

Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA
Curso de Medicina

**Opções terapêuticas em teste para o tratamento da doença de
Alzheimer: uma revisão de literatura**

Agatha Cabral Costa Felício
Eloiza Helena Ferreira da Silva
Isadora de Alencar Faria
Laura Melo Perillo
Mariana Leite Coimbra

Anápolis, Goiás
2022
Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA
Curso de Medicina

Opções terapêuticas em teste para o tratamento da doença de Alzheimer: uma revisão de literatura

Trabalho de curso apresentado à subárea de Iniciação Científica do Curso de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA, sob a orientação da Profa. Dra. Andréia Moreira da Silva Santos.

Anápolis, Goiás
2022

PARECER FAVORÁVEL DO ORIENTADOR

**À Coordenação de iniciação científica Faculdade de Medicina –
UniEVANGÉLICA**

Eu, Professora Orientadora Andréia Moreira da Silva Santos, venho respeitosamente, informar a essa coordenação que os acadêmicos: Agatha Cabral Costa Felício, Eloíza Helena Ferreira da Silva, Isadora de Alencar Faria, Laura Melo Perillo e Mariana Leite Coimbra, estarão sob minha supervisão para desenvolver o trabalho de curso intitulado: Opções terapêuticas em teste para o tratamento da Doença de Alzheimer: uma revisão de literatura. O trabalho final em anexo foi revisado e aprovado e retrata o desenvolvimento do TC sob minha orientação.

Observações:

Anápolis, 24 de maio de 2022

Andréia Moreira da Silva Santos

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ach - Acetilcolina
A β - Beta amiloide
ADAS-Cog - Alzheimer's Disease Assesment Scale–Cognitive Subscale
ADCS-ADL - Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living
AIVD - Atividades instrumentais de vida diária
APP - Proteína precursora amiloide
apoE - apolipoproteína E
ASCOMALVA - Association between the cholinesterase inhibitor donepezil and the cholinergic precursor choline alposcerate in Alzheimer's disease
ATB - antibióticos
AVD - Atividades de vida diária
Akt - Proteína quinase B
BACE1 - β -Site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1
BCC - Bloqueadores de canais de cálcio
BVS - Biblioteca Virtual em Saúde
CATIE - Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness
CAS - Completer Analysis Set
CB - Receptor canabinoide
CCTR - The Cochrane Controlled Trial Register
CCL - Comprometimento cognitivo leve
CI-PCM - Gerenciamento Integrado, Individualizado e Centrado na Pessoa
CSF - Cerebrospinal Fluid
DA - Doença de Alzheimer
DAAO - D-aminoácidos oxidase
DeCS - Descritores em Ciências de Saúde
DIADS-s - Depression in Alzheimer's Disease Study
DMN - Default mode-network
EEG - Eletroencefalograma
ET - Endothelin
EV - Endovenosa
FAZ - Full Analysis Set
GLP-1 - Glucagon-Like peptide-1
GSH - Glutathione
GV-971 - Drug sodium oligomannate
HDL - High density lipoprotein
HO - Hipotensão ortostática
hs-CRP - High sensitivity C-reactive protein
IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
I-ChE - Inibidores das colinesterases
IGF1 - Insulin-like growth factor 1
IgG - Imunoglobulina G
IRS-1 - Insulin receptor substrate 1
ISRS - Inibidores seletivos de recaptção de serotonina
LCR - Líquido cefalorraquidiano
LDL - Low density lipoprotein
LILACS - Literatura Latino Americana e do Caribe de Ciências da Saúde
LMTM - Low dose Leuco-Methylthionium Bis (Hydromethanesulphonate)

LUCINDA - Leuprolide Plus Cholinesterase Inhibition to reduce Neurologic Decline in Alzheimer's
mADCS-CGIC - Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change
MESH - Medical Subject Headings
MI - Microbiota intestinal
MMSE - Mini Mental State Examination
MoCA - Montreal Cognitive Assessment
NGF - Nerve Growth Factor
NGF - Fator de crescimento nervoso
NMDA - N- metil D- Aspartato
NMDA R - Receptor de NMDA
NPS - New Psychoactive Substances
NO - Nitric oxide
OMS - Organização Mundial de Saúde
PCC - Posterior cingulate cortex
PKC - Proteína quinase C
PM-EE - Desalted Salicornia europaea L. ethanol extract
PPAR - Peroxisome proliferator-activated receptor
Pubmed - Nacional Library of Medicine
PSi - Structured psychosocial intervention
SE - Etanol dessalinizado
SciELO - Scientific Electronic Library
S-CitAD - Escitalopram for agitation in Alzheimer's disease
SNC - Sistema nervoso central
SSRI - Selective serotonin reuptake inhibitor
SUS - Sistema Único de Saúde
TAC - Termo de Ajustamento de Conduta
TGI - Trato gastrointestinal
THC - Tetra-hidrocarbinol
TST - Tempo total de sono
UI - Unidades Internacionais
VLDL - Lipoproteína de densidade muito baixa
WAIS-RC - Wechsler Adult Intelligence Scale
yFFP - Plasma fresco congelado jovem

RESUMO

Com o crescente envelhecimento populacional, um novo perfil de doenças está ganhando destaque: o das doenças neurodegenerativas e crônicas. Nesse contexto, destaca-se a Doença de Alzheimer (DA), que, de acordo a Organização Mundial de Saúde (OMS), é a forma de demência mais comum entre os idosos. Por não possuir cura, o tratamento para tal patologia visa estabilizar seus sintomas e evitar sua progressão, através de medidas tanto farmacológicas como não farmacológicas. Essa revisão sistemática da literatura tem como objetivo analisar as opções terapêuticas disponíveis para tratamento da DA. Os artigos utilizados foram selecionados em fontes de evidências científicas, a busca foi sistematizada avaliando as qualidades e as validades dos estudos. Os critérios de inclusão foram ensaios clínicos randomizados que se enquadrassem nos anos de 2015 a 2021, podendo ser publicados e não publicados. Os critérios de exclusão foram artigos em duplicata e que não se integrassem no desfecho clínico objetivado na revisão que é mostrar a eficácia de medicamentos específicos para a DA. As estratégias de busca utilizadas foram abranger The Cochrane Controlled Trial Register (CCTR), National Library of Medicine (MEDLINE/Pubmed) e Literatura Latino Americana e do Caribe de Ciências da Saúde (LILACS). Dentre os 96 artigos encontrados nas bases de dados Lilacs, Scielo e Pubmed, apenas 38 artigos foram incluídos após a distinção e análise dos critérios de elegibilidade, estando o restante dentro dos critérios de exclusão. Estes 38 artigos, após apropriada busca e aplicado os critérios de inclusão, foram lidos integralmente, para elaboração do presente estudo. Esse estudo permitiu uma visão global dos tratamentos farmacológicos envolvidos na DA por meio de metodologia sistemática, tendo o objetivo geral e específicos dessa revisão sido atingidos. Diante dos achados dessa análise, os fármacos analisados apresentaram em sua maioria desfechos positivos diante dos mais diversos parâmetros utilizados, entretanto certos resultados de alguns estudos seguem em análise por continuação da pesquisa, enquanto outros se mostraram negativos. Por fim, ressalta-se a necessidade de mais pesquisas acerca do tema, considerando a possibilidade de fundamentar um tratamento eficaz para a DA e dessa maneira melhorar a qualidade de vida e a assistência dos profissionais de saúde nessa doença.

Palavras-chave: Alzheimer Disease. Demência de Alzheimer. Doença de Alzheimer. Transtornos Cognitivos.

ABSTRACT

With the increasing aging of the population, a new profile of diseases is gaining prominence: neurodegenerative and chronic diseases. In this context, Alzheimer's Disease (AD) stands out, which, according to the World Health Organization (WHO), is the most common form of dementia among the elderly. As there is no cure, the treatment for this pathology aims to stabilize its symptoms and prevent its progression, through both pharmacological and non-pharmacological measures. This systematic literature review aims to analyze the therapeutic options available for the treatment of AD. The articles used were selected from sources of scientific evidence, the search was systematized, evaluating the qualities and validity of the studies. The inclusion criteria were randomized clinical trials that fell within the years 2015 to 2021, and could be published or unpublished. Exclusion criteria were duplicate articles that did not fit into the clinical outcome aimed at in the review, which is to show the effectiveness of specific drugs for AD. The search strategies used included The Cochrane Controlled Trial Register (CCTR), National Library of Medicine (MEDLINE/Pubmed) and Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS). Among the 96 articles found in the Lilacs, Scielo and Pubmed databases, only 38 articles were included after distinguishing and analyzing the eligibility criteria, with the rest being within the exclusion criteria. These 38 articles, after an appropriate search and application of the inclusion criteria, were read in full for the preparation of the present study. This study allowed a global view of the pharmacological treatments involved in AD through a systematic methodology, having achieved the general and specific objectives of this review. In view of the findings of this analysis, the analyzed drugs mostly presented positive outcomes in the face of the most diverse parameters used, however, certain results of some studies are still under analysis for further research, while others proved to be negative. Finally, the need for more research on the subject is highlighted, considering the possibility of basing an effective treatment for AD and thus improving the quality of life and assistance of health professionals in this disease.

Keywords: Alzheimer Disease. Alzheimer's dementia. Alzheimer's disease. Cognitive Disorders.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	9
2. OBJETIVOS.....	11
2.1 Objetivo geral.....	11
2.2 Objetivos específicos.....	11
3. REFERENCIAL TEÓRICO.....	12
3.1 Doença de Alzheimer.....	12
3.2 Estágios.....	12
3.3 Diagnóstico e Opções Terapêuticas.....	13
4. METODOLOGIA.....	15
5. RESULTADOS.....	17
6. DISCUSSÃO.....	23
7. CONCLUSÃO	30
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31

1. INTRODUÇÃO

Sabe-se que o envelhecimento populacional é algo que vem crescendo na sociedade atual devido a evolução da medicina e uma de suas consequências é o surgimento de um novo perfil epidemiológico, como as doenças neurodegenerativas e crônicas. Esse perfil de patologias pode ser identificado por alterações moleculares até morfofisiológicas que, juntas ao meio em que o idoso vive, podem culminar em primeiros sinais de comprometimento físico, mental (DE SOUZA, 2019; DE MIRANDA *et al.*, 2020).

A DA é um tipo de doença neurodegenerativa, é caracterizada por uma diminuição funcional cerebral, ocasionando a perda progressiva das funções cognitivas e da memória. Essa doença é gradativa e fatal (COSTA *et al.*, 2019; DE SOUZA, 2019). De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a DA é a forma de demência mais frequente na população idosa (cerca de 60 a 70%). Em 2019, o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) afirmou que há cerca de 1,2 milhões de idosos com Alzheimer, sendo que esse número tende a dobrar a cada 20 anos (COSTA *et al.*, 2019).

Os pacientes com quadro de DA, geralmente, apresentam perda de memória e demência, além de distúrbios psíquicos que levam a mudanças de personalidade, julgamentos e linguagem, comprometendo suas relações sociais, suas atividades de vida diária (AVD) e suas atividades instrumentais de vida diária (AIVD), ocasionando, assim, uma perda da autonomia (DE MIRANDA *et al.*, 2020).

O diagnóstico DA é feito pela exclusão de outros diagnósticos de síndrome demencial (exames laboratoriais, de imagens e neuropatológico) e de acordo com a história clínica do paciente. O critério clínico para DA é a presença de dois comprometimentos de qualquer dos domínios: linguagem, memória, função executiva, alteração de personalidade e habilidade visuoespacial (DE SOUZA, 2019; SANT'ANA *et al.*, 2018).

É importante lembrar que a DA não possui uma cura, sendo, assim, o tratamento para essa demência visa estabilizar os danos causados pela neurodegeneração, controlando os sintomas e retardando seu agravamento. A recomendação dos fármacos será feita de acordo com a fase em que o paciente se encontra. Logo, nas fases leve e moderada, ele poderá usar inibidores da

acetilcolinesterase, donepezila, galantamina, rivastigmina e memantina. Este último fármaco é utilizado para a fase grave (BRASIL, 2017).

Além dos tratamentos farmacológicos, existem medidas não farmacológicas. Pode-se citar a prática de exercícios físicos que pode melhorar a qualidade de vida e evitar institucionalização precoce desses pacientes. Adicionalmente, ocorre atendimentos multidisciplinares (médico, enfermeiro, fisioterapeuta, nutricionista, educador físico, musicoterapeutas e outros) por meio de técnicas de aprendizagem, terapias de orientação da realidade, musicoterapias e apoio da família e cuidadores. Ambos os tipos de tratamentos visam melhorar a função e estimular a independência e o raciocínio do paciente (COSTA *et al.*, 2019; SANT'ANA *et al.*, 2018).

A DA e sua progressiva e severa deterioração das funções cerebrais provoca uma morbidade e mortalidade de relevância inquestionável, principalmente entre os pacientes idosos. É válido lembrar que a DA não tem cura e as opções terapêuticas são utilizadas para o alívio dos sintomas, e assim, melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

Além disso, existe a questão custo/efetividade que resulta a necessidade de conhecer as opções de tratamento existentes, diretamente para realizar uma intervenção precoce e possibilitar aos pacientes benefícios ao serem alcançados. Como não foram encontradas evidências de revisões sistemáticas sobre o tratamento da DA é de extrema importância estudos sobre as opções terapêuticas da DA para uma melhor padronização do tratamento aos profissionais de saúde.

Sendo assim, identificar as opções de tratamento que existem para doença é de extrema importância para melhor compreender como, quando e de que maneira intervir em pacientes com tal doença, além de que maneira os impactos, de tal patologia, podem ser amenizados.

Apesar da DA não ter cura, é muito importante identificar o que há de terapia atualmente, uma vez que ela pode retardar o progresso da doença. Posto isto, essa revisão sistemática tem como objetivo identificar as opções terapêuticas disponíveis para tratamento da DA.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Identificar as opções terapêuticas disponíveis para tratamento da doença de Alzheimer.

2.2 Objetivos específicos

- Identificar os tratamentos farmacológicos para doença de Alzheimer.
- Investigar os possíveis resultados positivos e negativos dos tratamentos para doença de Alzheimer.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Doença de Alzheimer

O envelhecimento está entre os assuntos mais discutidos hoje em dia, em razão da transição epidemiológica e demográfica pelas quais passam no Brasil e outros países. Envelhecer é um processo inevitável e natural, englobando uma série de modificações físicas, cognitivas e emocionais. Contudo, com a elevação da expectativa de vida, podem aparecer doenças neurodegenerativas e demência. Uma delas é a Doença de Alzheimer, que ocasiona, dentre outras coisas, declínio motor e cognitivo (DA SILVA *et al.*, 2018).

A Doença de Alzheimer (DA) consiste na diminuição da função cerebral e se caracteriza pela perda progressiva das funções cognitivas e da memória, afetando o indivíduo em suas atividades de vida diária (AVD) e atividades instrumentais de vida diária (AIVD). Consequentemente, o indivíduo apresenta perda da autonomia e, em etapas avançadas da doença, o alto grau de dependência é comum (BERNARDO, 2018).

Entre os sintomas mais prevalentes podemos citar: afasia (perda parcial ou total da capacidade de compreender ou expressar a linguagem escrita ou falada), amnésia, agnosia (perda da capacidade de identificar objetos), delírios, irritabilidade, labilidade, agressão, alterações do apetite e do sono, euforia, agitação, alucinações, ansiedade e depressão (SANT'ANA *et al.*, 2018).

A etiologia desse grupo de patologia ainda não é totalmente reconhecida, mas acredita-se que seja geneticamente determinada. Inicia-se quando se instala o processamento de certas proteínas do sistema nervoso central (SNC), começando a desenvolver as atividades fisiológicas de forma inapropriada. Onde inicia-se o desenvolvimento, os fragmentos de proteínas mal cortadas serão tóxicos dentro dos neurônios e entre os espaços que existem entre eles (COSTA *et al.*, 2019).

Em decorrência da toxicidade, ocorre a perda progressiva de neurônios em determinadas regiões do sistema nervoso central, mais especificamente no hipocampo, que controla a memória e o córtex cerebral, essencial para a linguagem, o raciocínio, a memória, reconhecimento de estímulos sensoriais e pensamentos abstratos (BITENCOURT *et al.*, 2018).

3.2 Estágios

Esses sintomas podem ser diversos e averiguados conforme suas fases:

1º estágio – Fase leve: o paciente costuma ser sociável e estar alerta, porém seus esquecimentos são constantes e começam a influenciar nas suas tarefas cotidianas. Os sintomas geralmente são: perda de memória, confusão, mudanças na personalidade, dificuldade no cotidiano, desorientação espacial e alterações na capacidade de julgamento (MOURA; MIRANDA; RANGEL; 2015).

2º estágio – Fase moderada: começam-se as dificuldades de reconhecimento dos indivíduos (prosopagnosia), de proferir o que é falado, de designar objetos e de executar tarefas motoras, de entendimento do que é ouvido, influenciando nas tarefas diárias, como vestir-se, tomar banho e alimentar-se (MOURA; MIRANDA; RANGEL; 2015).

3ª estágio – Fase grave: as pessoas tornam-se dependente, apresentam elevado comprometimento das funções cognitivas, não reconhece ninguém nem a si mesmo, dificuldade para falar e andar. Nesse estágio, ficam incontinentes, acamados e alto comprometimento na fluência verbal. Sobrevivendo a óbito em razão das complicações, por exemplo, pneumonia, embolia pulmonar e septicemia (MOURA; MIRANDA; RANGEL; 2015).

3.3 Diagnóstico e opções terapêuticas

O diagnóstico pré-clínico deve ser voltado à pesquisa, fundamentado na presença de modificações na ressonância magnética e biomarcadores, que poderiam apontar as modificações fisiopatológicas da enfermidade em indivíduos sem sintomas. O diagnóstico de comprometimento cognitivo leve é clínico, podendo, em condições de pesquisas serem usados como marcadores biológicos, procurando uma maior probabilidade de progressão para a DA e, considerado importante para prevenção da patologia (DE SOUZA, 2019; SANT'ANA *et al.*, 2018).

Em razão de ainda não existir um tratamento curativo para o Alzheimer, nos centros de referências de tratamento para doenças neurodegenerativas do Sistema Único de Saúde (SUS) são oferecidos tratamentos paliativos multidisciplinares e com medicamentos que possuem a finalidade de retardar a evolução dos sintomas (GATTO, 2021).

Atualmente, os inibidores das colinesterases (I-ChE) são as principais drogas utilizadas para o tratamento específico da doença de Alzheimer, cujo uso baseia-se no pressuposto déficit colinérgico que ocorre na doença, visando o aumento da disponibilidade sináptica de acetilcolina, através da inibição das suas principais enzimas catalíticas, a acetil e a butirilcolinesterase. Os inibidores da colinesterase têm como resultado concentrações mais elevadas de acetilcolina, conduzindo a um acréscimo da comunicação entre as células nervosas, o que por sua vez pode, temporariamente, melhorar ou estabilizar os sintomas da demência (FERNANDES; ANDRADE; 2017).

Outra droga muito utilizada é a memantina, um antagonista não competitivo do receptor glutamatérgico NMDA. A justificativa para seu uso reside no fato de que, na DA, a neurotransmissão glutamatérgica também está alterada. Regiões corticais e subcorticais que contêm neurônios e receptores glutamatérgicos sofrem perdas estruturais e funcionais na evolução da DA, o que se justifica por o glutamato agir como uma endotoxina quando se encontra em níveis elevados (OLIVEIRA, 2018).

Atualmente é possível observar uma droga promissora aprovada pela FDA, porém em análise pela ANVISA e prevista para iniciar sua terapêutica no Brasil em meados do final de 2022 / início de 2023. Essa droga é o aducanumabe que tem como alvo a proteína amiloide, que forma aglomerados anormais no cérebro de pessoas com Alzheimer e que podem danificar as células e desencadear demência, incluindo problemas de memória e comunicação, além de confusão mental. A maior dificuldade diante do novo tratamento ainda é o alto custo, que hoje é estimado em \$50 mil dólares anuais.

4. METODOLOGIA

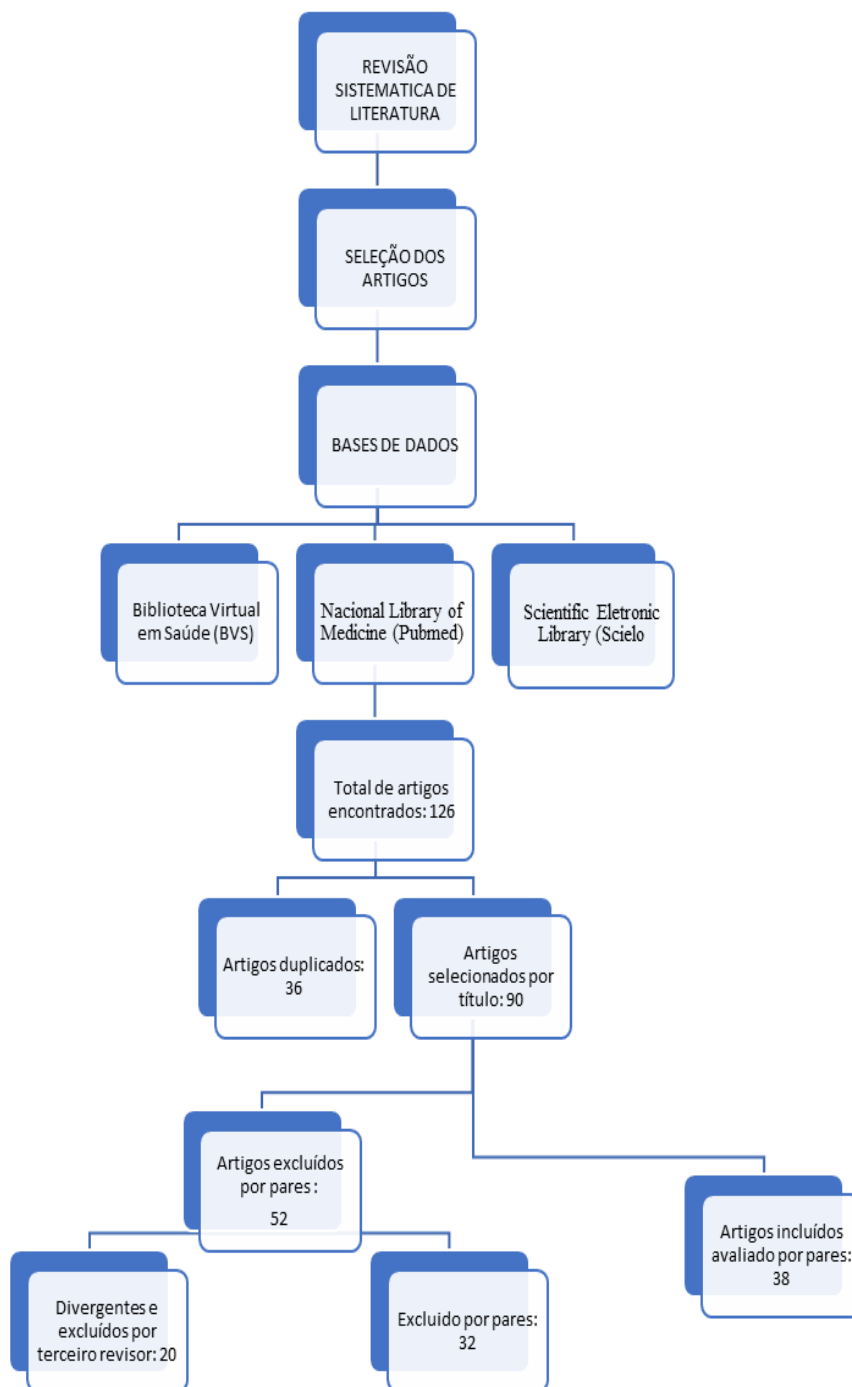
Foi realizada uma revisão sistemática, metodologia que exige rigorosa e extensa procura das melhores fontes de evidências científicas a fim de sistematizá-las, avaliando as qualidades e as validades dos estudos e estabelecendo asserções de mudanças nas áreas de diagnóstico, tratamento, reabilitação e prevenção. Visando esse objetivo, foi utilizado a pergunta “Quais opções de tratamento estão disponíveis na melhora dos sintomas da Doença de Alzheimer? ” como a questão norteadora para elaboração do estudo.

A revisão sistemática foi conduzida nas bases de dados Scientific Electronic Library (Scielo), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Nacional Library of Medicine (Pubmed) e LILACS – Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde. O título e o resumo dos estudos foram utilizados para detectar os artigos relacionados ao tema. As buscas foram realizadas entre setembro, outubro e novembro de 2021. Os seguintes descritores foram utilizados na estratégia de busca: “Alzheimer Disease”, “Patological Conditions”, “Signs and Symptoms” e “Drug Therapy”, utilizando o operador booleano “AND”. Para definição dos descritores, foi realizada a consulta aos Descritores em Ciências de Saúde (DeCS-MESH).

Os critérios de inclusão foram ensaios clínicos randomizados, datados entre 2015 e 2021. Ademais, tais artigos englobam os publicados e não publicados (*In Press*). As buscas foram conduzidas com restrição de idiomas: inglês e português. Dois pesquisadores revisaram de forma independentes o título e o resumo para identificar os estudos incluídos e nos casos de divergência um terceiro pesquisador avaliou o artigo.

Os critérios de exclusão foram os artigos em duplicata e que não se integrassem no desfecho clínico objetivado na revisão que é mostrar os efeitos benéficos e possivelmente negativos de medicamentos específicos para a doença de Alzheimer.

Os artigos selecionados foram avaliados e categorizados para dar continuidade na revisão sistemática e esta foi submetida ao PROSPERO, data base internacional que registra revisões sistemática a fim de evitar duplicidades.



Fluxograma 1: Critérios do estudo.

5. RESULTADOS

Identificou-se 38 artigos nas bases de dados Lilacs, Scielo, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Pubmed, com relação entre as opções terapêuticas disponíveis no tratamento da DA. Destes todos são artigos originais randomizados. Sendo 19 realizados nos Estados Unidos da América, 1 na Finlândia, 3 na Holanda, 1 na Escócia, 3 na China, 1 na Noruega, 1 na Coreia do Sul, 1 no Japão, 1 na Dinamarca, 2 no Reino Unido, 1 em Taiwan, 1 nos países baixos, 1 na Itália, 1 no Egito e 1 no Canadá (tabela 1).

A análise dos artigos elegidos para essa revisão de literatura, por meio da tabela 1, demonstra a contemporaneidade do tema em questão, posto que todos os artigos são dos últimos 5 anos. Ademais, nota-se uma larga concentração dessas pesquisas em países como EUA, China e Holanda, ao passo que Dinamarca, Itália, Coreia do Sul, entre outros, não possuem expressão no dado estudo.

Os medicamentos encontrados nos estudos que demonstraram alguma eficácia no tratamento da doença de Alzheimer (DA) foram: Leuco-metiltionina, Souvenaid, PQQ912, Vitamina D, PM-EE, Alfoscerato de colina, Cilostazol com donepezil e capsula de Dengzhan com cloridrato de donepezil, Risperidona e Galantamina, yFFP, Glp-1, Benfotiamina GV-971, Benzoato, Insulina intranasal, Ácido Rosmarínico, Nabilone, Rotigotina, Briostatina, Nilvadipine, Citalopram, TD3D-958, Genes estreatáticos (vetor viral adenoassociado (sorotipo 2), acetato de leuprolida, Brexpiprazol.

Na tabela 2, os artigos foram sistematizados de acordo com o desfecho clínico de cada estudo, sendo estes positivos, negativos ou ainda em análise com relação ao objetivo de estudo de cada artigo. Além disso, foram apontados os parâmetros e os fármacos avaliados por cada autor. Ademais, foram retratados os 38 artigos, com seus respectivos autores e datas de publicação.

Os estudos analisados demonstram que muitos medicamentos têm efeito positivo no tratamento da DA. Foram analisados os desfechos clínicos, como testes cognitivos, exames laboratoriais e de imagem, declínio cognitivo, padrão do sono e sintomas (hipotensão postural e agitação), de acordo com cada medicamento. Entretanto, deve-se lembrar que o tratamento é para os sintomas e retardo do início da doença, pois a DA não tem cura.

TABELA 1. Principais características dos artigos selecionados

Nº	Artigos	Autores	Período/ Ano	País
1	Probiotic and selenium co-supplementation, and the effects on clinical, metabolic and genetic status in Alzheimer's disease: A randomized, double blind, controlled trial.	Tamtaji, <i>et al.</i>	2018	Finlândia
2	Escitalopram for agitation in Alzheimer's disease (S-CitAD): Methods and design of an investigator-initiated, randomized, controlled, multicenter clinical trial.	Ehrhardt, <i>et al.</i>	2019	EUA
3	Polysomnographic assessment of suvorexant in patients with probable Alzheimer's disease dementia and insomnia: a randomized trial.	Herring, <i>et al.</i>	2020	EUA
4	Effects of vitamin D supplementation on cognitive function and blood A β -related biomarkers in older adults with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.	Jia, <i>et al.</i>	2019	China
5	Cholinergic and serotonergic modulation of resting state functional brain connectivity in Alzheimer's disease.	Klaassens, <i>et al.</i>	2019	Holanda
6	Effects of Nilvadipine on Cerebral Blood Flow in Patients with Alzheimer Disease.	Jong, <i>et al.</i>	2019	EUA
7	Effect of desalted Salicornia europaea L. ethanol extract (PM-EE) on the subjects complaining memory dysfunction without dementia: a 12 week, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial.	Lee, <i>et al.</i>	2020	Coreia do Sul
8	Benfotiamine and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease: Results of a Randomized Placebo-Controlled Phase IIa Clinical Trial.	Gibson, <i>et al.</i>	2020	EUA
9	Safety and efficacy of Melissa officinalis extract containing rosmarinic acid in the prevention of Alzheimer's disease progression.	Noguchi-Shinohara, <i>et al.</i>	2020	Japão
10	Randomized Placebo-Controlled Trial of Nabilone for Agitation in Alzheimer's Disease.	Herrmann, <i>et al.</i>	2019	Canadá
11	Efficacy and Safety of Brexpiprazole for the Treatment of Agitation in Alzheimer's Dementia: Two 12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials.	Grossberg, <i>et al.</i>	2019	EUA
12	Evaluating the effects of the novel GLP-1 analogue liraglutide in Alzheimer's disease: study protocol for a randomised controlled trial	Femminella, <i>et al.</i>	2019	Reino Unido

	(ELAD study).			
13	Effect of Rotigotine vs Placebo on Cognitive Functions Among Patients with Mild to Moderate Alzheimer Disease: A Randomized Clinical Trial.	Tomaszewski, <i>et al.</i>	2020	EUA
14	An Exploratory Phase IIa Study of the PPAR delta/gamma Agonist T3D-959 Assessing Metabolic and Cognitive Function in Subjects with Mild to Moderate Alzheimer's Disease.	Chamberlain, <i>et al.</i>	2018	Egipto
15	A phase II randomized trial of sodium oligomannate in Alzheimer's dementia.	Wang, <i>et al.</i>	2019	EUA
16	Attention Measures of Accuracy, Variability, and Fatigue Detect Early Response to Donepezil in Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Pilot Trial.	Castelar, <i>et al.</i>	2019	EUA
17	Long-term safety and tolerability of atabecestat (JNJ-54861911), an oral BACE1 inhibitor, in early Alzheimer's disease spectrum patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled study and a two-period extension study.	Novak, <i>et al.</i>	2020	EUA
18	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase II Study Assessing Safety, Tolerability, and Efficacy of Bryostatin in the Treatment of Moderately Severe to Severe Alzheimer's Disease.	Farlow, <i>et al.</i>	2019	EUA
19	Efficacy of Cilostazol Administration in Alzheimer's Disease Patients with White Matter Lesions: A Positron-Emission Tomography Study.	Lee, <i>et al.</i>	2019	EUA
20	Dengzhan shengmai capsule combined with donepezil hydrochloride in the treatment of Alzheimer's disease: preliminary findings, randomized and controlled clinical trial.	Huang, He, Xu.	2021	China
21	Volume Analysis of Brain Cognitive Areas in Alzheimer's Disease: Interim 3-Year Results from the ASCOMALVA Trial.	Traini, <i>et al.</i>	2020	Itália
22	Minocycline at 2 Different Dosages vs Placebo for Patients with Mild Alzheimer Disease: A Randomized Clinical Trial.	Howard, <i>et al.</i>	2019	Reino Unido
23	Blood Pressure Lowering with Nilvadipine in Patients with Mild-to-Moderate Alzheimer Disease Does Not Increase the Prevalence of Orthostatic Hypotension.	Heus, <i>et al.</i>	2019	Países Baixos
24	Extracellular Vesicle Biomarkers Track Cognitive Changes Following Intranasal Insulin in Alzheimer's Disease.	Mustapic, <i>et al.</i>	2019	EUA

25	Rationale, study design and implementation of the LUCINDA Trial: Leuprolide plus Cholinesterase Inhibition to reduce Neurologic Decline in Alzheimer's.	Butler, <i>et al.</i>	2021	EUA
26	Effect of Sodium Benzoate on Cognitive Function Among Patients with Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial.	Lin, <i>et al.</i>	2021	Taiwan
27	A 36-week multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase 3 clinical trial of sodium oligomannate for mild-to-moderate Alzheimer's dementia.	Xiao, <i>et al.</i>	2021	China
28	Blood-Brain Glucose Transfer in Alzheimer's disease: Effect of GLP-1 Analog Treatment.	Gejl, <i>et al.</i>	2017	Dinamarca
29	Adeno-Associated Viral Vector (Serotype 2) -Nerve Growth Factor for Patients with Alzheimer Disease: A Randomized Clinical Trial.	Rafii, <i>et al.</i>	2018	EUA
30	Safety, Tolerability, and Feasibility of Young Plasma Infusion in the Plasma for Alzheimer Symptom Amelioration Study: A Randomized Clinical Trial.	Sha, <i>et al.</i>	2018	EUA
31	Effects of Risperidone and Galantamine Treatment on Alzheimer's Disease Biomarker Levels in Cerebrospinal Fluid.	Bloniecki, <i>et al.</i>	2017	Noruega
32	Amyloid positron emission tomography and cerebrospinal fluid results from a crenezumab anti-amyloid-beta antibody double-blind, placebo-controlled, randomized phase II study in mild-to-moderate Alzheimer's disease (BLAZE).	Salloway, <i>et al.</i>	2018	EUA
33	Safety, tolerability and efficacy of the glutaminyl cyclase inhibitor PQ912 in Alzheimer's disease: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2a study.	Scheltens, <i>et al.</i>	2018	Holanda
34	Poor Safety and Tolerability Hamper Reaching a Potentially Therapeutic Dose in the Use of Thalidomide for Alzheimer's Disease: Results from a Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.	Decourt, <i>et al.</i>	2017	EUA
35	Effect of concomitant use of memantine on mortality and efficacy outcomes of galantamine-treated patients with Alzheimer's disease: post-hoc analysis of a randomized placebo-controlled study.	Hager, <i>et al.</i>	2016	EUA
36	The medical food Souvenaid affects brain phospholipid metabolism in mild	Rijpma, <i>et al.</i>	2017	Holanda

	Alzheimer's disease: results from a randomized controlled trial.			
37	Comprehensive, Individualized, Person-Centered Management of Community-Residing Persons with Moderate-to-Severe Alzheimer Disease: A Randomized Controlled Trial.	Reisberg, <i>et al.</i>	2017	EUA
38	Potential of Low Dose Leuco-Methylthioninium Bis (Hydromethanesulphonate) (LMTM) Monotherapy for Treatment of Mild Alzheimer's Disease: Cohort Analysis as Modified Primary Outcome in a Phase III Clinical Trial.	Wilcock, <i>et al.</i>	2017	Escócia

TABELA 2. Aspectos gerais dos artigos selecionados

Autor/ Ano	Fármaco Avaliado	Parâmetro Avaliado	Desfecho
Butler, <i>et al.</i> (2021)	"Leuprolide plus Cholinesterase Inhibition"	Declínio neurológico	Em análise
Sha, <i>et al.</i> (2018)	Infusão de plasma yFFP	Ainda tem seu resultado desconhecido	Em análise
Salloway, <i>et al.</i> (2018)	Anticorpo anti-amiloide-beta crenezumab duplo	Sem alterações, necessita aumento de dose para melhor avaliar o declínio dos sintomas	Em análise
Klaassens, <i>et al.</i> (2019)	Citalopram e Galantamina	Alterações funcionais de conexões neuronais	Negativo
Lee, <i>et al.</i> (2020)	Extrato etanoico de <i>Salicornia europaea</i> L. dessalinizado	Função executiva frontal	Negativo
Howard, <i>et al.</i> (2019)	Miociclina	Declínio cognitivo	Negativo
Heus, <i>et al.</i> (2019)	Anti-hipertensivo	Hipotensão postural	Negativo
Rafii, <i>et al.</i> (2018)	Vetor viral associado a adeno sorotipo 2	NGF piorou o quadro em relação aos pacientes não tratados	Negativo
Decourt, <i>et al.</i> (2017)	Talidomida	Incapaz de reduzir os sintomas de declínio cognitivo da DA	Negativo
Hager, <i>et al.</i> (2016)	Memantina associada a galantamina	Melhora cognitiva ou declínio da mortalidade	Negativo
Tamtaji, <i>et al.</i> (2018)	Selênio + Probióticos	Score MMSE, hs-CRP, TAC, GSH, marcadores de metabolismo insulínico, triglicérides, VLDL, LDL e HDL	Positivo
Herring, <i>et al.</i> (2020)	Suvorexant	Mudanças no padrão de tempo total de sono (TST) na polissonografia	Positivo
Ehrhardt, <i>et al.</i> (2019)	Escitalopram	Score CATIE, DIADS-2 e mADCS-CGIC	Positivo
Jia, <i>et al.</i> (2019)	Vitamina D	Score WAIS-RC e atividades de vida diária	Positivo
Jong, <i>et al.</i> (2019)	Nilvadipina	Ressonância Magnética, testes hemodinâmicos e avaliação de hematócrito	Positivo
Gibson, <i>et al.</i> (2020)	Benfotiamina	Melhora da função cognitiva	Positivo
Noguchi-Shinohara, <i>et al.</i> (2020)	Extrato de <i>Melissa officinalis</i> com Ácido Rosmarínico	Previne o agravamento dos sintomas neuropsiquiátricos	Positivo
Herrmann, <i>et al.</i> (2019)	Nabilona	Agitação	Positivo
Grossberg, <i>et al.</i> (2019)	Brexpiprazol	Agitação	Positivo
Femminella, <i>et al.</i> (2019)	Análogo de GLP-1	Avalia mudança na taxa metabólica da glicose cerebral	Positivo
Tomaszewski, <i>et al.</i> (2019)	Rotigotina	Reduz sintomas associados à disfunção cognitiva do lobo frontal	Positivo
Lee, <i>et al.</i> (2019)	Cilostazol	Diminuição da sinapse geral	Positivo

Huang, He, Xu. (2021)	Cápsula Dengzhan Shengmai combinada	Função cognitiva, capacidade de vida diária	Positivo
Chamberlain, <i>et al.</i> (2018)	Doses de T3D-959	Regulação metabolismo glicose e lipídios	Positivo
Wang, <i>et al.</i> (2019)	Cápsulas de GV-971	Atividade de vida diária	Positivo
Castelar, <i>et al.</i> (2019)	Donepezil	Fadiga cognitiva e atividades funcionais	Positivo
Novak, <i>et al.</i> (2020)	Atabecestat	Redução da proteína Beta Amiloide	Positivo
Farlow, <i>et al.</i> (2019)	Briostatina	Função cognitiva	Positivo
Traini, <i>et al.</i> (2020)	Associação do alfoscerato com donepezila	Perda do volume cerebral	Positivo
Mustapic, <i>et al.</i> (2019)	Insulina intranasal	Alterações cognitivas e biomarcadores	Positivo
Lin, <i>et al.</i> (2021)	Benzoato de sódio	Demência em fase tardia	Positivo
Xiao, <i>et al.</i> (2021)	Oligomanato de sódio (GV-971)	Cognição com melhora sustentada	Positivo
Gejl, <i>et al.</i> (2017)	GLP1	Melhora na cognição por melhor transporte de glicose	Positivo
Bloniecki, <i>et al.</i> (2018)	Risperidona e Galantamina	Melhora nos sintomas sintomatológica	Positivo
Scheltens, <i>et al.</i> (2018)	Inibidor de cyclase glutaminyl PQ912	Melhora nos sintomas precoce da DA	Positivo
Rijpma, <i>et al.</i> (2017)	Souvenaid	Melhora no metabolismo de fosfolipídios cerebrais	Positivo
Reisberg, <i>et al.</i> (2017)	Protocolo de tratamento individualizado e centrado na pessoa + memantina	Score ADCS-ADL, e MMSE	Positivo
Wilcock, <i>et al.</i> (2017)	LMTM	Score ADAS-cog, ADCS-ADL, hipotrofia hipocampal, volume de lobo tempoparietal, nível de apoE, gravidade do dano cerebrovascular	Positivo em relação ao placebo

6. DISCUSSÃO

O presente estudo, após analisar os 38 artigos, permitiu identificar os efeitos positivos e negativos, bem como seus benefícios e possíveis falhas de alguns tratamentos farmacológicos, bem como a ineficiência de outros. Nesse contexto, das drogas promissoras e também das já aprovadas para o uso, 27 obtiveram resultados positivos, reduzindo os danos ou retardando a DA, enquanto 11 não alcançaram seus objetivos.

Muitos tratamentos foram utilizados nos artigos analisados e, em relação a estratégia de utilização de suplementação e probióticos, concluiu-se efeitos positivos em ambos. Suplementar selênio nesses pacientes trouxe melhora na função cognitiva após 12 meses de tratamento, mas nessa tática os autores não acompanharam os níveis plasmáticos desse composto no plasma dos participantes, trazendo à tona a dúvida de qual seria a concentração segura para evitar intoxicações. Nesse mesmo estudo, foram utilizados probióticos, com uma limitação também importante: não foram acompanhadas as cargas de bactérias fecais. Essa questão se torna relevante ao considerarmos que a disbiose pode estar relacionada com a DA, por as bactérias intestinais desempenharem uma função na cascata biológica da doença. Assim, se tal quantidade houvesse sido analisada, seria possível ter a noção de qual seria a microbiota adequada capaz de ajudar a impedir a progressão dos sintomas, por exemplo (MARTINEZ, 2021).

Entretanto, apesar de tal questão, é possível entender o motivo pelo qual os probióticos conseguem promover tal efeito positivo no declínio cognitivo: por atuarem no eixo microbiota-intestino-cérebro, conseguem promover sua modulação, culminando em efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios. Além disso, trazem ainda repercussões ansiolíticas e antienvelhecimento, se mostrando como aliados muito importantes no manejo dos sintomas (ARAÚJO *et al.*, 2019).

Investigou-se também o alimento médico Souvenaid, que possui precursores nutricionais e cofatores para a formação da membrana fosfolipídica em sua composição. Tal suplemento influenciou o metabolismo fosfolipídico cerebral na DA leve, tendo a explicação para esse fato base científica: existem fortes evidências de que, no cérebro com DA, o conteúdo de fosfolipídios é diminuído, a composição da membrana de fosfolipídios é alterada e os processos anabólicos e catabólicos de fosfolipídios são perturbados, e uma ligação estreita de essas alterações com perda sináptica e disfunção

sináptica é presumida. Dessa maneira, se são incrementados no organismo dos pacientes justamente as substâncias necessárias para a composição dessa membrana, é possível melhorar a função cognitiva (SCHELTENS *et al.*, 2014).

Outro tratamento promissor identificado foi o uso de citalopram e de galantamina, em dose única, em 12 pacientes. Revelou-se que a galantamina teve um efeito favorável nos sintomas crônicos e o citalopram não trouxe mudança no quadro. Entretanto, é preciso considerar que o próprio estudo identificou que a amostragem foi pequena e, assim, não suficiente para assegurar a resposta a esse fármaco, evidenciando a necessidade de mais análises acerca do citalopram antes de descartá-lo como possivelmente eficaz. Inclusive, é possível até mesmo justificar mais pesquisas acerca tendo em vista que os ISRS são eficazes na melhora da agitação e da depressão, que pode também estar presente nos pacientes com DA (ENGENHARDT *et al.*, 2005).

No estudo sobre o antagonista do receptor de orexina, foi concluído que houve melhora significativa na qualidade de sono nos pacientes com Alzheimer, porém sem melhora cognitiva associada. Dessa maneira, podemos concluir que, se optado por utilização de tal fármaco, uma associação com outro capaz de promover aprimoramento cognitivo seria interessante. Entretanto, é relevante ressaltar que nessa pesquisa os autores deixam claro que não foi possível descartar outras demências associadas nos pacientes, levantando questionamentos acerca de seu resultado, já que possível presença de outra patologia não detectada pode ser fator de influência importante (VIEIRA, 2017).

Em relação ao donepezil, este foi analisado de diversas maneiras por diferentes estudos. Quando utilizado no tratamento precoce, em monoterapia, apesar de não conseguir evitar que o declínio da velocidade de processamento aconteça, faz com que essa queda seja menor, mostrando que é sim benéfica a sua utilização. Entretanto, sua associação pode ser capaz de trazer benefícios ainda maiores do que seu uso isolado, destacando que essa deve ser uma estratégia a ser considerada. Nesse presente estudo, as opções de combinação terapêutica consistiram em: cápsulas do fitoterápico Dengzhan Shengmai, com melhora das escalas ADAS-Cog e ADSC-CGIC mais significativa, e utilização de um precursor da colina, com velocidade de atrofia cerebral consideravelmente mais diminuída (KLAASSENS *et al.*, 2019; TRAINI *et al.*, 2020).

Outra associação descrita pelos artigos foi a de galantamina com risperidona. Outros estudos já haviam revelado que ambas, isoladamente, não traziam benefícios consideráveis na DA e a associação também trouxe resultado negativo. Além

disso, a galantamina em uso prolongado pode provocar neuroplasticidade e modulação de vias colinérgicas, piorando ainda mais o déficit cognitivo e mostrando que, além de não provocar melhora na doença, ainda pode trazer riscos (BLONIECKI *et al.*, 2017)

Em relação a nivaldipina, estudos mostraram resultados que se complementam. Foi vista redução na pressão arterial, o que podemos considerar benéfico para pacientes com Alzheimer e também hipertensão arterial, mas sem efeito no declínio cognitivo. Entretanto, tal redução de pressão provocou regulação no fluxo sanguíneo do hipocampo, estabilizando seu funcionamento. Apesar desse benefício adicional, o risco de hipotensão e consequentes quedas e fraturas existe, necessitando de uma análise de riscos e benefícios muito cautelosa antes da prescrição desse fármaco (DA SILVA; LESSA; DE ARAÚJO, 2021).

Quando se trata de antipsicóticos atípicos, o potencial do brexpiprazol para reduzir a agitação pode trazer benefícios importantes para os cuidadores e sistemas de saúde, uma vez que tanto a sobrecarga do cuidador quanto os custos de saúde e assistência social aumentam com a gravidade da agitação. Entretanto, seu uso levanta preocupações quanto a segurança e tolerabilidade, por a média de faixa etária ter sido de 74 anos e pacientes com histórico de acidente vascular cerebral e pacientes com provável demência vascular ou mista terem sido excluídos da análise. Ao consideramos que um fármaco seguro e tolerável é importante não apenas na Doença de Alzheimer quanto em qualquer outra, o uso do brexpiprazol é bastante questionável (ASSATO; OLIVEIRA, 2015; ARAÚJO; SANTOS; GONSALVES, 2016).

Em relação aos outros antipsicóticos analisados, os altamente colinérgicos como clorpromazina, clozapina, flufenazina, loxapina, olanzapina, perfenazine, pimozide, proclorperazina, prometazina, tioridazina, tiotixeno e trifluoperazina reconhecidamente exacerbam o déficit cognitivo e delírio. Dessa maneira, obviamente devem ser evitados nos pacientes com DA. Entretanto, 2 questões foram levantadas. Uma delas foi a de pessoas que faziam uso contínuo antes do diagnóstico de Alzheimer: mesmo nesses casos, o uso não é recomendado, mas a redução não deve ser abrupta e sim com redução gradual de doses, a fim de evitar sintomas de abstinência. Outra questão seria o uso esporádico quando necessário, mas este também não está indicado, pelas análises terem concluído riscos muito maiores que benefícios (ASSATO; OLIVEIRA, 2015).

Uma questão bastante interessante analisada é a utilização dos análogos de GLP, considerando que seus receptores são encontrados em dendritos e corpos celulares

piramidais e, dessa forma, a sinalização por essa via poderia regular a liberação de neurotransmissores em neurônios do hipocampo. Um desses fármacos analisados foi a liraglutida, que mostrou redução na deposição de amiloides e melhora no metabolismo da glicose cerebral, que conseguimos entender como extremamente importante por diminuir os níveis de lactato que podem causar ainda mais neurodegeneração. Dessa maneira, esse fármaco mostra-se promissor para futuros tratamentos da DA (PLÁCIDO; MOURA; CASTRO, 2020; GEJL *et al.*, 2017; FEMMINELLA *et al.*, 2019).

Quando se relata tratamento com agonistas dopaminérgicos, a rotigotina mostrou efeitos claros e notáveis nas funções cognitivas do lobo frontal, justamente por aumentar a concentração de dopamina. Além disso, melhora a plasticidade cortical no córtex frontal nos casos de DA leve, aumentando as taxas de independência do indivíduo, e diminui os efeitos extrapiramidais (KOCH *et al.*, 2020).

Em relação a novas drogas, o GV-971 mostrou uma redução da neuroinflamação no cérebro regulando a microbiota intestinal, que já foi discutida anteriormente, e reduzindo a inflamação periférica que pode agravar a neuroinflamação. Tais efeitos podem ser explicados pelo fato do fármaco se ligar diretamente a A β e diminuir sua deposição no cérebro. Uma questão também bastante importante é o fato de atravessar a barreira hematoencefálica e ainda ter bom perfil de tolerabilidade, o que fala muito a favor de seu uso (PEREIRA, 2012; XIAO *et al.*, 2021).

Uma enzima que constitui um alvo importante ao se falar de tratamento de Doença de Alzheimer é a BACE 1. Possivelmente, um grau muito baixo de inibição da sua atividade já seria necessário para reduzir a produção de A β e é nesse sentido que entram os inibidores de BACE 1, representados nesse estudo pelo atabecestat. Sua redução dos níveis de A β no LCR foi proporcional à dose e está relacionado com a redução da produção de A β pela inibição central da clivagem de APP por BACE1 (SOUSA, 2021).

Outro ponto que merece destaque é a β -secretase. Por desempenhar funções no processamento da APP, seus inibidores têm sido alvos primários para o tratamento da AD e alguns estudos demonstraram que tal inibição reduz drasticamente a produção do peptídeo A β . Entretanto, apesar de representar uma estratégia promissora, esta protease tem sido um alvo desafiador em química medicinal já que o seu grande centro ativo faz com que compostos pequenos (<500KDa) a inibam muito dificilmente (PEREIRA, 2012).

Em relação a pacientes que possuem lesões de substância branca, o cilostazol merece destaque, por reduzir o declínio cognitivo nesse grupo. Outra questão desse fármaco é que pontuações mais altas no score MoCA, de função cognitiva, estão associadas a maior presença específica de um de seus metabólitos, o OPC-13015. Dessa maneira, pode-se concluir que tal substância está muito mais associada com os benefícios do fármaco do que seus outros metabólitos (SAITO, 2021).

Também foram analisados fármacos com ação antibacteriana e antimicrobiana e seus possíveis efeitos adicionais na Doença de Alzheimer. A minociclina mostrou capacidade de inativação e diminuição da densidade de células da micróglia, culminando em potente efeito anti-inflamatório e neuroprotetor. Também foi vista melhora na função cognitiva e por ser uma molécula altamente lipofílica, seu uso em doenças que comprometem o SNC, como o Alzheimer, é possível (URDANETA, 2006; VICENTE, 2021).

Avaliando o benzoato de sódio, um intensificador indireto de NMDAR, os estudos atuais sugerem que pode haver melhora na função cognitiva de mulheres (mas não homens) portadores e demência de fase tardia com sintomas comportamentais e psicológicos, apoiando a noção anterior de que as mulheres podem ser mais suscetíveis à modulação do NMDAR do que os homens, hipótese que baseada em um estudo anterior com animais (LIN; CHEN; WANG; 2021).

Em relação aos fitoterápicos, examinamos a influência do extrato de *Melissa officinalis* e *Salicornia europaea* na Doença de Alzheimer e na melhora do desempenho cognitivo em pacientes com comprometimento subjetivo da memória e também da compreensão da linguagem. A *Salicornia europaea* promoveu melhora efetiva da compreensão da função da linguagem falada enquanto o extrato de *Melissa officinalis*, por ter atividade de ligação ao receptor de acetilcolina nicotínico e muscarínico, exerceu seus efeitos no cérebro para prevenir o agravamento dos sintomas neuropsiquiátricos.

Fármacos que vem ganhando muito destaque em nível mundial nas últimas décadas são os canabinoides. Seu uso na DA se justificaria por sabermos que nesta os receptores de canabinoides (em especial o CB1) se encontram reduzidos nas placas corticais, neurônios distantes às placas senis e hipocampo. Sendo assim, uma maior atividade do CB1 poderia regular processos patológicos do Alzheimer, assim como receptores CB2 que reduziriam a neuroinflamação. Nesse estudo destacamos a nabilona, que demonstrou melhorias na agitação em comparação com outros canabinoides, como THC e dronabinol (THC sintético) (NOCETTI; RIBEIRO; 2020).

Já em relação a ação na proteína tau, analisamos o LMTM, que mostrou eficácia na DA em monoterapia com dose de 4mg duas vezes ao dia. Corroborando com essa teoria, Wilcock *et al.* (2018) mostrou em seu estudo a eficácia desse medicamento em monoterapia em baixas doses, surtindo efeito positivo no ADAS-Cog e no ADSC-CGIC, mas nessa análise específica sendo eficaz também quando usado como adjuvantes.

Em relação a modulação de neurotransmissores, como através de fármacos colinérgicos já citados acima, também analisamos um fármaco glutamatérgico: a memantina. Ela é capaz de aumentar a autonomia do paciente portador de DA, principalmente na habilidade de levantar-se, mover-se de forma independente, tomar banho ou ir ao banheiro, vestir-se, orientar-se no espaço, realizar atividades em grupos e interessar-se por hobbies. Assim, a pressão e o estresse sofridos pelo cuidador diminuirão, bem como o tempo gasto com o paciente e o risco de depressão, aumentando então a sua qualidade de vida. Além disso, os estudos não mostraram efeitos colaterais relevantes associados ao seu uso (ARAÚJO; PONDÉ; 2006).

Uma das características da imunoterapia na DA é que uma resposta imune contra o autoantígeno precisa ser induzida, mas não pode causar reações autoimunes adversas. Atualmente os alvos dessa nova terapia são a inibição do acúmulo de deposição de Ap (A β 42), correspondente ao principal peptídeo encontrado nas placas senis, e também a tau hiperfosforilado, que é responsável por formar os emaranhados neurofibrilares no interior das células nervosas, relacionada à progressão da doença.

Dentre as drogas, o Solanezumabe possui um bom perfil de segurança e mostrou desaceleração no declínio cognitivo em pacientes com DA leve, em comparação com o placebo. Esse anticorpo pode ligar-se preferencialmente a formas solúveis de Ap no líquido cefalorraquidiano, tendo a capacidade de mobilizar a Ap de deposições amiloides cerebrais. Já a Gantenerumabe se liga a Ap fibrilar, mas não se liga a Ap solúvel. Este anticorpo pode induzir a fagocitose de fibrilas de Ap por micróglia cerebral, notando-se redução do amiloide cerebral, independente da dose do anticorpo administrado (MACHADO; ANTUNES, 2021).

Em relação às leituras exploratórias, o tratamento com PQ912 mostrou um efeito positivo significativo na atividade oscilatória do EEG em comparação ao placebo. Mais especificamente, a potência teta relativa global diminuiu no grupo PQ912, enquanto aumentou no grupo placebo (ou seja, consistente com a progressão da doença). A diferença significativa no poder teta do EEG observada neste estudo com um

tamanho de efeito pequeno a moderado é considerada um indicador farmacodinamicamente importante e pode ser considerado um biomarcador não invasivo muito adequado para estudos adicionais de prova de conceito de PQ912 (SCHELTENS *et al.*, 2018).

Deve-se notar, no entanto, que o PQ912 tem um novo mecanismo de ação e não se pode excluir que seja refletido por um efeito mais agudo em parâmetros exploratórios sensíveis como foram selecionados para este estudo e que se relacionam com o comprometimento sináptico. Inclusive, no estudo do Inibidor da glutaminil ciclase, este teve como objetivo usar alta dose de PQ912 a fim de otimizar a chance de encontrar sinais precoces de segurança e tolerabilidade e qualquer sinal em várias medidas de resultados exploratórios sensíveis (SCHELTENS *et al.*, 2018); MACHADO; ANTUNES, 2021).

As injeções cerebrais AAV2-NGF foram viáveis, seguras e bem toleradas em pacientes com DA leve a moderada na segunda fase do estudo, no entanto, AAV-NGF2 não teve benefício na cognição 24 meses após o tratamento. A análise dos resultados secundários também não mostrou benefício do tratamento. Entretanto, o tamanho da amostra era pequeno e tal fato deve ser considerado (RAFII *et al.*, 2018).

O plasma jovem fresco congelado (yFFP) ainda caminha em passos lentos em relação ao seu uso em humanos, mas pesquisas mostram que seu uso em camundongos jovens melhora o aprendizado e em camundongos idosos melhora a memória (DING; LEI; 2020).

Merecem destaque também os agonistas de PPAR, na figura da rosiglitazona e do T3D-959. Infelizmente, a avaliação da rosiglitazona na cognição e na função executiva superior forneceu algumas indicações limitadas, mas o T3D-959 induziu a farmacologia periférica esperada como um agente sensibilizador de insulina, alterando o metabolismo da glicose e melhorando a função cognitiva (HAMEL *et al.*, 2016).

Além disso, como a inflamação cerebral crônica exacerba a amiloidogênese, uma opção de tratamento potencial é modular a inflamação e a talidomida foi selecionada para análise por mostrar redução de TNF α e A β e ter um perfil de segurança e toxicidade conhecido. Nesse estudo, observamos que a talidomida é muito mal tolerada pelos pacientes que sofrem de DA, com taxas desproporcionalmente altas de eventos adversos no grupo de tratamento. Dessa maneira, é possível concluir que essa não é uma droga segura e deve ser evitada na DA (DECOURT *et al.*, 2017).

Como foi visto, diversos fármacos possuem excelente involução do avanço da doença de Alzheimer. Nossa compreensão sobre esta patologia está em construção e podemos salientar que as medidas terapêuticas existentes abrangem as várias etapas da doença permitindo uma maior qualidade de vida e um aumento na sobrevida desses pacientes.

Também é importante salientar que o conhecimento da DA vem evoluindo nas últimas décadas, principalmente, por conta do envelhecimento populacional e da constante preocupação com o futuro. Há certamente vários outros fármacos que serão desenvolvidos e estudados posteriormente e outros atuais que necessitam de estudos mais aprofundados e representativos sobre o tema.

7. CONCLUSÃO

Este estudo foi capaz de identificar, através de metodologia sistemática, inúmeras estratégias utilizadas no tratamento de pacientes com DA. Diante dos achados dessa análise, os fármacos analisados apresentaram em sua maioria desfechos positivos diante dos mais diversos parâmetros utilizados para a avaliação da eficácia, desde em melhora de déficits cognitivos até diminuição de ansiedade, por exemplo. Dentre os efeitos negativos, foi possível observar falha terapêutica, interações medicamentosas que pioraram os quadros de agitação e depressão. Também é possível relatar efeitos de toxicidade que inviabilizaram o estudo em questão.

Os medicamentos que mais se destacaram em relação a efeitos benéficos foram: Leuco-metiltionina, Souvenaid, PQQ912, Vitamina D, PM-EE, Alfoscerato de colina, Cilostazol com donepezil e capsula de Dengzhan com cloridrato de donepezil, Risperidona e Galantamina, yFFP, GLP-1, Benfotiamina GV-971, Benzoato, Insulina intranasal, Ácido Rosmarínico, Nabilona, Rotigotina, Briostatina, Citalopram, TD3D-958, Genes estreatóticos, acetato de leuprolida, e Brexpiprazol. Já os efeitos negativos foram relacionas as seguintes drogas analisadas: o uso de nivaldipina por sua possibilidade de hipotensão postural, a interação medicamentosa de antipsicóticos atípicos com os inibidores da colinesterase exacerbando os sintomas de agitação, depressão e agressividade sendo assim desaconselhado o uso concominate e a talidomida com seu efeito hepatotxico que invalidou o estudo levando a sua suspensão.

Por fim, ressalta-se que, apesar de todas as evidências encontradas nesse presente estudo, ainda são necessárias mais pesquisas acerca do tema considerando a possibilidade de fundamentar um tratamento eficaz e definitivo para DA. Dessa maneira, seria possível melhorar a qualidade de vida dos pacientes e a assistência dos profissionais de saúde nessa doença, tendo em vista que ainda não há cura, apenas manejo sintomático.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAÚJO, C. R. M.; SANTOS, V. L. A.; GONSALVES, A. A. Acetilcolinesterase - AChE: Uma Enzima de Interesse Farmacológico. **Revista Virtual de Química**, v. 8, n. 6, p. 1818-1834, 2016.

ARAÚJO, J. C., *et al.* Papel dos probióticos na cognição: revisão de literatura. **Conexão Unifametro**, p. 1-6, 2019.

ARAÚJO, R. S.; PONDÉ, M. P. Eficácia da memantina na Doença de Alzheimer em seus estágios moderados a grave. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 55, n. 2, p. 148-153, 2006.

ASSATO, C. P.; OLIVEIRA, C. R. B. Psicofármacos potencialmente inapropriados para idosos. **Estudos interdisciplinares sobre o Envelhecimento**, v. 20, n. 3, p. 687-701, 2015.

BERNARDO, L. D. Trabalhando com idosos com demência do tipo Alzheimer. **Terapia ocupacional e gerontologia: interlocuções e prática**, p. 353-70, 2018.

BIGUETI, B. C. P.; LELLIS, J. Z.; DIAS, J. C. R. Nutrientes essenciais na prevenção da doença de Alzheimer. **Revista Ciências Nutricionais Online**, v.2, n.2, p.18-25, 2018.

BITENCOURT, E. M., *et al.* Doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos, qualidade de vida, estratégias terapêuticas da fisioterapia e biomedicina. **Revista Inova Saúde**, v. 8, n. 2, p. 138-57, 2018.

BLONIECKI, V., *et al.* Effects of Risperidone and Galantamine Treatment on Alzheimer's Disease Biomarker Levels in Cerebrospinal Fluid. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 57, n. 2, p. 387-393, 2017.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2017/Relatorio_PCDT_DoencaAlzheimer_CP17_2017.pdf. Acesso em: 05 de abril de 2017.

BUTLER, T., *et al.* Rationale, study design and implementation of the LUCINDA Trial: Leuprolide plus Cholinesterase Inhibition to reduce Neurologic Decline in Alzheimer's. **Contemporary Clinical Trials**, v. 107, p. 1-8, 2021.

CASTELAR, C. V., *et al.* Attention Measures of Accuracy, Variability, and Fatigue Detect Early Response to Donepezil in Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Pilot Trial. **Archives of Clinical Neuropsychology**, v. 34, n. 3, p. 277-89, 2019.

CHAMBERLAIN, S., *et al.* An Exploratory Phase Iia Study of the PPAR delta/gamma Agonist T3D-959 Assessing Metabolic and Cognitive Function in Subjects with Mild to Moderate Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer's disease**, v. 73, n. 3, p. 1085-1103, 2020.

COSTA, B. G. L., *et al.* Métodos não farmacológicos para o tratamento do Alzheimer: uma revisão integrativa. **Revista de Enfermagem do Centro-Oeste Mineiro**, p. 1-13, 2019.

DA SILVA, T. U., *et al.* Estudo teórico de potenciais agentes para o tratamento da Doença de Alzheimer derivados da 8-hidroxiquinolina com substituintes do tipo *N*-Ácil-hidrazona. **Quim. Nova**, v. 41, n. 10, p. 1132-39, 2018.

DA SILVA, Y. J.; LESSA, R. T.; ARAÚJO, G. N. Avanços no diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer e novas perspectivas de tratamento: uma revisão sistemática da literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 3, p. 10121-10135, 2021.

DECOURT, B., *et al.* Poor Safety and Tolerability Hamper Reaching a Potentially Therapeutic Dose in the Use of Thalidomide for Alzheimer's disease: Results from a Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. **HHS Public. Access**, v. 14, n. 4, p. 403-411, 2017.

DE MIRANDA, S. A., *et al.* Aplicabilidade de atividades lúdicas como parâmetro na reconhecimento do Alzheimer precoce na atenção básica de saúde. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, n. 44, p. 1-6, 2020.

DE SOUZA, E. **Alzheimer: Diagnóstico e Tratamento**. 2019. 37f. Monografia (Graduação em Farmácia) - Faculdade de Educação e Meio ambiente, Ariquemes, 2019.

DING, X. L.; LEI, P. Plasma Replacement Therapy for Alzheimer's disease. **Neuro Science Bulletin**, v. 36, n. 1, p. 89-90, 2020.

EHRHARDT, S., *et al.* Escitalopram for agitation in Alzheimer's disease (S-CitAD): Methods and design of an investigator-initiated, randomized, controlled, multicenter clinical trial. **The Journal of the Alzheimer's Association**, v. 15, n. 11, p. 1427-36, 2019.

ENGELHARDT, E., *et al.* Recomendações e sugestões do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 63, n. 4, p. 1104-1112, 2005.

FARLOW, M., *et al.* A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase II Study Assessing Safety, Tolerability, and Efficacy of Bryostatin in the Treatment of Moderately Severe to Severe Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer's disease**, v. 67, n. 2, p. 555-570, 2019.

FEMMINELLA, G. D., *et al.* Evaluating the effects of the novel GLP-1 analogue liraglutide in Alzheimer's disease: study protocol for a randomised controlled trial (ELAD study). **Trials**, v. 20, n. 191, p. 1-10, 2019.

FERNANDES, J. S. G.; ANDRADE, M. S. Revisão sobre a doença de Alzheimer: diagnóstico, evolução e cuidados. **Psicologia: Saúde e Doenças**, v. 18, n. 1, 2017.

FRANCO, G. R. R.; VIEGAS, Jr. C. A Contribuição de Estudos do Canabidiol e Análogos Sintéticos no Desenho de Novos Candidatos a Fármacos contra Transtornos Neuropsiquiátricos e Doenças Neurodegenerativas. **Revista Virtual de Química**, v. 9, n. 4, p. 1773-1798, 2017.

FORLENZA, O. V. Transtornos depressivos na doença de Alzheimer: diagnóstico e tratamento. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 22, n. 2, p. 87-95, 2000.

GATTO, C., *et al.* Prevalência de sobrecarga em cuidadores de idosos assistidos na Atenção Primária à saúde. **Revista Saúde em Redes**, v. 7, n. 1, p. 1-13, 2021.

GEJL, M., *et al.* Blood-Brain Glucose Transfer in Alzheimer's disease: Effect of GLP-1 Analog Treatment. **Scientific Reports**, v. 7, n. 17490, p. 1-10, 2017.

GIBSON, G., *et al.* Benfotiamine and Cognitive Decline in Alzheimer's disease: Results of a Randomized Placebo-Controlled Phase IIa Clinical Trial. **Journal of Alzheimer's disease**, v. 78, n. 3, p. 989-1010, 2020.

GROSSBERG, G., *et al.* Efficacy and Safety of Brexpiprazole for the Treatment of Agitation in Alzheimer's Dementia: Two 12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. **The American Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 28, n. 4, p. 383-400, 2020.

HAGER, K., *et al.* Effect of concomitant use of memantine on mortality and efficacy outcomes of galantamine-treated patients with Alzheimer's disease: post-hoc analysis of a randomized placebo-controlled study. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 8, n. 47, p. 1-10, 2016.

HAMEL, E., *et al.* Neurovascular and Cognitive failure in Alzheimer's disease: Benefits of Cardiovascular Therapy. **Cellular and Molecular Neurobiology**, v. 36, p. 219-232, 2016.

HERRING, W. J., *et al.* Polysomnographic assessment of suvorexant in patients with probable Alzheimer's disease dementia and insomnia: a randomized trial. **The Journal of the Alzheimer's Association**, v. 16, n. 3, p. 541-51, 2020.

HERRMANN, N., *et al.* Randomized Placebo-Controlled Trial of Nabilone for Agitation in Alzheimer's disease. **The American Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 27, n. 11, p. 1161-73, 2019.

HEUS, R. A. A., *et al.* Blood Pressure Lowering with Nilvadipine in Patients with Mild-to-Moderate Alzheimer Disease Does Not Increase the Prevalence of Orthostatic Hypotension. **American Heart Association**, v. 8, n. 10, p. 1-24, 2019.

HOWARD, R., *et al.* Minocycline at 2 Different Dosages vs Placebo for Patients with Mild Alzheimer Disease: A Randomized Clinical Trial. **JAMA Network**, v. 77, n. 2, p. 164-174, 2020.

HUANG, P.; HE, X. Y.; XU, M. Dengzhan shengmai capsule combined with donepezil hydrochloride in the treatment of Alzheimer's disease: preliminary findings randomized

and controlled clinical trial. **Revistada Associação Médica Brasileira**, v. 67, n. 2, p. 190-194, 2021.

IBIAPINA, G. R., *et al.* Doença de Alzheimer como uma forma de Diabete Cérebro-Específica – Uma Revisão. **Facene/ Famene**, v. 9, n. 2, p. 59-64, 2011.

JIA, J., *et al.* Effects of vitamin D supplementation on cognitive function and blood A β -related biomarkers in older adults with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 90, n. 12, p. 1347-52, 2019.

JONG, D. L. K., *et al.* Effects of Nilvadipine on Cerebral Blood Flow in Patients with Alzheimer Disease. **Hypertension**, v. 74, n. 2, p. 413-20, 2019.

KLAASSENS, B., *et al.* Cholinergic and serotonergic modulation of resting state functional brain connectivity in Alzheimer's disease. **NeuroImage**, v. 199, p. 143-52, 2019.

KOCH, G., *et al.* Effect of Rotigotine vs Placebo on Cognitive Functions among Patients with Mild to Moderate Alzheimer Disease: A Randomized Clinical Trial. **JAMA Network Open**, v. 3, n. 7, p. 1-12, 2020.

LEE, J. Y., *et al.* Efficacy of Cilostazol Administration in Alzheimer's disease Patients with White Matter Lesions: A Positron-Emission Tomography Study. **The Journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics**, v. 16, p. 394-403, 2019.

LEE, W. J., *et al.* Effect of desalted *Salicornia europaea* L. ethanol extract (PM-EE) on the subjects complaining memory dysfunction without dementia: a 12 week, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 1-12, 2020.

LIN, C. H., *et al.* Effect of Sodium Benzoate on Cognitive Function among Patients with Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. **JAMA Network Open**, v. 4, n. 4, p. 1-10, 2021.

MACHADO, B.; ANTUNES, L. Terapias farmacológicas e não farmacológicas no tratamento da Doença de Alzheimer – Uma Revisão Narrativa da Literatura. **Revista Saúde e Desenvolvimento Humano**, v. 9, n. 3, p. 1-11, 2021.

MARTINEZ, D. C. L. **Microbiota intestinal, disbiose, nutrição e doença de Alzheimer: existe alguma relação?** 2021. 83f. Monografia (Pós-Graduação em Neurociências e suas Fronteiras) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2021.

MOURA, P. S. L.; MIRANDA, N. F.; RANGEL, L. C. As fases da doença de Alzheimer e os cuidados necessários a serem implementados pelo cuidador. **Revista Interdisciplinar do Pensamento Científico**, v. 1, n. 2, p. 1-17, 2015.

MUSTAPIC, M., *et al.* Extracellular Vesicle Biomarkers Track Cognitive Changes Following Intranasal Insulin in Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 69, n. 2, p. 489-498, 2019.

NOCETTI, C. T.; RIBEIRO, L. G. T. Uso de Canabinoides como adjuvante no Tratamento da Doença de Alzheimer. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 32, n. 3, p. 104-111, 2020.

NOVAK, G., *et al.* Long-term safety and tolerability of atabecestat (JNJ-54861911), an oral BACE1 inhibitor, in early Alzheimer's disease spectrum patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled study and a two-period extension study. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 12, n. 58, p. 1-16, 2020.

OLIVEIRA, K. J. B. A., *et al.* Psicofármacos paliativos na doença de Alzheimer. **Revista Saúde em Foco**, p. 974-79, 2018.

PEREIRA, R. A. G. **Síntese de um potencial inibidor da beta-secretase e sua interação com a enzima**. 2012. 96f. Dissertação (Grau de Mestre em Bioquímica) - Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2012.

PLÁCIDO, T. G. Q.; MOURA, L. S. A.; CASTRO, D. A. M. Ação Neuroprotetora dos Análogos de GLP-1 em idosos: Uma Revisão Integrativa. **I Congresso Online de Geriatria e Gerontologia do UNIFACIG**, p. 1-3, 2020.

RAFII, M., *et al.* Adeno-Associated Viral Vector (Serotype 2) -Nerve Growth Factor for Patients with Alzheimer Disease: A Randomized Clinical Trial. **JAMA Neurology**, v. 75, n. 7, p. 834-841, 2018.

REISBERG, B., *et al.* Comprehensive, Individualized, Person-Centered Management of Community-Residing Persons with Moderate-to-Severe Alzheimer Disease: A Randomized Controlled Trial. **HHS Public. Access**, v. 43, n. 1-2, p. 1-26, 2017.

RIJPMA, A., *et al.* The medical food Souvenaid affects brain phospholipid metabolism in mild Alzheimer's disease: results from a randomized controlled trial. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 9, n. 51, p. 1-11, 2017.

SAITO, S., *et al.* Conversion from Cilostazol to OPC-13015 linked to mitigation of cognitive impairment. **Alzheimer's & Dementia Translational Research & Clinical Interventions**, v. 7, n. 1, p. 1-9, 2021.

SALLES, G., *et al.* Efeitos Neuroprotetores do Tratamento com Agente Antidiabético em Camundongos Transgênicos com Doença de Alzheimer. **XVII Encontro Latino Americano de Iniciação Científica, XIII Encontro Latino Americano de Pós-Graduação e III Encontro de Iniciação à Docência – Universidade do Vale do Paraíba**, p. 1-6, 2011.

SALLOWAY, S., *et al.* Amyloid positron emission tomography and cerebrospinal fluid results from a crenezumab anti-amyloid-beta antibody double-blind, placebo-controlled, randomized phase II study in mild-to-moderate Alzheimer's disease (BLAZE). **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 10, n. 96, p. 1-13, 2018.

SANTANA, C., M. Liberação do Aducanumabe pelo FDA. **Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, p. 1-3, 2021.

SANT'ANA, N. J., *et al.* Terapia antiamilóide: uma nova estratégia para tratamento da doença de Alzheimer. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 16, n. 2, p. 127-31, 2018.

SCHELTENS, P., *et al.* Efficacy of Souvenaid in Mild Alzheimer's Disease: Results from Randomized, Controlled Trial. **Journal of Alzheimer's disease**, v. 31, p. 225-236, 2014,

SCHELTENS, P., *et al.* Safety, tolerability and efficacy of the glutaminy cyclase inhibitor PQ912 in Alzheimer's disease: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2a study. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 10, n. 107, p. 1-14, 2018.

SHA, S. J., *et al.* Safety, Tolerability, and Feasibility of Young Plasma Infusion in the plasma for Alzheimer Symptom Amelioration Study: A Randomized Clinical Trial. **JAMA Neurology**, v. 76, n. 1, p. 35-40, 2019.

SHINOHARA, M. N., *et al.* Safety and efficacy of Melissa officinalis extract containing rosmarinic acid in the prevention of Alzheimer's disease progression. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 1-10, 2020.

SILVA, Y. J.; LESSA, R. T.; ARAUJO, G. N. Advances in early diagnosis of Alzheimer's disease and new treatment perspectives: a systematic review of the literature. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 3, p. 10121-10135, 2021.

SOUSA, P. M. I. H. F. **Fármacos de origem marinha: desafios e oportunidades**. 2021. 53f. Monografia (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade de Lisboa, Lisboa, 2021.

TAMTAJI, O. R., *et al.* Probiotic and selenium co-supplementation, and the effects on clinical, metabolic and genetic status in Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, controlled trial. **Clinical Nutrition**, v. 38, n. 6, p. 2569-75, 2019.

TRAINI, E., *et al.* Volume Analysis of Brain Cognitive Areas in Alzheimer's disease: Interim 3-Year Results from the ASCOMALVA Trial. **Journal of Alzheimer's disease**, v. 76, n. 1, p. 317-329, 2020.

URDANETA, E., *et al.* Mecanismos reparadores neuronales em la enfermedad de Alzheimer. **Revista Española de Geriatria y Gerontología**, v. 41, p. 74-80, 2006.

VICENTE, M. C. **Alterações neuroanatômicas e funcionais do sistema respiratório no sono e na vigília em um modelo experimental para Doença de Alzheimer**. 2021. 248f. Tese de doutorado (Título de Doutora em Ciências Fisiológicas) - Universidade de São Carlos/ Universidade Estadual Paulista.

VIEIRA, F. M. F. **Novos Fármacos Hipnóticos Antagonistas da Orexina**. 2017. 61f. Monografia (Mestre em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade Fernando Pessoa, Porto, 2017.

WANG, T., *et al.* A phase II randomized trial of sodium oligomannate in Alzheimer's dementia. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 12, n. 110, p. 1-10, 2020.

WILCOCK, G., *et al.* Potential of Low Dose Leuco-Methylthioninium Bis (Hydromethanesulphonate) (LMTM) Monotherapy for Treatment of Mild Alzheimer's disease: Cohort Analysis as Modified Primary Outcome in a Phase III Clinical Trial. **Journal of Alzheimer's disease**, v. 61, n. 1, p. 435-457, 2018.

XIAO, S., *et al.* A 36-week multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase 3 clinical trial of sodium oligomannate for mild-to-moderate Alzheimer's dementia. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 13, n. 62, p. 1-11, 2021.