>
113. ClinicalTrials.gov. U.S. National Library of Medicine. 2025 [citado 6 de Abril de 2025]. Study Details | A Study to Test the Efficacy, Safety, and Tolerability of Bepranemab (UCB0107) in Patients With Mild Cognitive Impairment or Mild Alzheimer's Disease (AD). Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04867616?intr=UCB0107&rank=5>
114. Johnson&Johnson. Johnson & Johnson's Posdinemab and Tau Active Immunotherapy Receive U.S. FDA Fast Track Designations for the Treatment of Alzheimer's Disease [Internet]. 2025 [citado 6 de Abril de 2025]. Disponível em: <https://www.jnj.com/media-center/press-releases/johnson-johnsons-posdinemab-and-tau-active-immunotherapy-receive-u-s-fda-fast-track-designations-for-the-treatment-of-alzheimers-disease>
115. Galpern WR, Triana-Baltzer G, Li L, Van Kolen K, Timmers M, Haeverans K, et al. Phase 1 Studies of the Anti-Tau Monoclonal Antibody JNJ-63733657 in Healthy Participants and Participants with Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimers Dis* [Internet].

- 1 de Dezembro de 2024 [citado 6 de Abril de 2025];11(6):1592–603. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11573813/>
116. Gauthier S, Feldman HH, Schneider LS, Wilcock GK, Frisoni GB, Hardlund JH, et al. Efficacy and safety of tau-aggregation inhibitor therapy in patients with mild or moderate Alzheimer’s disease: a randomised, controlled, double-blind, parallel-arm, phase 3 trial. *The Lancet* [Internet]. 10 de Dezembro de 2016 [citado 29 de Março de 2025];388(10062):2873–84. Disponível em: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S0140673616312752>
117. ClinicalTrials.gov. U.S. National Library of Medicine. 2025 [citado 6 de Abril de 2025]. Study Details | A Study of JNJ-63733657 in Participants With Early Alzheimer’s Disease. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04619420?intr=JNJ-63733657&rank=3>
118. Liao F, Hori Y, Hudry E, Bauer AQ, Jiang H, Mahan TE, et al. Anti-ApoE Antibody Given after Plaque Onset Decreases A β Accumulation and Improves Brain Function in a Mouse Model of A β Amyloidosis. *The Journal of Neuroscience* [Internet]. 2014 [citado 26 de Abril de 2025];34(21):7281. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4028501/>
119. Krishnamurthy K, Cantillana V, Wang H, Sullivan PM, Kolls BJ, Ge X, et al. ApoE mimetic improves pathology and memory in a model of Alzheimer’s disease. *Brain Res* [Internet]. 15 de Abril de 2020 [citado 26 de Abril de 2025];1733:146685. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000689932030041X?via%3Dihub>
120. Rosenberg JB, Kaplitt MG, De BP, Chen A, Flagiello T, Salami C, et al. AAVrh.10-Mediated APOE2 Central Nervous System Gene Therapy for APOE4-Associated Alzheimer’s Disease. *Hum Gene Ther Clin Dev* [Internet]. 1 de Março de 2018 [citado 27 de Abril de 2025];29(1):24. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5870071/>
121. ClinicalTrials.gov. U.S. National Library of Medicine. 2024 [citado 26 de Abril de 2025]. Study Details | Gene Therapy for APOE4 Homozygote of Alzheimer’s Disease. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03634007>
122. Meglio Ma. Clinical Trials on Alzheimer’s Disease Conference (CTAD). 2024 [citado 27 de Abril de 2025]. Alzheimer Gene Therapy LX1001 Demonstrates Dose-Dependent

- Increase in APOE2 Expression. Disponível em: <https://www.neurologylive.com/view/alzheimer-gene-therapy-lx1001-demonstrates-dose-dependent-increase-apoe2-expression>
123. Alzheimer's - Lexeo Therapeutics [Internet]. [citado 18 de Maio de 2025]. Disponível em: <https://www.lexeotx.com/programs/cns-programs/alzheimers/>
 124. AlzForum. AlzForum Foundation. 2024 [citado 26 de Abril de 2025]. AL002 | ALZFORUM. Disponível em: <https://www.alzforum.org/therapeutics/al002>
 125. GlobeNewswire. Alector, Inc. 2024 [citado 26 de Abril de 2025]. Alector Announces Results from AL002 INVOKE-2 Phase 2 Trial. Disponível em: <https://www.globenewswire.com/news-release/2024/11/25/2987062/0/en/Alector-Announces-Results-from-AL002-INVOKE-2-Phase-2-Trial-in-Individuals-with-Early-Alzheimer-s-Disease-and-Provides-Business-Update.html>
 126. AlzForum. AlzForum Foundation. 2023 [citado 26 de Abril de 2025]. CpG 1018® | ALZFORUM. Disponível em: <https://www.alzforum.org/therapeutics/cpg-1018r>
 127. Buccellato FR, D'Anca M, Tartaglia GM, Del Fabbro M, Scarpini E, Galimberti D. Treatment of Alzheimer's Disease: Beyond Symptomatic Therapies. *International Journal of Molecular Sciences* 2023, Vol 24, Page 13900 [Internet]. 9 de Setembro de 2023 [citado 20 de Fevereiro de 2025];24(18):13900. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/18/13900/htm>
 128. Li T, Martin E, Abada YS, Boucher C, Cès A, Youssef I, et al. Effects of Chronic Masitinib Treatment in APP^{swe}/PSEN1^{dE9} Transgenic Mice Modeling Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease* [Internet]. 27 de Junho de 2020 [citado 26 de Abril de 2025];76(4):1339–45. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/10.3233/JAD-200466?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
 129. Dubois B, López-Arrieta J, Lipschitz S, Triantafyllos D, Spuru L, Moroz S, et al. Masitinib for mild-to-moderate Alzheimer's disease: results from a randomized, placebo-controlled, phase 3, clinical trial. *Alzheimers Res Ther* [Internet]. 1 de Dezembro de 2023 [citado 26 de Abril de 2025];15(1):1–10. Disponível em: <https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-023-01169-x>

130. Gordon ML, Christen E, Keehlisen L, Gong M, Lam F, Giliberto L, et al. An Open-Label, Pilot Study of Daratumumab SC in Mild to Moderate Alzheimer’s Disease. *J Alzheimers Dis Rep* [Internet]. 31 de Julho de 2024 [citado 27 de Abril de 2025];8(1):1111–4. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.3233/ADR-240089>
131. MacPherson KP, Sompol P, Kannarkat GT, Chang J, Sniffen L, Wildner ME, et al. Peripheral administration of the soluble TNF inhibitor XPro1595 modifies brain immune cell profiles, decreases beta-amyloid plaque load, and rescues impaired long-term potentiation in 5xFAD mice. *Neurobiol Dis* [Internet]. 1 de Junho de 2017 [citado 26 de Abril de 2025];102:81. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5464789/>
132. Qin C, Wang K, Zhang L, Bai L. Stem cell therapy for Alzheimer’s disease: An overview of experimental models and reality. *Animal Model Exp Med* [Internet]. 1 de Fevereiro de 2022 [citado 21 de Junho de 2025];5(1):15–26. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ame2.12207>
133. Ou CM, Xue WW, Liu D, Ma L, Xie HT, Ning K. Stem cell therapy in Alzheimer’s disease: current status and perspectives. *Front Neurosci* [Internet]. 21 de Novembro de 2024 [citado 20 de Fevereiro de 2025];18:1440334. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/neuroscience/articles/10.3389/fnins.2024.1440334/full>
134. Li X, Zhu H, Sun X, Zuo F, Lei J, Wang Z, et al. Human neural stem cell transplantation rescues cognitive defects in APP/PS1 model of Alzheimer’s disease by enhancing neuronal connectivity and metabolic activity. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 23 de Novembro de 2016 [citado 3 de Maio de 2025];8(NOV):226866. Disponível em: www.frontiersin.org
135. Armijo E, Edwards G, Flores A, Vera J, Shahnawaz M, Moda F, et al. Induced pluripotent stem cell-derived neural precursors improve memory, synaptic and pathological abnormalities in a mouse model of alzheimer’s disease. *Cells* [Internet]. 1 de Julho de 2021 [citado 3 de Maio de 2025];10(7):1802. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4409/10/7/1802/htm>
136. ClinicalTrials.gov. U.S. National Library of Medicine. National Library of Medicine (US); 2025 [citado 3 de Maio de 2025]. Study Details | Development of IPS from

- Donated Somatic Cells of Patients with Neurological Diseases. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00874783#study-plan>
137. Yan Y, Ma T, Gong K, Ao Q, Zhang X, Gong Y. Adipose-derived mesenchymal stem cell transplantation promotes adult neurogenesis in the brains of Alzheimer's disease mice. *Neural Regen Res* [Internet]. 15 de Abril de 2014 [citado 3 de Maio de 2025];9(8):798–805. Disponível em: https://journals.lww.com/nrronline/fulltext/2014/09080/adipose_derived_mesenchymal_stem_cell.3.aspx
138. Lee HJ, Lee JK, Lee H, Carter JE, Chang JW, Oh W, et al. Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells improve neuropathology and cognitive impairment in an Alzheimer's disease mouse model through modulation of neuroinflammation. *Neurobiol Aging* [Internet]. 1 de Março de 2012 [citado 1 de Maio de 2025];33(3):588–602. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0197458010001570?via%3Dihub>
139. Rash BG, Ramdas KN, Agafonova N, Naioti E, McClain-Moss L, Zainul Z, et al. Allogeneic mesenchymal stem cell therapy with laromestrocel in mild Alzheimer's disease: a randomized controlled phase 2a trial. *Nature Medicine* 2025 31:4 [Internet]. 10 de Março de 2025 [citado 3 de Maio de 2025];31(4):1257–66. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41591-025-03559-0>
140. Biogen. Biogen. 2025 [citado 3 de Maio de 2025]. Biogen's Investigational Tau-Targeting Therapy BIIB080 Receives FDA Fast Track Designation for the Treatment of Alzheimer's Disease | Biogen. Disponível em: <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogens-investigational-tau-targeting-therapy-biib080-receives>
141. Litvinchuk A, Huynh TP V., Shi Y, Jackson RJ, Finn MB, Manis M, et al. ApoE4 reduction with ASOs decreases neurodegeneration in a tauopathy model. *Ann Neurol* [Internet]. 1 de Maio de 2021 [citado 26 de Abril de 2025];89(5):952. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8260038/>
142. Kammula S V., Tripathi S, Wang N, Dawson VL, Dawson TM, Mao X. Unraveling the tau puzzle: a review of mechanistic targets and therapeutic interventions to prevent tau pathology in Alzheimer's disease. *Ageing Neur Dis* 2023;3:22 [Internet]. 27 de Outubro

- de 2023 [citado 18 de Maio de 2025];3(4). Disponível em: <https://www.oaepublish.com/articles/and.2023.20>
143. Seo D oh, Holtzman DM. Current understanding of the Alzheimer’s disease-associated microbiome and therapeutic strategies. *Exp Mol Med* [Internet]. 1 de Fevereiro de 2024 [citado 7 de Maio de 2025];56(1):86–94. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s12276-023-01146-2>
144. Megur A, Baltriukienė D, Bukelskienė V, Burokas A. The Microbiota–Gut–Brain Axis and Alzheimer’s Disease: Neuroinflammation Is to Blame? *Nutrients* [Internet]. 1 de Janeiro de 2020 [citado 7 de Maio de 2025];13(1):37. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7824474/>
145. Wang X, Sun G, Feng T, Zhang J, Huang X, Wang T, et al. Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer’s disease progression. *Cell Research* 2019 29:10 [Internet]. 6 de Setembro de 2019 [citado 18 de Maio de 2025];29(10):787–803. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41422-019-0216-x>
146. Turgutalp B, Kizil C. Multi-target drugs for Alzheimer’s disease. *Trends Pharmacol Sci* [Internet]. 1 de Julho de 2024 [citado 8 de Maio de 2025];45(7):628–38. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016561472400097X>
147. Abdul Manap AS, Almadodi R, Sultana S, Sebastian MG, Kavani KS, Lyenouq VE, et al. Alzheimer’s disease: a review on the current trends of the effective diagnosis and therapeutics. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 9 de Agosto de 2024 [citado 20 de Março de 2025];16:1429211. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/aging-neuroscience/articles/10.3389/fnagi.2024.1429211/full>
148. Nunes D, Loureiro JA, Pereira MC. Drug Delivery Systems as a Strategy to Improve the Efficacy of FDA-Approved Alzheimer’s Drugs. *Pharmaceutics* 2022, Vol 14, Page 2296 [Internet]. 26 de Outubro de 2022 [citado 23 de Fevereiro de 2025];14(11):2296. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4923/14/11/2296/htm>
149. Singh B, Day CM, Abdella S, Garg S. Alzheimer’s disease current therapies, novel drug delivery systems and future directions for better disease management. *Journal of Controlled Release* [Internet]. 1 de Março de 2024 [citado 23 de Fevereiro de 2025];367:402–24. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365924000622?via%3Dihub>

150. European Medicines Agency. Alzheimer's disease EU-IN Horizon Scanning Report [Internet]. 2024 Nov [citado 5 de Maio de 2025]. Disponível em: www.ema.europa.eu/www.hma.eu
151. Thawabteh AM, Ghanem AW, AbuMadi S, Thaher D, Jaghama W, Karaman D, et al. Recent Advances in Therapeutics for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Molecules* 2024, Vol 29, Page 5131 [Internet]. 30 de Outubro de 2024 [citado 26 de Abril de 2025];29(21):5131. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/29/21/5131/htm>
152. Cai J, Liu Y, Fan H. Review on pathogenesis and treatment of Alzheimer's disease. *Development Dynamics* [Internet]. 9 de Dezembro de 2024 [citado 20 de Fevereiro de 2025];254(4):296–309. Disponível em: <https://anatomypubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dvdy.762>