

FARMACOLOGIA DO MAL DE ALZHEIMER: MELHORIA DOS EFEITOS ADVERSOS E PERSPECTIVAS FUTURAS

PHARMACOLOGY OF ALZHEIMER'S EVIL: IMPROVEMENT OF ADVERSE REACTIONS AND FUTURE PERSPECTIVES

Ruggeri Rauny Gomes Silva 1
Maria Bernadete Pedro 2
Leda Terezinha de Freitas e Silva 3
Maykon Jhuly Martins de Paiva 4

Resumo: A doença de Alzheimer é uma patologia neurodegenerativa progressiva e fatal, sendo o tipo mais comum de demência. Sua incidência é mais frequente em idosos, afetando aproximadamente 24 milhões de pessoas no mundo. O presente estudo tem como objetivo abordar sobre o histórico de melhoria dos efeitos adversos da terapia medicamentosa da doença de Alzheimer e possíveis novos fármacos para esta demência. Como metodologia utilizou-se para pesquisa os bancos de dados Scielo, PubMed, MEDLINE, Science Direct e BIREME. Foi possível observar que apesar de ainda presentes os efeitos adversos de medicamentos usados para o tratamento da Doença de Alzheimer se comparado aos primeiros diminuíram e há diversas pesquisas promissoras em andamento para a síntese de novos fármacos como as moléculas bioativas retiradas de plantas e minerais. Conclui-se que a melhoria dos efeitos adversos dos medicamentos para o Mal de Alzheimer é primordial para a adesão ao tratamento, onde há uma grande necessidade de novos fármacos para a doença, uma vez que os atuais não alteram a progressão da doença e o grande aumento da população idosa com o passar dos anos.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Farmacologia. Compostos Bioativos.

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is a progressive and fatal neurodegenerative pathology, being the most common type of dementia. Its incidence is more frequent in the elderly, affecting approximately 24 million people worldwide. The present study aims to address the history of improvement in the adverse effects of Alzheimer's drug therapy and possible new drugs for this dementia. As a methodology, the databases Scielo, PubMed, MEDLINE, Science Direct and BIREME were used for research. It was possible to observe that although the adverse effects of drugs used to treat Alzheimer's disease are still present compared to the first ones, they have decreased and there are several promising researches underway for the synthesis of new drugs such as bioactive molecules taken from plants and minerals. It is concluded that the improvement of the adverse effects of drugs for Alzheimer's disease is essential for adherence to treatment, where there is a great need for new drugs for the disease, since the current ones do not alter the disease progression and the great increase in the elderly population over the years.

Keywords: Alzheimer's disease. Pharmacology. Bioactive Compounds.

1 Farmacêutico pela Faculdade de Palmas. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2211256056107936>. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8040-4483>. E-mail: ruggeri1994.rrgs@gmail.com.

2 Farmacêutica. Mestre em Hemoterapia e Biotecnologia pela Universidade de São Paulo, Professora do Curso de Farmácia da Faculdade de Palmas. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5133671674060755>. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4873-2820>. E-mail: mbernadete.usp@hotmail.com.

3 Farmacêutica. Mestre em Educação pela Universidade de Uberaba, Professora de Farmácia da Faculdade de Palmas,. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4562156487059949>. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1909-1286>. E-mail: ledatfs14@gmail.com.

4 Farmacêutico. Mestre em Ciência e Tecnologia de Alimentos pela Universidade Federal do Tocantins, Doutorando em Ciências Farmacêuticas pela Universidade de Brasília, Professor de Farmácia da Faculdade de Palmas,. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2019649929666540>. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6228-4550>. E-mail: maykonjhuly@hotmail.com.

Introdução

A doença de Alzheimer é uma doença incapacitante que provoca danos irreversíveis na memória e outras funções cognitivas que limitam de forma considerável a pessoa acometida em suas atividades diárias, trazendo alterações comportamentais e psicológicas (FALCO *et al.*, 2016).

Uma das principais formas de tratamento da DA é a farmacológica. Porém, as drogas aprovadas para a doença atualmente são sintomáticas, sem evidências claras de que possam alterar o curso de progressão da doença. (PAIS *et al.*, 2020).

Atualmente os principais fármacos aprovados para a DA são os inibidores da acetilcolinesterase (IChE) e a memantina, um antagonista não-competitivo do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), que atuam nos transtornos cognitivos e sintomas comportamentais e psicológicos da demência (FORGERINI; MASTROIANNI, 2020).

Devido ao comprometimento emocional de pacientes acometidos pela DA, o tratamento farmacológico tem como objetivo, propiciar a menor quantidade possível de efeitos adversos. Estes efeitos são responsáveis em grande parte pelo abandono dos pacientes ao tratamento, tais como: náuseas, diarreia, perda de apetite e vômitos (LOCANTO, 2015).

Apesar de ainda presentes em medicamentos atuais, os efeitos adversos de fármacos para DA diminuíram com o passar dos anos com a síntese de novos medicamentos se comparado às primeiras substâncias desenvolvidas para esta demência (MONTENEGRO, 2014).

Como primeiro IChE usado para DA, a fisostigmina teve seu emprego diminuído devido a meia vida curta, necessitando de administrações frequentes, e os efeitos adversos colinérgicos (MONTENEGRO, 2014).

O primeiro fármaco sintético aprovado para DA foi a tacrina, um IChE de primeira geração que ajuda nos sintomas cognitivos da doença. Porém devido aos efeitos adversos como a hepatotoxicidade, responsável pelo abandono dos pacientes ao tratamento, esse medicamento não é mais usado na prática clínica. Contudo, devido a facilidade na síntese deste fármaco, busca-se desenvolver compostos análogos que possam aumentar a inibição da AChE com menos efeitos adversos em relação a tacrina. Compostos do tipo bis(n)-tacrina são substâncias potenciais para esse fim (EGAN *et al.*, 2019).

Os IChE de segunda geração, apesar de possuírem efeitos adversos semelhantes à Tacrina, os mesmos são mais brandos. Dentre esses efeitos estão os gastrintestinais, cardiovasculares e outros sintomas gerais como a sudorese. Os fármacos da referida classe disponíveis atualmente no mercado nos Estados Unidos e Europa são a rivastigmina, donezepil e galantamina (MONTENEGRO, 2014).

A memantina, um antagonista do receptor NMDA, pertencente a uma nova classe de fármacos para estágios moderado a grave da DA, geralmente é bem tolerado por pacientes. Diante disso, é outro medicamento com efeitos adversos mais brandos quando comparado aos primeiros fármacos usados para DA (RIORDAN *et al.*, 2011).

Como o tratamento atual da DA é sintomático e não altera a progressão da patologia, é necessário o desenvolvimento de drogas que interfiram na evolução natural da doença. Devido a complexidade da patogênese da DA, uma melhor compreensão da doença é de vital importância para direcionar o foco no desenvolvimento de novas drogas (PEREIRA, 2013).

Um importante via de pesquisa para tratamento do Mal de Alzheimer é a imunoterapia anti-amilóide, através de imunoterapia passiva, onde há estudos em andamento com possíveis anticorpos contra esse importante mecanismo fisiopatológico envolvido na doença (MARTINEZ *et al.*, 2020).

Visto que o funcionamento anormal da enzima beta-secretase1 (BACE1), pode causar o acúmulo de amiloide no cérebro, há pesquisas em andamento com substâncias que possam inibir esta enzima e ajudar a diminuir a produção de proteínas beta-amilóide (MARTINEZ *et al.*, 2020).

Recentemente, tem aumentado o interesse por pesquisas envolvendo o resveratrol por seu possível efeito neuroprotetor. Estudos mostram que o mesmo parece diminuir a toxicidade de oligômeros de beta-amilóide, assim como a redução de agregação amiloide (SOUSA;

SANTANA; MAGALHÃES, 2020).

Outra importante via de estudos para tratar a DA é a busca por fármacos que possam inibir as vias deletérias que a proteína tau causa na doença, como a fosforilação de tau. Um dos compostos alvo de pesquisas atualmente é o lítio que se mostra promissor contra a fosforilação da tau, podendo assim modular respostas protetoras do cérebro (MARTINEZ *et al.*, 2020).

Segundo pesquisas em andamento, o medicamento cilostazol pode ter efeitos neuroprotetores, atuando tanto na cascata amiloide quanto na via deletéria da tau, podendo também suprimir o estresse oxidativo, se mostrando um possível candidato a promover atraso do declínio cognitivo em pacientes com a DA (TAI *et al.*, 2017).

Há estudos em andamento utilizando a 8-hidroxiquinolina (8-HQ) como ponto de partida para a síntese de agentes quelantes e compostos atenuadores da interação metal-proteína (MPACs), onde mostraram uma possível eficiência na complexação com íons metálicos envolvidos na fisiopatologia do Mal de Alzheimer (SILVA *et al.*, 2018).

O canabidiol, segundo estudos *in vitro* e *in vivo*, se mostra como um possível candidato ao tratamento da DA, onde demonstra poder atuar como um anti-inflamatório, neuroprotetor e antioxidante na doença (BARBOSA *et al.*, 2020).

O presente trabalho, tem por objetivo descrever sobre o histórico de melhoria dos efeitos adversos dos medicamentos aprovados para a Doença de Alzheimer e as perspectivas futuras do tratamento farmacológico.

Metodologia

Trata-se de uma revisão da literatura, utilizando MEDLINE, PUBMED, LILACS e SciELO como base de dados. A seleção dos trabalhos limitou-se às publicações no período de 2010 a 2020. Os termos utilizados no processo de busca foram: Doença de Alzheimer, Farmacologia e Compostos bioativos, que utilizadas como descritores serviram de ferramenta apropriada para garantir o acesso às informações corretas e garantir que as buscas fornecessem fontes bibliográficas de conhecimento científico adequado.

As palavras foram revisadas no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) para garantir o processamento correto da pesquisa bibliográfica e o acesso aos artigos.

Resultados e Discussão

A seleção dos trabalhos científicos através dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionadas 20 publicações, explanadas no quadro 01. abaixo no painel do levantamento realizado.

Quadro 01 - Levantamento dos artigos selecionados

Nº	Autores/Ano.	Tipo de estudo	Título	Objetivos	Conclusões
1	BARBOSA <i>et al.</i> , 2020.	Revisão da literatura.	O uso do composto de Canabidiol no tratamento da doença de Alzheimer.	Explanar sobre a utilização do composto Canabidiol no tratamento da DA apontando a viabilidade de legalizar seu uso.	Foi possível observar que o tratamento farmacológico da DA pode ser definido por terapias específicas, abordagem profilática, tratamento sintomático e terapia complementar.

02	FORGERINI; MASTROIANNI, 2020	Estudo descritivo.	Monitoramento do cumprimento do protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para a doença de Alzheimer.	Descrever o monitoramento medicamentoso de pacientes inscritos em um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da DAno Brasil.	Embora o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da DA forneça a melhor evidência do tratamento da doença, os dados mostraram falhas no monitoramento da eficácia da terapia medicamentosa da DA na dispensação.
03	MARTINEZ <i>et al.</i> , 2020.	Revisão da literatura.	Diagnóstico precoce e tratamento da doença de Alzheimer: novas definições e desafios.	Avaliar criticamente a literatura sobre a DA, abordando novas definições e desafios que surgiram de estudos recentes sobre o assunto.	O principal objetivo da detecção da DA em seus estágios pré- clínicos é facilitar a intervenção terapêutica precoce, que é a premissa subjacente à maioria dos esforços contínuos para encontrar novas terapias.
04	SOUSA; SANTANA; MAGALHÃES, 2020.	Revisão da literatura.	Resveratrol na doença de Alzheimer: uma revisão da fisiopatologia e potencial terapêutico.	Revisar o papel do resveratrol nos aspectos fisiopatológicos da DA.	O resveratrol demonstra efeitos benéficos e protetores em modelos de DA e parece fornecer uma alternativa terapêutica promissora.
05	JUANENA <i>et al.</i> , 2019.	Cartas científicas.	Toxicidade cardiovascular de adesivos transdérmicos de Rivastigmina. Cerca de dois casos clínicos.	Avaliar a toxicidade de adesivos transdérmicos de Rivastigmina.	Ao analisar os casos descritos, são fornecidas evidências para o diagnóstico oportuno, tratamento precoce e prevenção dessa intoxicação por meio do monitoramento com biomarcadores como a acetilcolinesterase.

06	TIWARI et al., 2019	Revisão da literatura.	Doença de Alzheimer: patogênese, diagnóstico e terapêutica.	Analisar a via patogênica que leva à DA completa, abordar os diagnósticos e terapêuticas atuais disponíveis e enfatizar o papel potencial da nanotecnologia na terapêutica contra a progressão da doença.	O desenvolvimento de uma abordagem terapêutica eficaz direcionada contra a DA ainda está em seu estágio de desenvolvimento e, portanto, a necessidade do momento é observar os fatores celulares intimamente associados à patogênese da doença e direcioná-los para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes.
07	MEGURO et al., 2018.	Estudo observacional.	Monitoramento do tratamento medicamentoso e intervenção psicossocial com SPECT em pacientes com Alzheimer: implicações para intervenções psicossociais neurologicamente apropriadas. Um estudo observacional. O projeto Osaki-Tajiri.	Fornecer evidências baseadas no cérebro para intervenções psicossociais usando tomografia computadorizada de emissão de fóton único (SPECT).	Os resultados sugerem que o monitoramento do fluxo sanguíneo cerebral com o sistema e ZIS pode ser clinicamente aplicável para o monitoramento do tratamento medicamentoso e intervenção psicossocial em pacientes com DA.
08	SILVA et al., 2018	Estudo teórico.	Estudo teórico de potenciais agentes para o tratamento da doença de Alzheimer derivados da 8-hidroxiquinolina com substituintes do tipo <i>n</i> -acil-hidrazona	Avaliar a eficácia de potenciais agentes para o tratamento DA derivados da	Teoricamente, a estrutura mais razoável obtida pela coordenação de ligantes advindos da 8-hidroxiquinolina com substituintes do tipo <i>N</i> -acil-hidrazona, é a estrutura referente ao isômero 2 proposto neste trabalho.

09	EPPERLY; DUNAY; BOICE, 2017.	Revisão da literatura.	Doença de Alzheimer: terapias farmacológicas e não farmacológicas para sintomas cognitivos e funcionais.	Comparar terapias farmacológicas e não farmacológicas para sintomas cognitivos e funcionais da DA.	Tanto as terapias farmacológicas quanto as não farmacológicas para a DA, ajudam em sintomas cognitivos e funcionais, mas com um significado clínico ainda limitado.
10	MIRI <i>et al.</i> , 2017.	Experimento controlado.	Estudo de l-triptofano em um modelo experimental de depressão causada DA.	Verificar os efeitos do L-triptofano e analisar o comportamento motor em um modelo experimental de depressão causada pelo processo da DA.	O tratamento com L-triptofano em modelo experimental teve efeitos benéficos na memória reativa dos animais tratados em relação ao grupo que não recebeu nenhum tipo de tratamento.
11	TAI <i>et al.</i> , 2017	Estudo de caso-controle.	Cilostazol como uma terapia adicional para pacientes com doença de Alzheimer em Taiwan: um estudo de caso-controle.	Examinar a resposta terapêutica docilostazol como terapia adjuvante em pacientes com DA estável recebendo IChE.	Resultados indicaram que o cilostazol, que afeta a circulação cerebral e o metabolismo de A β , pode reduzir as chances de deterioração clínica da função cognitiva em pacientes com DA estável.
12	CAZARIM <i>et al.</i> , 2016.	Revisão da literatura.	Perspectivas para o tratamento da doença de Alzheimer: uma revisão sobre substâncias farmacológicas promissoras.	Descrever sobre medicamentos que vêm sendo estudados para o tratamento da DA e que são capazes de influenciar o curso da doença.	Não existem drogas capazes de influenciar o curso da DA de forma que os tratamentos sejam seguros e eficazes. No entanto, os imunomoduladores se destacaram como promissores.
13	FALCO <i>et al.</i> , 2016.	Revisão da literatura.	Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento.	Abordar de forma abrangente as principais hipóteses etiológicas da DA, bem como as perspectivas de tratamento associadas a cada hipótese.	Com a crescente compreensão da DA e o estabelecimento das hipóteses metálica e do diabetes de tipo 3, substâncias com essa ação parecem ser as mais promissoras para o tratamento da doença.

14	LOCANTO, 2015.	Revisão da literatura.	Tratamento farmacológico da doença Alzheimer e outras demências.	Comparar os tratamentos cognitivos para a DA.	Dado o aumento da expectativa de vida e a alta prevalência de doenças crônicas às quais nós veremos enfrentado, é fundamental treinar no diagnóstico precoce e correto de deterioração cognitiva.
15	CABRERA <i>et al.</i> , 2014.	Revisão da literatura.	Patogênese e tratamento atual da Doença de Alzheimer:	Revisar sobre os mecanismos patológicos e medicamentos utilizados na DA.	Não existe um tratamento eficaz para interromper a progressão da DA. O diagnóstico é difícil, portanto, requer pessoal treinado no reconhecimento dos primeiros sinais e na exploração de novas terapias para combater esta doença dolorosa e muitas de longa data.
16	MONTENEGRO, 2014.	Monografia.	Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer: situação atual e perspectivas futuras.	Revisar o tratamento farmacológico atual da DA e os futuros fármacos em investigação.	Acredita-se que as recentes descobertas acerca dos mecanismos envolvidos na patogênese da DA levarão à descoberta de tratamentos mais específicos e eficazes.
17	<u>CUMMING</u> <i>Set al.</i> , 2013.	Revisão da literatura.	Donepezila em altas doses (23 mg / dia) para o tratamento da doença de Alzheimer moderada e grave: Perfil de drogas e diretrizes clínicas.	Avaliar de forma abrangente, o Donepezil 23 mg e seu papel no tratamento da DA.	O Donepezil 23 mg é uma terapia eficaz para DA moderada a grave, com ou sem memantina concomitante.

18	PEREIRA, 2013	Dissertação	Doença de Alzheimer Perspectivas de tratamento	Descrever a fisiopatologia da DA e as perspectivas futuras de tratamento.	Nenhum tratamento em estudo se revelou eficaz. O fármaco que se mostrou mais promissor foi o Etanarcept.
19	PIOVESANA <i>et al.</i> , 2012.	Estudo prospectivo.	Reavaliação do diagnóstico de demência da doença de Alzheimer em pacientes inscritos no programa de dispensação de inibidores de colinesterase Reavaliação do diagnóstico de demência da doença de Alzheimer em pacientes inscritos no programa de dispensação de inibidores de colinesterase Reavaliação do diagnóstico de demência da doença de Alzheimer em pacientes inscritos no programa de dispensação de inibidores de colinesterase Reavaliação do diagnóstico de demência da doença de Alzheimer em pacientes inscritos no programa de dispensação de inibidores de colinesterase.	Reavaliar o diagnóstico da DA em pacientes em tratamento com anticolinesterases dispensados em Drogarias de Alto Custo (Programa de Medicamentos Excepcionais).	Os resultados do estudo mostraram um elevado número de pacientes em uso de anticolinesterásicos que não preenchiam os critérios de diagnóstico para provável DA.

20	RIORDAN <i>et al.</i> , 2011.	Revisão da literatura.	Eficácia da adição de memantina a um regime de tratamento de demência de Alzheimer que já inclui terapia estável com donepezila: um tópico avaliado de forma crítica.	Revisar as evidências que apóiam a adição da terapia com memantina em pacientes com DA moderada a grave que já estão recebendo tratamento com um inibidor da colinesterase.	A adição de memantina ao donepezila em pacientes com DA moderada a grave fornece uma melhora estatisticamente significativa em várias medidas de resultados orientadas para a DA, no entanto, a relevância clínica desse benefício permanece obscura.
----	-------------------------------	------------------------	---	---	---

Fonte: Autores (2021).

Doença de Alzheimer

O mal de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa, progressiva e fatal, sendo o tipo mais comum de demência, onde a população idosa é a mais acometida. De acordo com estimativas, há atualmente 24 milhões de pessoas acometidas pela doença no mundo e prevê-se que esse número chegue a 72 milhões em 2030. É uma doença incapacitante que provoca danos irreversíveis na memória e outras funções cognitivas, prejudicando de forma considerável as atividades diárias da pessoa acometida (FALCO *et al.*, 2016; MIRI *et al.*, 2017).

A primeira hipótese a respeito do Mal de Alzheimer veio à tona na primeira parte da década de 80, denominada hipótese colinérgica. Desde a década de 70 sabe-se que a função colinérgica tem grande importância nos mecanismos de aprendizado e memória. Pesquisas a respeito demonstraram que na DA há uma redução da enzima colina acetiltransferase (ChAT) que tem a função de sintetizar acetilcolina (ACh) no hipocampo e córtex, assim como uma diminuição de neurônios colinérgicos situados no núcleo basal de Meynert (FALCO *et al.*, 2016).

Na década de 80 emergiu outra importante teoria para a DA, denominada de hipótese glutamatérgica, chamada também de excitotóxica. Nessa hipótese envolvendo o glutamato, acredita-se que, em determinadas condições como modificação do metabolismo energético celular, ocorra uma intensa ativação dos receptores NMDA, provocando uma alteração na homeostase do cálcio, resultando em uma elevação da concentração intracelular deste metal, causando o início do processo de apoptose neuronal (FALCO *et al.*, 2016).

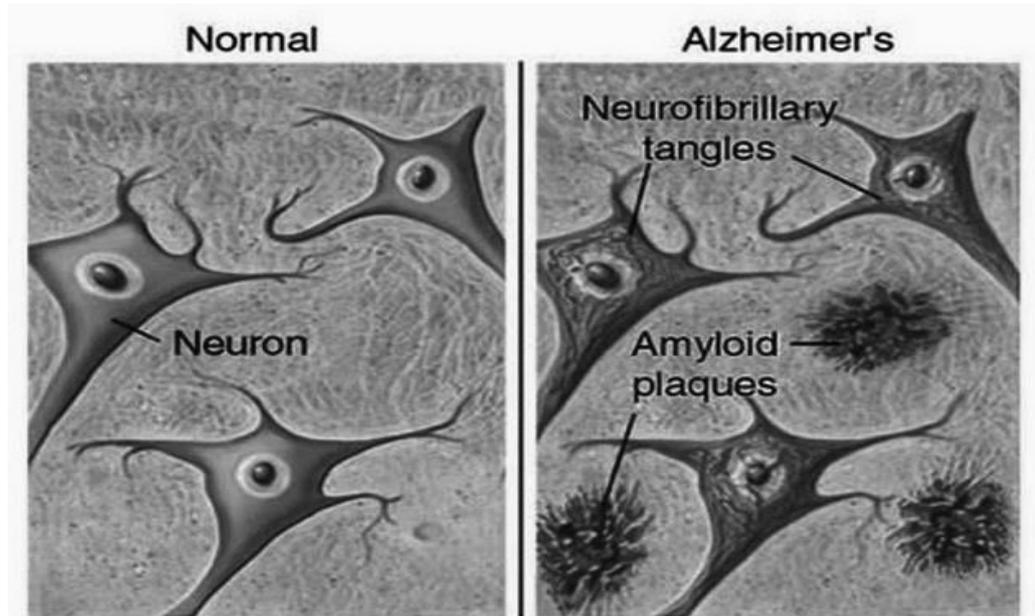
Atualmente há um consenso que a DA possui como marcadores histopatológicos principais, as placas neuríticas com presença de depósitos extracelulares de proteínas β -amilóide e fusos neurofibrilares presentes no citoplasma perinuclear contendo proteínas Tau hiperfosforiladas (LOCANTO, 2015). Estas placas e massas, presentes no cérebro de portadores do Mal de Alzheimer localizam-se principalmente nas amígdalas cerebelosas, no hipocampo e no córtex entorrinal (FALCO *et al.*, 2016).

A patogenia da via amiloide tem início com a clivagem incorreta da proteína precursora do amiloide (PPA) pelas β -secretases para produção de fibrilas beta-amilóides insolúveis. Com isso há oligomerização das β -amilóides, onde há difusão destas em fendas sinápticas e interferência na comunicação sináptica. Deste modo ocorre polimerização em fibrilas insolúveis que se agrupam formando placas (TIWARI *et al.*, 2019).

A polimerização de β -amilóides leva a outro importante mecanismo fisiopatológico da DA, pois há a ativação de quinases, levando a hiperfosforilação da proteína tau agregada aos microtúbulos e sua formação em agregações intracelulares de emaranhados neurofibrilares (NFTs) insolúveis (TIWARI *et al.*, 2019).

Após os dois mecanismos citados (associação de placas e emaranhados), há o agrupamento da micróglia ao redor das placas. Esse agrupamento leva a ativação microglial, levando a resposta inflamatória no local. Mecanismos estes que contribuem para a neurotoxicidade (TIWARI et al., 2019). A figura 1 mostra uma comparação de neurônios normais e neurônios com placas senis em seu entorno e emaranhados neurofibrilares no citoplasma destas células.

Figura 1. Neurônios normais e neurônios de portadores da Doença de Alzheimer.



Fonte: Neurociência¹

Farmacologia do Mal de Alzheimer: Histórico de melhoria das reações adversas

Como a DA afeta de forma considerável o emocional de pacientes acometidos (MEGURO et al., 2018), o tratamento farmacológico deve buscar o menor número possível de efeitos adversos, já que esses efeitos são um dos grandes responsáveis pela dificuldade de adesão ao tratamento. Dentre esses efeitos, alguns presentes em fármacos aprovados atualmente para a DA são: náuseas, diarreia, perda de apetite, vômitos e dores musculares (LOCANTO, 2015).

Embora ainda presentes em medicamentos atuais, os efeitos adversos existentes em fármacos aprovados para o Mal de Alzheimer foram diminuindo com o passar dos anos com a síntese de novos medicamentos, quando comparado as primeiras drogas desenvolvidas para a doença (MONTENEGRO, 2014).

Dois dos primeiros fármacos utilizados para a DA foram da classe dos IChE, a tacrina e a Fisostigmina. Porém, esta terapêutica não é mais utilizada, pois eram fármacos com uma semivida curta, necessitando de várias doses diárias, e provocavam muitos efeitos adversos, principalmente hepatotoxicidade, pois não eram seletivos para a acetilcolinesterase (AChE), onde inibiam também a butirilcolinesterase (BChE), encontrada fora do sistema nervoso central (SNC), causando consequentemente os desagradáveis efeitos adversos colinérgicos periféricos (MONTENEGRO, 2014).

Como primeiro IChE utilizado para o Mal de Alzheimer, a Fisostigmina teve seu

¹ <http://www.nanocell.org.br/chocolate-pode-aumentar-a-capacidade-de-memorizacao-e-beneficiar-o-cerebro-com-alzheimer/>

emprego reduzido na clínica, devido a características farmacocinéticas como meia vida curta, onde são necessárias administrações frequentes, e os efeitos colaterais colinérgicos como náusea, vômito, cólica abdominal, suor e fasciculações (MONTENEGRO, 2014).

A tacrina, de nome comercial, Cognex®, aprovada pela Foodand Drug Administration (FDA) em 1993, foi o primeiro IChE utilizado em grande escala para o Mal de Alzheimer (Inibidor de primeira geração). Porém esse medicamento apresentou 2 importantes mecanismos de toxicidade. O medicamento apresentou hepatotoxicidade, causando a elevação das transaminases hepáticas, o que levava a hepatite medicamentosa, resultando na interrupção do tratamento em muitos pacientes acometidos pela DA (MONTENEGRO, 2014).

Apesar dos incômodos efeitos adversos presentes na Tacrina, é considerado um fármaco de fácil síntese, o que trouxe o interesse pelo desenvolvimento de substâncias análogas, buscando uma maior capacidade de inibição da AChE, além da redução dos efeitos adversos provocados da Tacrina. Compostos que se mostram interessantes para este fim, são os dímeros da Tacrina (MONTENEGRO, 2014).

Segundo pesquisas, esses potenciais fármacos para a DA análogos da Tacrina, tem uma maior capacidade inibitória e maior especificidade. O dímero do tipo bis (7)-Tacrina apresentou um potencial de inibição mil vezes maior do que a Tacrina, além de uma maior especificidade para a AChE em comparação com a BuChE (MONTENEGRO, 2014).

Adicionalmente, segundo testes *in vivo*, este dímero não obteve dificuldade em atravessar a barreira hematoencefálica, além de poder atuar em mais de um alvo na DA, podendo inibir a enzima BACE1, envolvida na síntese da proteína β -amilóide através de clivagens incorretas. Tais mecanismos tornam o dímero bis (7)-tacrina promissor, pois podendo atuar em mais de um mecanismo na doença, podendo assim ter um efeito neuroprotetor (MONTENEGRO, 2014).

Atualmente, são utilizados na prática clínica inibidores seletivos e reversíveis da AChE, onde possuem maior seletividade para o SNC e longa semi-vida: a rivastigmina, o donezepil e a galantamina. Além damemantina, um antagonista parcialdo receptor NMDA (FORGERINI; MASTROIANNI, 2020; EPPERLY; DUNAY; BOICE, 2017).

Os citados IChE seletivos (inibidores de segunda geração) possuem características farmacológicas e terapêuticas similares. Os efeitos colaterais dos mesmos também são semelhantes e se comparados com os efeitos dos inibidores de primeira geração são mais brandos e geralmente bem tolerados (MONTENEGRO, 2014).

O donezepil, comercialmente Aricept®, foi aprovado em 1996 para a DA. É um inibidor seletivo e reversível da AChE com pouca afinidade pela BuChE. É um IChE de longa duração, o que torna sua posologia confortável. O tratamento tem início com uma dose de 5 mg/dia, aumentando para 10 mg/dia em um mês. É indicado para a DA ligeira a moderada. Geralmente é bem tolerado pelos pacientes, e seus efeitos adversos são dose dependentes. Pode causar anorexia, insônia, vômito, diarreia e náuseas (CUMMINGS *et al.*, 2013).

Arivastigmina, comercialmente Razadyne®, teve aprovação em 2001 para a DA. É um inibidor lentamente reversível para a AChE, mas que também inibe a BuChE que tem menor papel de degradação da ACh no corpo humano se comparado a AChE. Por inibir as duas enzimas, a Rivastigmina pode acarretar efeitos adversos periféricos; porém como a BuChE está envolvida na maturação de placa senis, sua inibição pode trazer benefícios na DA. É indicada para o tratamento da forma leve a moderada da doença (LOCANTO, 2015).

A rivastigmina tem como posologia inicial de 1,5 mg duas vezes ao dia, aumentando para 3 mg duas vezes ao dia após 4 semanas. Os efeitos adversos são dose dependentes e relacionados com a excitação parassimpática. (JUANENA *et al.*, 2019). Os principais são: perda do apetite, tontura, diarreia, náusea, perda de peso, dor no estômago, sonolência, vômitos e fraqueza muscular (FALCO *et al.*, 2016).

A galantamina, comercialmente Razadyne®, é um IChE de segunda geração que além de inibir seletivamente e de forma reversível a AChE, aumenta a quantidade de ACh por indução dos receptores nicotínicos, que resulta em maiores quantidades desse mensageiro químico no cérebro. Sua posologia é de 24 mg, duas vezes ao dia. É indicada para a forma leve e grave do Mal de Alzheimer. Na maioria das vezes os efeitos adversos acontecem no início

do tratamento e incluem, dor de cabeça, diarreia, náuseas, cansaço, tontura e perda de peso (FALCO *et al.*, 2016).

A memantina, comercialmente Namenda®, foi aprovada para a DA em 2003. É um antagonista não-competitivo do receptor NMDA. Atua limitando a toxicidade glutamatérgica que é prejudicial ao cérebro. Em células afetadas pela DA há uma liberação excessiva do glutamato, neurotransmissor envolvido em processos de memória e aprendizado no córtex e hipocampo. Por exercer esse mecanismo nessas regiões do cérebro, tem efeito neuroprotetor. Foi o primeiro medicamento aprovado para a forma moderada a grave da doença. (LOCANTO, 2015).

A posologia da memantina tem início com dose de 5 mg por dia, e após algumas semanas pode chegar a 20 mg por dia em duas doses. Geralmente é um medicamento bem tolerado. Dentre os mais comuns efeitos adversos estão, tontura, diarreia, sonolência, constipação e cefaleia (RIORDAN *et al.*, 2011). Segundo (LOCANTO, 2015) a memantina pode causar também alucinações e agitação.

Segundo (EPPERLY; DUNAY; BOICE, 2017), a combinação de um IChE com amemantina é bem tolerado e seguro. Agindo em dois mecanismos simultaneamente, a terapêutica combinada pode trazer interessantes benefícios comportamentais cognitivos e funcionais em pacientes com a demência grave e moderada. Além disso, o emprego simultâneo destas duas classes farmacológicas tem baixo risco de interações medicamentosas.

Perspectivas futuras de tratamento farmacológico para a Doença de Alzheimer

Devido à complexidade da patogênese da DA, o desenvolvimento de novos fármacos é um grande desafio para a ciência. Para alcançar esse objetivo é de suma importância que haja uma maior compreensão da doença, para um direcionamento no foco de novos medicamentos. Como o tratamento atual é sintomático e não altera o progresso da doença, além do aumento da população idosa no mundo, há a necessidade urgente de desenvolver tratamentos mais eficazes para a o Mal de Alzheimer (PEREIRA, 2013).

Uma promissora via de tratamento para a DA é a imunoterapia anti-amiloide. Há pesquisas em andamento envolvendo a imunoterapia passiva, através de anticorpos que possam agir contra a cascata amiloide em pacientes assintomáticos e pacientes nos estágios iniciais da doença. De acordo com (PAIS *et al.*, 2020), essa via deve agir antes da agregação de amiloide, de forma profilática. A preocupação em relação a imunoterapia passiva é a possibilidade de microhemorragias cerebrais.

Apesar do grande esforço em pesquisas envolvendo esses compostos, quatro anticorpos monoclonais alcançaram a fase III de estudos clínicos. O anticorpo Solanezumab está passando por testes, visando estabelecer no mesmo, um eventual protótipo de atuação preventiva contra a cascata amiloide. Já o anticorpo Crenezumabe, que está envolvido em dois ensaios clínicos de fase III, se mostra uma interessante opção contra peptídeos beta-amiloides, por supostamente poder se ligar a várias espécies dessas proteínas (PAIS *et al.*, 2020).

O anticorpo Gantenerumab, que pode se ligar em duas regiões simultaneamente do peptídeo β -amiloide, está passando por dois estudos de fase III em pacientes com a DA precoce. Já o anticorpo Aducanumabe, pode trazer benefícios em parâmetros cognitivos e no estado clínico global de pacientes com a DA, sendo o primeiro composto que demonstrou capacidade de diminuir a carga de β -amiloide no cérebro. Esse anticorpo está envolvido em dois ensaios clínicos de fase III com altas dosagens já que não demonstrou eficácia em doses baixas (PAIS *et al.*, 2020).

Outro modo interessante de agir contra a fisiopatologia da DA é através da inibição da enzima BACE1. Essa enzima está envolvida no acúmulo de amiloide no cérebro através de clivagens proteolíticas incorretas. Essa atividade defeituosa da enzima resulta na produção e acúmulo dos peptídeos β -amiloides nos tecidos. Assim, a inibição da BACE1 é alvo de

pesquisas, onde o grande desafio está na importância fisiológica dessa enzima e a dificuldade das moléculas candidatas atravessarem a barreira hematoencefálica (FALCO *et al.*, 2016).

Assim, a inibição das enzimas β -secretases pode ter efeitos tóxicos. Apesar disso, evitando a produção e acúmulo dos peptídeos β -amiloides, pode ser um importante meio de impedir a progressão da DA. Atualmente há ensaios clínicos de fase III com testes envolvendo inibidores da BACE1 no início da doença. O composto Elenbecestat está sendo testado em dois ensaios clínicos de fase III (MARTINEZ *et al.*, 2020).

Outro possível candidato a atuar na cascata amiloide é o produto natural resveratrol, um polifenol não flavonoide com possível efeito neuroprotetor. Segundo (SOUSA; SANTANA; MAGALHÃES, 2020), o resveratrol pode diminuir a toxicidade de oligômeros de β -amiloide e reduzir a agregação desses peptídeos. Testes indicaram que a injeção de resveratrol pode prevenir danos no aprendizado e memória causados por β -amiloide. No entanto, há a necessidade de mais estudos com o resveratrol em seres humanos.

Diante da importância da proteína tau na fisiopatologia da DA, desenvolver fármacos com ação nas vias deletérias dessa proteína são primordiais para o futuro do tratamento da doença. Um dos principais compostos estudados para esse fim é o lítio, um cátion monovalente, que pode atuar na modulação de fatores neurotróficos e neuroprotetores do cérebro. Segundo estudos, o tratamento a longo prazo com o lítio, pode reduzir a quantidade de proteína tau no líquido cefalorraquidiano (MARTINEZ *et al.*, 2020).

O mecanismo que leva aos efeitos neuroprotetores do lítio, é a inibição da atividade enzimática da glicogêniosintase quinase-3 (GSK-3 β) e da inositolmonofosfatase. A GSK-3 β está envolvida em muitos mecanismos celulares, como fosforilação de enzimas participantes de vias que levam a apoptose, neuroinflamação e formação de placas senis. Assim, a inibição da GSK-3 β pelo lítio pode prevenir a fosforilação da tau. Essa atuação do lítio em processos importantes da DA, ajuda evitar a progressão dos distúrbios cognitivos da doença (MARTINEZ *et al.*, 2020).

Há estudos em andamento com o Cilostazol, um inibidor seletivo da fosfodiesterase, indicando que esse fármaco pode atuar tanto na cascata amiloide quanto na via deletéria da tau, além de atuar no estresse oxidativo, sendo com isso um promissor candidato para o tratamento da DA. Esse medicamento está atualmente em testes de ensaios clínicos de fase II, como possível promotor da melhoria do declínio cognitivo em pacientes acometidos pela doença (TAI *et al.*, 2017).

Segundo os estudos, o Cilostazol, age na cascata amiloide, inibindo a agregação de oligômeros β -amiloide, além de poder eliminar os fibrilas recém-formadas desses peptídeos. Esse mecanismo poderá então evitar a via deletéria da tau dependente de β -amiloide. Há de se ressaltar que eliminação dessas fibrilas é dificultada se já estiverem maduras, indicando assim que o Cilostazol não seria eficiente na DA avançada. Por poder suprimir estresse oxidativo, o Cilostazol se mostra como um promissor agente neuroprotetor do cérebro (TAI *et al.*, 2017).

Outra importante hipótese usada na pesquisa por novos compostos para a DA são a quelação de metais envolvidos na fisiopatologia da doença como o zinco, cobre e ferro. Há estudos em andamento utilizando a 8-hidroxiquinolina (8-HQ) como molde para a síntese de agentes quelantes e compostos MPACs, devido sua característica lipofílica, podendo assim atravessar a barreira hematoencefálica, além de sua afinidade por metais divalentes. Drogas híbridas se mostram como candidatas para esse fim (SILVA *et al.*, 2018).

Dentre as drogas híbridas em estudo, o ML (ligante multifuncional), é uma das mais promissoras, pois pode ser que atue em diferentes vias deletérias da DA. Objetiva-se que o ML haja de quatro formas diferentes: na quelação dos metais envolvidos na doença, efeito antioxidante, regulação das espécies reativas de oxigênio e na desagregação dos peptídeos beta-amiloides. É uma substância com capacidade de interação com diversos tipos de peptídeos β -amiloides, e possivelmente poder atravessar a barreira hematoencefálica (FALCO *et al.*, 2016)

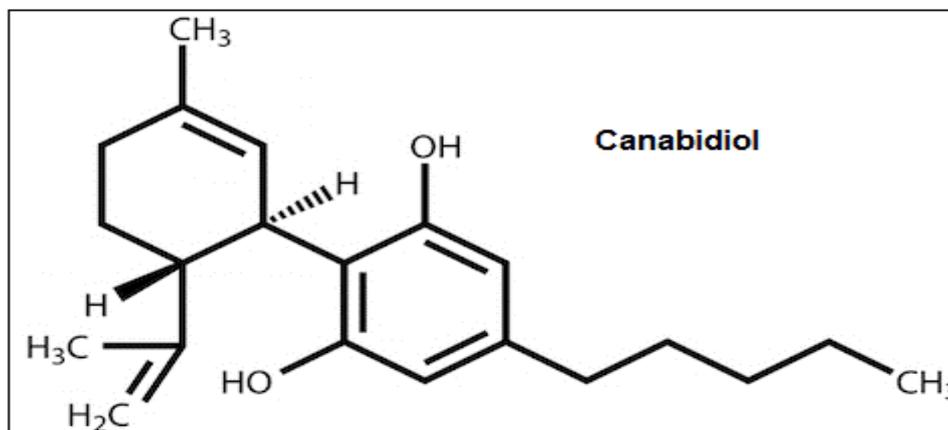
Já os compostos MPACs, atuam de forma diferente dos agentes quelantes, pois não se ligam e removem os íons dos tecidos afetados e sim inibem as interações metálicas anormais, podendo assim inibir a oligomerização dos peptídeos beta-amiloides induzida por cobre e

zinco. O ligante PBT2, passa por testes atualmente em ensaios clínicos de fase II, onde mostra poder reduzir a agregação beta-amiloide e realizar uma redistribuição de íons metálicos nas células neuronais (FALCO *et al.*, 2016).

O Canabidiol, extraído da planta *Cannabis sativa*, pode trazer benefícios para pacientes acometidos pela DA como declínio cognitivo e demência, segundo estudos *in vitro in vivo* (GURGEL, *et al.*, 2019). Pesquisas demonstram que o Canabidiol presente no medicamento, óleo de cânhamo, pode atuar diminuindo o impacto que a inflamação causa, agindo como um anti-inflamatório, no acúmulo de oxigênio, atuando como um antioxidante e reduzindo o declínio das células neuronais, atuando como um agente neuroprotetor.

Na Figura 2, está representada a fórmula estrutural do Canabidiol, recentemente no Brasil o laboratório Farmacêutico Prati Donaduzzi, iniciou a produção registrada do primeiro fármaco a base desta substância, o que permite a pacientes portadores desta patologia uma esperança de um método inédito e eficaz para o tratamento (BARBOSA *et al.*, 2020).

Figura 2. Fórmula estrutural do Canabidiol.



Fonte: Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento²

Como todos os medicamentos aprovados e em desenvolvimento para a DA, agem no SNC, atravessar a barreira hematoencefálica é um grande desafio na síntese de novas substâncias para a doença, pois muitos candidatos a fármacos não apresentam capacidade de atravessar essa barreira semipermeável que filtra o que entra no sistema nervoso central. Isso afeta na disponibilidade de medicamentos neuroterapêuticos no sistema nervoso central (TIWARI *et al.*, 2019).

Esse obstáculo afeta na efetividade de medicamentos, uma vez que doses maiores são necessárias para atingir concentrações terapêuticas no cérebro. Em se tratando da DA, doses maiores de medicamentos podem acarretar em efeitos adversos, que são um dos grandes responsáveis pela dificuldade de adesão ao tratamento nesses pacientes tão debilitados emocionalmente. Uma alternativa para solucionar esse desafio farmacocinético é o uso da nanotecnologia para o transporte de substâncias pela hematoencefálica. (TIWARI *et al.*, 2019).

De acordo com (TIWARI *et al.*, 2019), o uso da nanotecnologia junto aos fármacos poderá aprimorar a farmacocinética dos mesmos além de reduzir seus efeitos tóxicos. É primordial no desenvolvimento da nanomedicina, a entrega e liberação controlada de fármacos nos locais alvos, melhorando assim a biodisponibilidade no SNC. Um dos candidatos mais promissores atualmente participando de pesquisas e os NPs magnetoelétricos (MENPs), que tem demonstrado potência na entrega de fármacos no cérebro e sem efeitos adversos.

² <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/saude/canabinoides>

Considerações Finais

Foi possível observar que embora ainda presentes nos atuais medicamentos os efeitos adversos provocados por fármacos usados para tratar o Mal de Alzheimer, estão em menor intensidade, quando se compara as primeiras substâncias usadas para a doença como a Fisostigmina e Tacrina.

No que se refere as perspectivas futuras de tratamento farmacológico, há pesquisas envolvendo substâncias que se mostram promissoras para uma possível utilização na doença de Alzheimer. As principais vias de atuação das mesmas, se baseiam na cascata β -amiloide, via da proteína tau, quelação de metais, inflamação e estresse oxidativo.

Portanto, o desenvolvimento de novos fármacos com o mínimo de efeitos adversos é primordial para a adesão ao tratamento de pacientes tão debilitados emocionalmente, como os pacientes portadores do Mal de Alzheimer. A descoberta de novas substâncias para a doença se mostra primordial devido aos tratamentos atuais não alterarem a progressão da doença e agirem apenas nos sintomas cognitivos, bem como o grande aumento da população idosa mundo, trazendo consequentemente uma maior prevalência do Mal de Alzheimer. Devido à complexidade da fisiopatologia da doença, fármacos que sejam capazes de agir em mecanismos diferente podem ser os mais eficazes.

Referências

ALBERT CABRERA, Marco J et al. Patogênese e tratamentos atuais da doença de Alzheimer. **Rev Cubana Farm**, Havana City, v. 48, n. 3, p. 508-518, set. de 2014. Disponível em: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152014000300016&lng=en&nrm=iso>. acessado em 10 out. 2020.

BARBOSA, Michael Gabriel Agustinho et al. O uso do composto de Canabidiol no tratamento da doença de Alzheimer (revisão da literatura). **Research, Society and Development**, v. 9, n. 8, p. e 442986073 - e 442986073, 2020.

CAZARIM, Maurílio de Souza et al. **Perspectivas para o tratamento da doença de Alzheimer: uma revisão sobre substâncias farmacológicas promissoras**. São Paulo Med. J., São Paulo, v. 134, n. 4, pág. 342-354, agosto 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151631802016000400342&lng=es&nrm=iso>. acessado em 11 out. 2020.

CUMMINGS JL, Geldmacher D, Farlow M, Sabbagh M, Christensen D, Betz P. **Donepezil em alta dose (23 mg / dia) para o tratamento da doença de Alzheimer moderada e grave**: perfil de drogas e diretrizes clínicas. *CNS Neurosci Ther*. 2013; 19 (5): 294-301.

EGAN, Michael F. et al. Randomized trial of verubecestatat for prodromal Alzheimer's disease. **New England Journal of medicine**, v. 380, n. 15, p. 1408-1420, 2019

EPPERLY T, DUNAY MA, BOICE JL. **Doença de Alzheimer: Terapias farmacológicas e não farmacológicas para sintomas cognitivos e funcionais**. Am Fam Physician. 15 de junho de 2017; 95 (12): 771-778. PMID: 28671413.

FALCO, Anna De et al. DOENÇA DE ALZHEIMER: HIPÓTESES ETIOLÓGICAS E PERSPECTIVAS DE TRATAMENTO. **Quím. Nova**, São Paulo, v.39, n.1, p.63-80, jan. 2016. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422016000100063&lng=en&nrm=iso>. accesson 10 Oct. 2020.

FORGERINI, Marcela; MASTROIANNI, Patrícia de Carvalho. Acompanhamento do protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para a doença de Alzheimer. **Dement. neuropsichol**, São Paulo, v. 14, n.1, p. 24-27, mar. de 2020. Disponível em:<<http://www.scielo.br/scielo>

php?script=sci_arttext&pid=S1980-57642020000100024&lng=en&nrm=iso>. acesso em 11 de outubro de 2020. Epub Mar 16, 2020.

GURGEL, Hannah Larissa de Carvalho et al. Uso terapêutico do Canabidiol: a demanda judicial no estado de Pernambuco, Brasil. **Saúde e Sociedade**, v. 28, p. 283-295, 2019.

JUANENA, Carolina et al. Toxicidad cardiovascular por parches transdérmicos de rivastigmina. A propósito de dos casos clínicos. **Rev. Urug. Cardiol.** [online]. 2019, vol.34, n.3, pp.173-183. Epub 01-Dic-2019.

LOPEZ LOCANTO, Óscar. Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. **Arch. MedInt**, Montevideo, v. 37, n. 2, p. 61-67, jul. 2015. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-423X2015000200003&lng=es&nrm=iso>. accedido en 10 oct. 2020.

MEGURO, Kenichi et al. Monitoramento do tratamento medicamentoso e intervenção psicossocial com SPECT em pacientes com Alzheimer Implicações para intervenções psicossociais neurologicamente apropriadas. Um estudo observacional. O Projeto Osaki-Tajiri. **Dement. neuropsicchol.**, São Paulo, v. 12, n. 4, p. 380-387, dez. 2018. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1980-57642018000400380&lng=en&nrm=iso>. acesso em 11 de out. de 2020.

MIRI, Andressa Leticia et al. Study of L-Tryptophan in an Experimental Model of Depression Caused by Alzheimer's Disease. **J. Phys. Educ.**, Maringá, v.28, e 28-39, 2017. Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-2455201724552017000100139&lng=en&nrm=iso>. Accession 11 Oct. 2020. Epub Oct 26, 2017.

MONTENEGRO, Raquel Diniz et al. **Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer: situação atual e perspectivas futuras.** 2014.

PAIS, Marcos et al. Early diagnosis and treatment of Alzheimer's Disease: new definitions and challenges. **Braz. J. Psychiatry**, São Paulo, v.42, n.4, p. 431-441, Aug. 2020. Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151644462020000400016&lng=en&nrm=iso>. accesson 10 Oct 2020. Epub Jan 24, 2020.

PEREIRA, Pedro Miguel Cabral de Melo. **Doença de Alzheimer: perspectivas de tratamento.** 2013. Tese de Doutorado. Universidade da Beira Interior.

PIOVESANA, Magda Cristina Flaitt Sanches et al. Reavaliação do diagnóstico de demência da doença de Alzheimer em pacientes inscritos no programa de dispensação de inibidores de colinesterase. **Dement. neuropsicchol.**, São Paulo, v. 6, n. 4, p. 270-275, dez. 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1980-57642012000400270&lng=en&nrm=iso>. acesso em 11 de outubro de 2020.

PIOVESANA, Magda Cristina Flaitt Sanches et al. Reavaliação do diagnóstico de demência da doença de Alzheimer em pacientes inscritos no programa de dispensação de inibidores de colinesterase. **Dement. neuropsicchol.**, São Paulo, v. 6, n. 4, p. 270-275, dez. 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1980-57642012000400270&lng=en&nrm=iso>. acesso em 12 de outubro de 2020.

RIORDAN KC, HOFFMAN Snyder CR, Wellik KE, CASELLI RJ, WINGERCHUK DM, DEMAERSCHALK BM. **Eficácia da adição de memantina a um regime de tratamento de**

demência de Alzheimer que já inclui terapia estável com donepezil: um tópico avaliado de forma crítica. Neurologista. Março de 2011; 17 (2): 121-3.

SILVA, Talis U. da et al. Estudo Teórico de Potenciais Agentes para o Tratamento da Doença de Alzheimer Derivados da 8-Hidroxiquinolina com Substituintes do tipo N-acil-hidrazona. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 41, n. 10, p. 1132-1139, dec. 2018. Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422018001001132&lng=en&nrm=iso> accessed 10 Oct. 2020.

SOUSA, Júlia Canto e; SANTANA, Ana Carolina Fauaze; MAGALHAES, Gabriela Jesus Prado. Resveratrol na doença de Alzheimer: uma revisão da fisiopatologia e potencial terapêutico. **O Arq. Neuro-Psiquiatr.**, São Paulo, v. 78, n. 8, p. 501-511, ag. de 2020. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2020000800501&lng=en&nrm=iso>. acesso em 11 de out. de 2020. Epub 08 de jun. de 2020.

TAI, Shu-Yuet al. Cilostazol an add-on therapy for patients with Alzheimer's Disease in Taiwan: a case control study. **BMC neurology**, v. 17, n. 1, p. 40, 2017.

TIWARI, Snehamet al. Alzheimer's Disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. **International Journal of Nanomedicine**, v. 14, p. 5541, 2019.

Recebido em: 3 de abril de 2021.

Aceito em: 18 de dezembro de 2021.