



B1

ISSN: 2595-1661

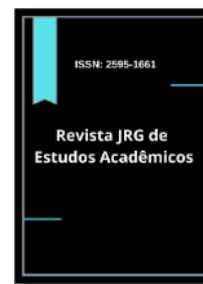
ARTIGO

Listas de conteúdos disponíveis em [Portal de Periódicos CAPES](https://portal.periodicos.capes.gov.br/)

Revista JRG de Estudos Acadêmicos

Página da revista:

<https://revistajrg.com/index.php/jrg>



Perspectivas futuras do tratamento farmacológico para doença de Alzheimer: uma revisão integrativa

Future perspectives of pharmacological treatment for Alzheimer's disease: an integrative review

DOI: 10.55892/jrg.v8i18.2025

ARK: 57118/JRG.v8i18.2025

Recebido: 17/04/2025 | Aceito: 02/05/2025 | Publicado on-line: 05/05/2025

Camille Almeida Sampaio¹

<https://orcid.org/0009-0009-6643-0998>

<http://lattes.cnpq.br/4818603270032321>

Universidade Tiradentes, SE, Brasil

E-mail: camilleasampaio@gmail.com

Livia Cardoso Lima¹

<https://orcid.org/0009-0001-4248-589X>

<http://lattes.cnpq.br/1511155868452404>

Universidade Tiradentes, SE, Brasil

E-mail: livisliima@gmail.com

Maria Fernanda dos Santos Gonçalves²

<https://orcid.org/0009-0004-8298-9699>

<http://lattes.cnpq.br/5761038957488618>

Universidade Tiradentes, SE, Brasil

E-mail: maria.fernanda91@souunit.com

Maria Cecília Farias Silva¹

<https://orcid.org/0009-0008-7580-6240>

<http://lattes.cnpq.br/5579382482523018>

Universidade Tiradentes, SE, Brasil

E-mail: mcecilia1204@gmail.com

Bruno Melo da Silva³

<https://orcid.org/0000-0003-1231-7745>

<http://lattes.cnpq.br/6571443549198688>

Universidade Federal de Sergipe, SE, Brasil

E-mail: colossobm@gmail.com

Débora Costa Gomes Coelho⁴

<https://orcid.org/0000-0003-3057-7962>

<http://lattes.cnpq.br/1570770221733490>

Universidade Federal de Sergipe, SE, Brasil

E-mail: debora.costagomes@hotmail.com

Any Eduarda Nanes de Oliveira Farias⁵

<https://orcid.org/0009-0004-5489-6209>

<http://lattes.cnpq.br/2231959528798598>

Universidade Tiradentes, SE, Brasil

E-mail: any.eduarda@souunit.com.br

Fábio Luiz Oliveira de Carvalho⁶

<https://orcid.org/0000-0002-4724-4462>

<http://lattes.cnpq.br/2385937300944241>

Centro Universitário AGES

e-mail - fabio.l.carvalho@ages.edu.br

Felipe Mendes de Andrade de Carvalho⁷

<https://orcid.org/0000-0002-7360-7925>

<http://lattes.cnpq.br/3603630253289567>

Universidade Tiradentes, SE, Brasil

E-mail: felipe_mendesdeandrade@hotmail.com



¹ Graduanda em medicina pela Universidade Tiradentes.

² Graduada em Fisioterapia em 2013; Graduanda em Medicina pela Universidade Tiradentes.

³ Graduado em Enfermagem em 2017 pela Universidade Federal de Sergipe; Graduanda em Medicina pela Universidade Tiradentes.

⁴ Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde pela Universidade Federal de Sergipe.

⁵ Graduada em Biomedicina em 2021. Licenciada em Biologia em 2024. Mestre em Biotecnologia Industrial em

2023. Doutoranda em Biotecnologia Industrial pela Universidade Tiradentes.

⁶ Graduado em Fisioterapia pela Universidade Estácio de Sá; Enfermagem pela Escola Superior de Cruzeiro e Nutrição pelo Centro Universitário ETEP; Mestre em Educação pela Universidade Federal de Sergipe; Doutorando em Ciência da Propriedade Intelectual pela Universidade Federal de Sergipe.

⁷ Graduado em Biomedicina em 2017. Mestre em 2019 e Doutor em 2023 em Saúde e Ambiente pela Universidade Tiradentes.

Resumo

A Doença de Alzheimer (DA) é uma das condições neurodegenerativas mais prevalentes do Sistema Nervoso Central (SNC), caracterizada pelo acúmulo anormal de placas beta-amilóide (A β) e emaranhados neurofibrilares, levando à degeneração neuronal e ao comprometimento progressivo das funções cognitivas. Esse processo manifesta-se por dificuldades de memória, reconhecimento de pessoas e espaços, além de prejuízos na realização de atividades diárias. Com previsão de atingir cerca de 150 milhões de pessoas até 2050, a DA representa um desafio crescente para a saúde pública no Brasil e no mundo. Diante desse cenário, este estudo tem como objetivo compreender a eficácia de novas abordagens terapêuticas para a DA, avaliando seu impacto nos mecanismos fisiopatológicos da doença. Para isso, foi realizada uma revisão integrativa da literatura com 38 artigos publicados entre 2020 e 2025, selecionados nas bases de dados Scientific Library Online (SciELO), PubMed e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). Os dados analisados apontam que os pacientes com DA apresentam déficit de acetilcolina e de seus receptores, justificando o uso de inibidores da colinesterase, como Rivastigmina, Donepezil e Galantamina, com o intuito de prolongar a meia-vida desse neurotransmissor. No entanto, novas terapias emergem como alternativas promissoras, com foco em diferentes aspectos fisiopatológicos da DA. Dentre essas abordagens, destacam-se as terapias anti-amilóide, anti-tau, anti-neuroinflamatórias e terapias genéticas, como aquelas associadas à apoproteína E (APOE). Essas estratégias inovadoras são fundamentais para pacientes que não respondem adequadamente aos tratamentos convencionais, evidenciando a necessidade de aprofundar estudos e ampliar as possibilidades terapêuticas para retardar a progressão da doença.

Palavras-chave: Condutas terapêuticas; Doença de Alzheimer; Inovação.

Abstract

Alzheimer's Disease (AD) is one of the most prevalent neurodegenerative conditions of the Central Nervous System (CNS), characterized by the abnormal accumulation of beta-amyloid (A β) plaques and neurofibrillary tangles, leading to neuronal degeneration and the progressive impairment of cognitive functions. This process manifests as memory difficulties, trouble recognizing people and places, as well as impairments in performing daily activities. With an estimated 150 million people expected to be affected by 2050, AD represents a growing public health challenge in Brazil and worldwide. In light of this scenario, this study aims to understand the effectiveness of new therapeutic approaches for AD by evaluating their impact on the disease's pathophysiological mechanisms. To this end, an integrative literature review was conducted, analyzing 38 articles published between 2020 and 2025, selected from the Scientific Library Online (SciELO), PubMed, and the Virtual Health Library (BVS) databases. The analyzed data indicate that AD patients present a deficit of acetylcholine and its receptors, justifying the use of cholinesterase inhibitors such as Rivastigmine, Donepezil, and Galantamine to prolong the half-life of this neurotransmitter. However, new therapies are emerging as promising alternatives, focusing on different pathophysiological aspects of AD. Among these approaches are anti-amyloid, anti-tau, anti-neuroinflammatory, and genetic therapies, such as those associated with apolipoprotein E (APOE). These innovative strategies are essential for patients who do not respond adequately to conventional treatments, highlighting the need for further research and the expansion of therapeutic possibilities to slow disease progression.

Keywords: Alzheimer's disease; Innovation; Therapeutic approaches.

1. Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é um dos distúrbios primários mais comuns do Sistema Nervoso Central (SNC), predominante na população idosa. A primeira descrição oficial desse transtorno ocorreu em 1906, pelo renomado psiquiatra alemão Alois Alzheimer, cujo nome foi atribuído à condição em reconhecimento à sua descoberta de alterações neuroanatômicas incomuns, identificadas após estudos post-mortem do SNC de uma mulher acometida por tal enfermidade (Silva & Silva, 2022).

Assim, as pesquisas desse psiquiatra foram o ponto de partida para o entendimento da fisiopatologia da DA, marcada pela presença dos emaranhados neurofibrilares, que são aglomerados anormais decorrentes da hiperfosforilação da proteína tau - responsável pelo suporte das células pelos microtúbulos-, prejudicando, assim, o transporte de nutrientes e a transmissão de impulsos nos neurônios. Além disso, a formação das placas de beta-amilóide ($A\beta$) contribui para a deterioração do SNC. Isso ocorre porque as enzimas β -secretase e γ -secretase atuam sobre a Proteína Precursora Amiloide (APP), gerando fragmentos que se acumulam de forma tóxica no córtex cerebral, que prejudicam as sinapses e comprometem as funções dos neurônios (Chen et al., 2024; Mosalam et al., 2024).

Em razão disso, a principal característica clínica da DA é o comprometimento cognitivo, de instalação lenta e progressiva, que inclui a perda de memória, a redução das habilidades diárias e mudanças comportamentais (Huo et al., 2022). Ademais, pacientes com essa condição, mesmo sem apresentar distúrbios de consciência, podem manifestar alterações do humor, pensamento e reconhecimento de espaços físicos e pessoas, sintomas que têm se tornado cada vez mais prevalente no mundo (Huo et al., 2022; Mosalam et al., 2024).

Segundo o Relatório Mundial de Alzheimer de 2019, a prevalência da demência associada à DA deverá crescer de 50 milhões de casos, em 2019, para 152 milhões até 2050, o que equivale a um novo caso de demência a cada três segundos, com um custo anual estimado de US\$ 1 trilhão, valor que deve dobrar até 2030 (Chen et al., 2024). No Brasil, a DA também se apresenta como uma questão de saúde pública crescente, especialmente devido ao envelhecimento acelerado da população, ao aumento das taxas de mortalidade e à maior prevalência da doença nos últimos anos (Paschalidis et al., 2023). Entre 2009 e 2019, o número de mortes atribuídas à DA aumentou em 49%, posicionando-a como a sétima principal causa de óbito no país (Paschalidis et al., 2023).

Neste sentido, os dados expressivos acerca da DA tornam-se de grande preocupação quanto aos impactos socioeconômicos provocados, visto que os custos estimados com a saúde de pacientes acometidos pela doença são, em média, 34% superiores aos de uma população similar sem diagnóstico. Isso se deve à maior frequência de visitas ao pronto-socorro, a um maior número de internações, ao maior tempo de permanência hospitalar e à demanda por cuidados domiciliares (Silva et al., 2023). Um exemplo desse impacto no sistema de saúde é o valor gasto no cuidado de pacientes com demência, estimado em US\$ 700 milhões nos Estados Unidos em 2020, excedendo os custos com os pacientes com câncer ou doença cardiovascular (Wang et al., 2024).

Somado a isso, os custos diários para com o paciente diagnosticado com DA também são elevados, em razão da alta dependência funcional, da piora da função cognitiva, da presença de comorbidades, distúrbios neuropsiquiátricos e sintomas extrapiramidais, fatores que contribuem para o aumento da gravidade e a progressão da doença (Sarmiento et al., 2023). Assim sendo, diante do aumento no

número de pacientes e dos custos crescentes dos cuidados, busca-se nos tratamentos disponíveis melhorias eficazes para os pacientes com DA (Chen et al., 2024).

Os tratamentos aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) para a DA incluem cinco medicamentos, sendo quatro inibidores da acetilcolinesterase, indicados para casos leves e moderados, e um antagonista do receptor NMDAR, cuja eficácia é limitada. Dada a necessidade de intervenções mais eficazes, destaca-se a importância de explorar terapias inovadoras, como as anti-amilóide, anti-tau, anti-inflamatórias e aquelas relacionadas ao gene Apoproteína E (APOE) (Yu et al., 2021). Dessa forma, este estudo busca revisar as terapias inovadoras, em uso ou em estudo avançado, para o tratamento da DA, destacando aquelas com maior potencial terapêutico.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, qualitativa, com abordagem descritiva, a partir de estudos existentes sobre o tema proposto. Para sua construção, seguiram-se as fases características desse tipo de pesquisa: 1- Elaboração da questão norteadora; 2- Busca ou amostragem na literatura; 3- Coleta de dados; 4- Análise crítica dos estudos incluídos; 5- Discussão dos resultados; 6- Apresentação da revisão integrativa (Dantas et al., 2022).

Para responder à questão norteadora "Quais são as novas abordagens farmacológicas disponíveis e em estudo para o tratamento da Doença de Alzheimer?" realizou-se uma revisão integrativa com buscas nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), PubMed e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). Os descritores utilizados foram "Doença de Alzheimer", "Farmacologia", "Usos terapêuticos", "*Alzheimer's disease*", "*Pharmacological*", "*Therapeutic uses*", definidos com base nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), os quais foram agrupados pelo operador booleano "AND" em cada base de dados descrita, sendo também aplicado os filtros correspondente ao período de ano e o idioma dos artigos.

Foram adotados como critérios de inclusão: artigos originais, publicados entre 2020 e 2025, nos idiomas português e inglês. Excluíram-se os artigos que não respondiam à questão norteadora, capítulos de livros, resumos simples, fichas técnicas, dissertações de mestrado e teses de doutorado. Por fim, os artigos encontrados nas bases de dados foram exportados para o EndNote, software responsável por gerenciar referências e remover duplicatas, com o objetivo de contabilizar os estudos pesquisados e proporcionar a análise organizada dos que foram selecionados para leitura.

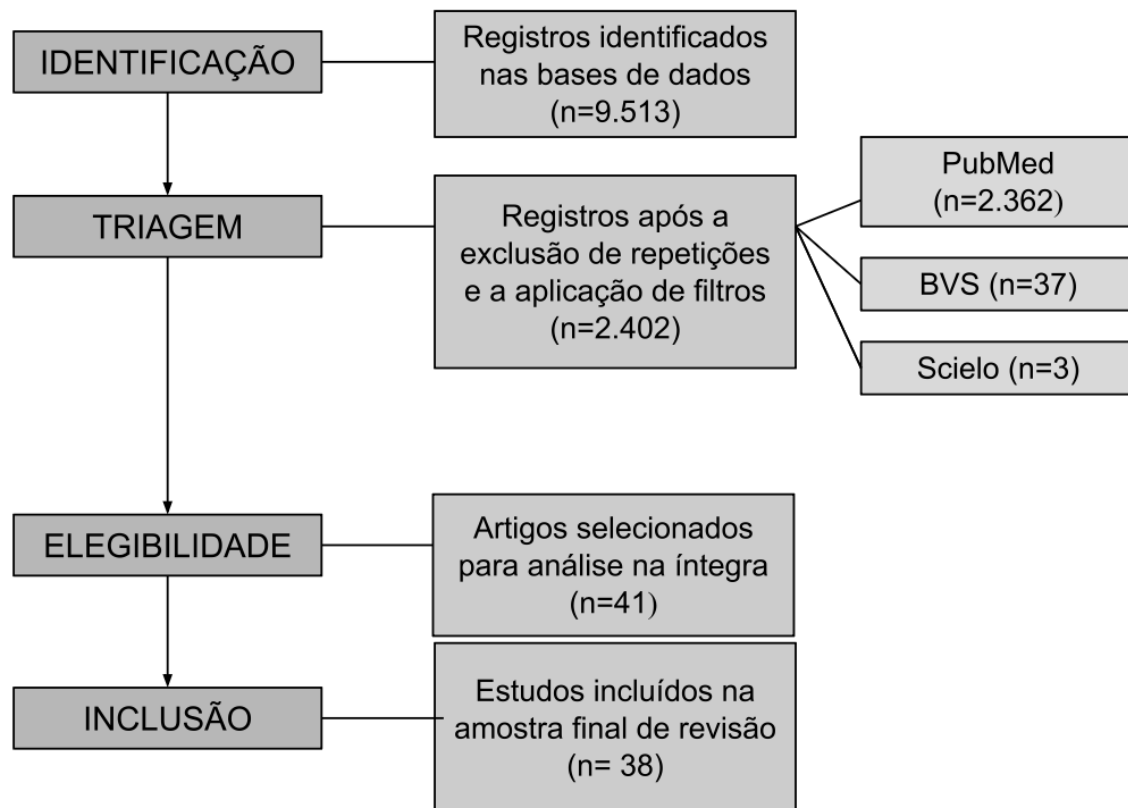
Dessa forma, foram avaliados os títulos e os resumos dos estudos que contemplaram os critérios de elegibilidade a fim de identificar resultados de interesse para a revisão. Nos casos em que a leitura dos resultados não foi suficiente para definir se o trabalho deveria ser incluído na amostra, foram considerados os demais critérios de inclusão e exclusão. Com vista a determinar a seleção final, os artigos selecionados foram lidos na íntegra para composição do artigo.

3. Resultados

A busca inicial de artigos nas bases de dados estabelecidas, sem a aplicação dos filtros e sem a exclusão dos estudos duplicados, a partir dos descritores utilizados, resultou em um total de 9.513 artigos. Após esse processo, houve a triagem dos trabalhos encontrados, cuja maior parte foi obtida no Pubmed (n=2.362), seguido pela BVS (n=37) e Scielo (n=3), valores esses que correspondem à aplicação dos filtros

pré-determinados. Desse total, foram sondados artigos condizentes com os critérios de inclusão e de exclusão, selecionando, assim, 41 artigos para a leitura na íntegra. Contudo, 38 contemplaram os critérios de elegibilidade (Fluxograma 01).

Fluxograma 01- Seleção dos estudos para composição da revisão.



Fonte: Autores, 2025.

Dentre os 38 artigos selecionados, 8 foram na língua portuguesa, com origem do Brasil e Portugal e os demais em inglês, provenientes de países como Egito, Índia, Estados Unidos, China, África, Itália, Japão, Alemanha e Reino Unido. Ademais, 20 revisões são narrativas, 6 estudos atribuídos a esse artigo são revisões sistemáticas, 4 estudos experimentais, 2 ensaios clínicos, 2 revisões integrativas, 1 revisão de literatura, 1 metanálises, 1 estudo epidemiológico e 1 estudo ecológico os quais estão descritos no quadro 01.

Quadro 01- . Distribuição dos estudos segundo Autor/Ano, Título, Desenho e País da Realização/Ano da Publicação.

Autor/Ano	Título	Desenho de estudo	País/Ano
Blumenfeld et al.,2024	Cell type-specific roles of APOE4 in Alzheimer disease.	Estudo experimental.	Estados Unidos/ 2024
Brucki et al., 2021	Cannabinoids in Neurology - Position paper from Scientific Departments from Brazilian Academy of Neurology.	Revisão narrativa	Brasil/ 2021
Cardoso et al; 2022	Perspectivas atuais da terapia antiamiloide para a Doença de Alzheimer.	Revisão integrativa.	Brasil/ 2022
Chen et al., 2023	Tau and neuroinflammation in Alzheimer's disease: interplay mechanisms and clinical translation.	Revisão sistemática.	China/ 2022
Chen et al., 2024	Neuroinflammation of Microglial Regulation in Alzheimer's Disease: Therapeutic Approaches.	Revisão sistemática.	China/ 2024
Dantas et al.,2022	Como elaborar uma revisão integrativa: sistematização do método científico.	Revisão integrativa.	Brasil/ 2022
Freire et al., 2022	A fisiopatologia da doença de Alzheimer.	Revisão narrativa.	Brasil/ 2022
Gratuze et al.,2022	APOE Antibody Inhibits Aβ-Associated Tau Seeding and Spreading in a Mouse Model.	Estudo experimental.	Estados Unidos/ 2022
Huang et al., 2020	Clinical trials of new drugs for Alzheimer disease.	Revisão sistemática.	China/ 2020
Huo et al., 2022	Effects of eszopiclone on sleep quality and cognitive function in elderly patients with Alzheimer's disease and sleep disorder: A randomized controlled trial.	Ensaio clínico.	China/ 2022
Jodi et al, 2025	Reaproveitamento de medicamentos em modelos experimentais da doença de Alzheimer.	Revisão sistemática.	Egito/ 2025
Laaboudi et al., 2024	In the weeds: A comprehensive review of cannabis; its chemical complexity, biosynthesis, and healing abilities.	Revisão narrativa.	África/ 2024
Lanfranco et al., 2021	ApoE Lipidation as a Therapeutic Target in Alzheimer's Disease.	Revisão narrativa.	Estados Unidos/ 2021
Lauretti et al., 2020	Alzheimer's disease: phenotypic approaches using disease models and the targeting of tau protein.	Revisão narrativa.	Estados Unidos/ 2020
Li et al., 2022	ApoE4 reduction: An emerging and promising therapeutic strategy for Alzheimer's disease	Revisão narrativa.	Estados Unidos/ 2022

Litvinchuk et al., 2021	Apolipoprotein E4 Reduction with Antisense Oligonucleotides Decreases Neurodegeneration in a Tauopathy Model.	Estudo experimental.	Estados Unidos/ 2021
Merighi et al., 2022	Microglia and Alzheimer's Disease	Revisão narrativa.	Itália/ 2022
Miranda et al., 2021	Selective secretase targeting for Alzheimer's Disease Therapy.	Revisão narrativa.	Brasil/ 2021
Mosalam et al., 2024	Insights mecanicistas da eficácia neuroprotetora de pontos quânticos de carbono carregados com verapamil contra neurotoxicidade induzida por LPS em ratos.	Ensaio clínico.	Egito/ 2024
Pagano, et al., 2020	Natural Compounds as Inhibitors of Aβ Peptide Aggregation: Chemical Requirements and Molecular Mechanisms.	Revisão narrativa.	Itália/ 2020
Paschalidis et al., 2023	Trends in mortality from Alzheimer's disease in Brazil, 2000-2019.	Estudo epidemiológico.	Brasil/ 2023
Pires et al., 2023	ApoE4 and Alzheimer's Disease Pathogenesis-Mitochondrial Deregulation and Targeted Therapeutic Strategies.	Revisão narrativa.	Portugal/ 2023
Qu et al., 2024	Apolipoprotein E in Alzheimer's Disease: Focus on Synaptic Function and Therapeutic Strategy.	Revisão narrativa.	China/ 2024
Raulin et al., 2022	ApoE in Alzheimer's disease: pathophysiology and therapeutic strategies.	Revisão sistemática.	Estados Unidos/ 2022
Saramento, 2023	Doença de Alzheimer: perfil epidemiológico e impacto econômico ao sistema único de saúde, no Brasil, entre 2012 e 2021.	Estudo epidemiológico	Brasil/2023
Silva et al., 2022	Gerontopsicomotricidade e os efeitos da atividade física sobre o declínio cognitivo decorrente da doença de Alzheimer	Revisão narrativa.	Brasil/ 2022
Silva et al., 2023	Internação hospitalar de idosos por Doença de Alzheimer no Brasil, e custo associado: estudo ecológico	Estudo ecológico.	Brasil/ 2023
Soeda et al., 2020	New Insights Into Drug Discovery Targeting Tau Protein.	Revisão sistemática.	Japão/ 2020
Stella et al., 2021	Medical cannabinoids for treatment of neuropsychiatric symptoms in dementia: a systematic review.	Revisão sistemática.	Brasil/ 2021
Sun et al., 2023	Roles of ApoE4 on the Pathogenesis in Alzheimer's Disease and the Potential Therapeutic Approaches.	Revisão narrativa.	China/ 2023

Takata et al., 2021	Roles of microglia in Alzheimer's disease and impact of new findings on microglial heterogeneity as a target for therapeutic intervention.	Revisão narrativa.	Japão/ 2021
Takata et al., 2022	Nicotinic Acetylcholine Receptors and Microglia as Therapeutic and Imaging Targets in Alzheimer's Disease	Revisão narrativa.	Japão/ 2022
Thakur et al., 2023	Neuroinflammation in Alzheimer's Disease: Current Progress in Molecular Signaling and Therapeutics.	Revisão narrativa.	Índia/ 2023
Tolar et al., 2020	Aducanumab, gantenerumab, BAN2401, and ALZ-801-the first wave of amyloid-targeting drugs for Alzheimer's disease with potential for near term approval.	Revisão narrativa.	Alemanha/ 2020
VandeVrede et al., 2020	Targeting tau: Clinical trials and novel therapeutic approaches.	Revisão narrativa.	Estados Unidos/ 2020
Vaz et al., 2020	Alzheimer's disease: Recent treatment strategies.	Revisão narrativa.	Portugal/ 2020
Wang et al., 2024	Revolucionando a doença de Alzheimer precoce e o diagnóstico de comprometimento cognitivo leve: uma meta-análise de aprendizagem profunda por ressonância magnética.	Metanálise.	China/ 2024
Yu et al., 2021	Novel Therapeutic Approaches for Alzheimer's Disease: An Updated Review.	Revisão de literatura.	China/ 2021
Zhang et al., 2021	The growth of siRNA-based therapeutics: Updated clinical studies	Revisão narrativa.	Estados Unidos/ 2021
Zhang et al., 2022	Tauopathies: new perspectives and challenges.	Revisão narrativa.	China/ 2022
Zhao et al., 2024	Anti-oxidative stress and cognitive improvement of a semi-synthetic isoorientin-based GSK-3 β inhibitor in rat pheochromocytoma cell PC12 and scopolamine-induced AD model mice via AKT/GSK-3 β /Nrf2 pathway.	Estudo experimental.	China/ 2024

4. Discussão

Os portadores da DA apresentam alterações nas vias colinérgicas que levam à perda neuronal e, consequentemente, à redução da enzima colina-acetiltransferase (ChAT). Essa diminuição resulta na menor produção de acetilcolina (ACh), prejudicando a interação desse neurotransmissor com seus receptores que são classificados em muscarínicos e nicotínicos (Freire et al., 2022; Zhao et al., 2024).

Dessa forma, é imprescindível entender que os receptores colinérgicos muscarínicos, encontrados no SNC, desempenham papéis importantes no controle da função vestibular, memória, aprendizado e atenção, além de interferir em respostas emocionais, na modulação do estresse e no ciclo sono-vigília (Freire et al., 2022). Já os receptores colinérgicos nicotínicos, quando ativados, modulam a abertura de canais permeáveis aos íons Na⁺ e K⁺, resultando em uma transmissão sináptica

excitatória rápida, em contraste com a transmissão mediada pelos receptores muscarínicos (Freire et al., 2022).

Dessa forma, acredita-se que parte dos sintomas da DA estejam relacionados a essa menor produção de ACh e maior degradação desse neurotransmissor pela enzima acetilcolinesterase, portanto, é recomendado o uso de inibidores enzimáticos que atuem diretamente nesse processo (Zhao et al., 2024). Sendo assim, o uso de fármacos colinérgicos visam prolongar a meia-vida e/ou aumentar a secreção da ACh na fenda sináptica em regiões significativas do cérebro, sendo eficazes no tratamento da DA (Freire et al., 2022).

Neste sentido, os inibidores da acetilcolinesterase mais utilizados para tratamento farmacológico dessa doença são a Rivastigmina (Exelon®), Donepezil (Ziledon®) e Galantamina (Coglive®) (Merighi et al., 2022). Esses medicamentos também contribuem para o estímulo dos receptores nicotínicos e muscarínicos, sendo que o uso desses agentes a curto prazo é considerado o mais eficaz para a cognição e aliviar outros sintomas (Freire et al., 2022). Porém, apesar de serem considerados tratamentos de primeira linha é necessário investigar potenciais terapêuticas que possam contribuir de forma mais efetiva e direcionada para os pacientes acometidos com a DA, a exemplo da terapia anti-amilóide, anti-tau, anti-inflamatória e ligada ao Gene APOE.

Terapia anti-amilóide

Uma nova estratégia desenvolvida para o tratamento da DA é a terapêutica anti-amilóide, a qual apresenta-se promissora na modificação da evolução dessa doença, visto que tem como objetivo aplicar técnicas que reduzam o acúmulo do peptídeo A β , presente nas placas amiloides responsáveis pela neurotoxicidade característica da doença (Cardoso et al., 2022).

Assim, um dos mecanismos dessa terapêutica é a aplicação de inibidores da secretase, especificamente da e , enzimas que contribuem com a produção do peptídeo A β (Yu et al., 2021). Vários inibidores de -secretase (BACE1) alcançaram a fase III nos estudos clínicos, porém apresentaram baixa eficácia e, em alguns casos, provocaram piora cognitiva em pacientes com Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) e DA leve a moderada. Resultados semelhantes foram observados com os testes de inibição e modulação da -secretase (Huang et al., 2020). Portanto, a utilização desses inibidores de secretase na prática clínica ainda permanece em debate pela comunidade científica (Miranda et al., 2021).

Outra estratégia para reduzir o acúmulo do peptídeo A β consiste na utilização de inibidores de agregação, como a Tanshinona e do ácido uncarínico C, os quais possuem epítomos de ligação ou estruturas hidrofóbicas planares que aumentam as atividades inibitórias da agregação de A β . No entanto, são necessários mais estudos clínicos com outros compostos, uma vez que existem diversos obstáculos que impedem o seu uso para os pacientes com DA, como a baixa permeabilidade através da barreira hematoencefálica e o pequeno tamanho das moléculas, que podem produzir efeitos insuficientes para impedir a formação da placa amilóide (Pagano et al., 2020).

Por fim, a última estratégia utilizada nessa terapêutica é a imunoterapia com A β que tem como finalidade diminuir de forma ativa ou passiva a carga desse peptídeo (Yu et al., 2021). Dessa forma, três anticorpos monoclonais foram submetidos à fase III de ensaios clínicos. O BAN2401 demonstrou eficácia cognitiva e funcional moderada em pacientes com apolipoproteína E4 e CCL até DA leve. O gantenerumab, embora tenha mostrado resultados promissores, ainda não apresentou eficácia clínica

clara nos ensaios de fase III para DA prodrômica e leve. Já o aducanumab foi considerado benéfico e aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) em junho de 2021, para o tratamento de pacientes com DA, apesar da controvérsia sobre sua real eficácia (Tolar et al., 2020).

Terapia anti-tau

A terapia anti-tau também se destaca como uma estratégia promissora para o tratamento da DA, visando reduzir os depósitos anormais da proteína tau no cérebro (Chen et al., 2023). A tau é responsável pela estabilização dos microtúbulos nos axônios e dendritos, mas quando sofre alteração como a hiperfosforilação, leva à formação de neurofibrilares emaranhados (NFTs), resultando em inflamação e neurotoxicidade (Jodi et al., 2025). Diferentemente do acúmulo do peptídeo A β , a patologia tau está associada à gravidade do déficit cognitivo na DA (Vaz et al., 2020).

Nesse contexto, um dos mecanismos dessa nova abordagem envolve o uso de modificadores de fosfatase, que auxiliam a reduzir a fosforilação ativando uma proteína chamada fosfatase 2A (PP2A) (Yu et al., 2021; Jodi et al., 2025). Essa proteína é importante para equilibrar as enzimas responsáveis pela fosforilação e desfosforilação, mas sua expressão encontra-se reduzida na DA (Yu et al., 2021). Assim, a ativação da PP2A regula a ligação da tau aos microtúbulos, impedindo a formação de NFTs no cérebro (Jodi et al., 2025).

Além disso, estão sendo desenvolvidos inibidores de proteínas quinases para reduzir a agregação de tau e a morte neuronal em tauopatias (Soeda et al., 2020). Esses compostos, assim como os modificadores de fosfatase, também contribuem para a diminuição da hiperfosforilação da tau (Chen et al., 2023). Por exemplo, microdoses de lítio, um estabilizador de humor e também inibidor da GSK3 β , conseguiram prevenir o declínio cognitivo em alguns estudos (Vaz et al., 2020). Em um estudo clínico duplo-cego, uma microdose de lítio foi capaz de impedir a perda de memória em pacientes com DA após 15 meses de tratamento com uma dose diária de 300 mg (Yu et al., 2021). Meta-análise sugere que o lítio pode retardar o declínio cognitivo na DA, com um efeito moderado, embora mais estudos são necessários para confirmar a eficácia (Vaz et al., 2020).

Outro mecanismo terapêutico envolve os inibidores de agregação da tau. Quando hiperfosforilada e clivada, a proteína tau tende a se agregar de forma irreversível, desestabilizando os microtúbulos e causando danos neuronais (Lauretti et al., 2020). O azul de metileno (MB), uma fenotiazina, é a molécula mais comum para essa função, pois bloqueia as interações entre as moléculas de tau e impede sua polimerização in vitro (Zhang et al., 2022). Em um ensaio clínico randomizado de fase II, a administração de MB por 50 semanas, na dose de 138 mg, demonstrou benefícios cognitivos em pacientes com DA leve a moderada (Yu et al., 2021; Soeda et al., 2020). Porém, em estudos preventivos, o MB reduziu a patologia tau e a disfunção de memória em modelos de camundongos transgênicos, mas seus efeitos foram modestos em ensaios clínicos, possivelmente devido à absorção limitada (Lauretti et al., 2020).

A curcumina, outro inibidor de agregação, também tem sido estudada. Esse corante alimentar inibe a agregação da tau, diminuindo a formação de folhas β e desintegrando oligômeros de tau in vitro (Yu et al., 2021; Soeda et al., 2020). Vários ensaios clínicos de fase II com curcumina não mostraram melhora clínica ou em biomarcadores após seis meses de tratamento em pacientes com DA, devido à sua baixa biodisponibilidade. No entanto, uma formulação com maior biodisponibilidade demonstrou benefícios na memória de trabalho em idosos cognitivamente saudáveis,

em um curto período de tempo (<4 semanas) (Yu et al., 2021). Recentemente, uma meta-análise de Li et al. indicou que a curcumina piorou o desempenho cognitivo em pacientes com DA, sugerindo que mais investigações são necessárias para confirmar seu potencial terapêutico (Yu et al., 2021).

Outro avanço são os estabilizadores de microtúbulos, que visam prevenir a degeneração axonal e dendrítica, melhorando os sintomas de tauopatias, incluindo a DA (Soeda et al., 2020). A epotilona D, um agente antifúngico que atravessa a barreira hematoencefálica, tem mostrado reduzir a patologia tau, restaurar a função dos microtúbulos e melhorar a cognição em modelos de tau (Soeda et al., 2020; VandeVrede et al., 2020a; Lauretti et al., 2021). Embora tenha melhorado déficits de memória em camundongos transgênicos, o ensaio de fase I foi interrompido devido a efeitos adversos intoleráveis (Zhang et al., 2022; Yu et al., 2021; VandeVrede et al., 2020a).

O peptídeo Davunetide (NAP) também estabiliza os microtúbulos, mostrando melhorias na patologia tau, déficits de memória e transporte axonal em camundongos transgênicos (Lauretti et al., 2021). Em um estudo de fase II, NAP melhorou a cognição e a função em pacientes com CCL após administração intranasal por 12 semanas, mas seu efeito em pacientes com DA ainda não tenha sido amplamente investigado (Yu et al., 2021).

Por fim, a imunoterapia contra a proteína tau tem feito grandes avanços nos últimos anos, com imunizações ativas e passivas mostrando resultados promissores em dados pré-clínicos (Lauretti, 2021). Sendo assim, a imunização ativa é atraente porque pode induzir uma resposta sustentada de autoanticorpos em pequenas doses e não é limitada pela produção de anticorpos anti drogas, ao contrário da imunização passiva (Soeda et al., 2020). Entre as vacinas desenvolvidas, destacam-se a AADvac1 e a ACI-35 (Zhang et al., 2022). A AADvac1 visa a região de ligação aos microtúbulos de tau, promovendo sua depuração (Yu et al., 2021). Em um estudo de fase II, AADvac1 provou ser seguro, mas não demonstrou impacto significativo nos testes cognitivos (Zhang et al., 2022). Já a ACI-35, uma vacina contra tau fosforilada, induziu uma resposta imune rápida e diminuiu a tau fosforilada em camundongos transgênicos (Yu et al., 2021; VandeVrede et al., 2020). Ensaios clínicos de fase I em pacientes com DA leve a moderada foram concluídos em 2017, mas os resultados ainda não foram divulgados (VandeVrede et al., 2020).

Entretanto, devido a preocupações de segurança sobre o risco de efeitos adversos imunológicos, estudos recentes têm se concentrado na imunização passiva, que oferece maior especificidade (Lauretti et al., 2021). A depuração imunológica passiva continua sendo uma área chave de intervenção, com oito novos anticorpos monoclonais direcionados à tau em ensaios clínicos e muitos outros em desenvolvimento pré-clínico (VandeVrede et al., 2020). Exemplos desses anticorpos incluem Gosuranemab (BIIB092), ABBV-8E12 e Semorinemab (RO7105705), que foram bem tolerados em participantes saudáveis, com estudos de fase II em andamento para avaliar sua eficácia no tratamento da DA (Yu et al., 2021; VandeVrede et al., 2020).

Portanto, a diversidade de mecanismos envolvidos no combate ao acúmulo de proteína tau, associada à sua complexa estrutura molecular e à variabilidade entre diferentes tauopatias, torna o design e a previsão da eficácia desses anticorpos bastante desafiadores, exigindo mais estudos clínicos para confirmar seu potencial terapêutico na DA (Lauretti et al., 2021).

Terapia anti-neuroinflamatória

A neuroinflamação é uma característica central da DA, onde a sinalização de citocinas pró-inflamatórias exerce tanto efeitos neurodegenerativos quanto neuroprotetores. A ativação dessa via desencadeia a liberação de mediadores imunológicos que impactam a função neuronal e podem levar à morte celular. Além disso, o sistema anti-inflamatório, que responde de forma mais lenta, também contribui para o processo neuroinflamatório. (Thakur et al., 2023)

A neuroinflamação, particularmente a mediada pela ativação da microglia, desempenha um papel crucial no aumento do risco, no início e na progressão da Doença de Alzheimer (DA) (Chen et al., 2024). A microglia, que funciona como o macrófago do tecido cerebral, é a principal mediadora da resposta imunológica no cérebro (Takata et al., 2021). Quando ativada, a microglia tende a se acumular em torno das placas de β -amiloide ($A\beta$), facilitando sua eliminação por meio de fagocitose ou contribuindo para a morte neuronal ao amplificar a inflamação local (Takata et al., 2022). Diante disso, intervenções que modulam a ativação microglial e equilibram o metabolismo energético da microglia são consideradas abordagens promissoras para o tratamento da DA (Chen et al., 2024).

Um exemplo é o Cromolyn, um composto usado no tratamento da asma, mostrou ativar a microglia de forma neuroprotetora e reduzir os níveis de $A\beta$, sendo atualmente avaliado em um ensaio de fase III para o tratamento precoce da DA (Chen et al., 2024)

Outra substância farmacológica com ação anti-neuroinflamatória é o canabidiol (CBD), extraído da planta *Cannabis sativa*, pode trazer benefícios para pacientes acometidos pela DA (Brucki et al., 2021). Pesquisas demonstram que o CBD presente no medicamento pode atuar diminuindo o impacto da inflamação ao agir como um anti-inflamatório, visto que receptor CB1, encontrado em abundância no cérebro e na medula espinhal, também regula a liberação de diversos neurotransmissores, incluindo a acetilcolina, que está relacionada às funções cognitivas (Laaboudi et al., 2024). Dessa forma, reduz a formação de espécies reativas de oxigênio e atenuando o declínio das células neuronais como um agente neuroprotetor (Brucki et al., 2021).

Um pequeno número de ensaios clínicos e vários relatos de casos indicaram que canabinóides, como o dronabinol oral (D9 tetrahydrocannabinol, THC), podem ser promissores na redução dos sintomas do Alzheimer (Stella et al., 2021). Alguns estudos in vitro em camundongos transgênicos com DA relataram propriedades neuroprotetoras e anti-inflamatórias dessas drogas, pois a *Cannabis sativa* possui propriedades antioxidantes devido aos compostos fenólicos e à sua capacidade de eliminar radicais livres, como o ácido siríngico e o ácido sinapínico, contribuindo para sua atividade antioxidante e anti-inflamatória (Laaboudi et al., 2024)

Terapia ligada ao Gene Apoproteína E (APOE)

O gene humano APOE, composto por três alelos comuns ($\epsilon 4$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 2$), produz as isoformas APOE4, APOE3 e APOE2, que atuam principalmente no transporte de lipídios entre células e órgãos (Blumenfeld et al., 2024). APOE4 é o principal fator de risco genético para a DA de início tardio, enquanto APOE2 possui propriedades neuroprotetoras (Li et al., 2022; Lanfranco et al., 2020). Evidências indicam que APOE4 contribui para a DA influenciando a deposição e a remoção de β -amiloide ($A\beta$), embora os mecanismos moleculares ainda não sejam totalmente compreendidos (Sun et al., 2023). APOE4 também está associado ao aumento da glicose e de citocinas pró-inflamatórias, o que está relacionado a outros aspectos patológicos, como neurodegeneração e atrofia hipocampal (Blumenfeld et al., 2024).

No cérebro saudável, ApoE participa do transporte de colesterol para os neurônios, promovendo a formação de sinapses. A superexpressão de ApoE em astrócitos e macrófagos ajuda a regular os níveis de colesterol ou a remover resíduos lipídicos (Sun et al., 2023). O genótipo APOE está relacionado à suscetibilidade ao estresse oxidativo e à peroxidação lipídica, observados precocemente na progressão da DA. Indivíduos com APOE4 apresentam maiores níveis de estresse oxidativo e peroxidação lipídica em áreas cerebrais específicas em comparação aos homozigotos APOE3. (Lanfranco et al., 2020)

Estratégias terapêuticas propostas para portadores de APOE ϵ 4 incluem o aumento da expressão de ApoE2, utilizando vetores virais ou sistemas de administração lipossomal (Pires et al., 2023). Como o APOE2 reduz significativamente o risco de DA em comparação com APOE4 e APOE3, vírus adenoassociados (AAV) foram empregados para administrar essa isoforma nos cérebros de camundongos APP/PS1/APOE4, resultando na redução das placas amiloides (Blumenfeld et al., 2024). Em primatas não humanos, três métodos de administração de AAV do gene APOE2 no SNC (intraparenquimatosa, intraventricular e intracisternal) foram eficazes e seguros, atingindo níveis terapêuticos de ApoE2 no líquido cefalorraquidiano (>1 $\mu\text{g/mL}$) (Lanfranco et al., 2020). Além disso, um ensaio clínico de fase 1 está em andamento para recrutar pacientes e avaliar a administração intracisternal de APOE2 mediada por AAV em indivíduos homozigotos para APOE4 (NCT03634007), com conclusão prevista para setembro de 2024. A eficácia deste tratamento pode depender da capacidade do apoE2 de neutralizar os efeitos tóxicos do apoE4, justificando, assim, uma investigação mais aprofundada. (Raulin et al., 2022)

Adicionalmente, lipossomos modificados com transferrina e penetratina também foram eficazes na administração cerebral de ApoE2 em camundongos após uma única injeção intravenosa. Esses dados sugerem que lipossomas modificados na superfície, para direcionamento específico de células no SNC, podem proporcionar uma terapia genética segura e eficaz para DA (Pires et al., 2023).

Outra estratégia terapêutica envolve o uso de oligonucleotídeos antisense (ASO) para reduzir a expressão de ApoE4 (Pires et al., 2023). Os ASOs são cadeias simples e curtas de polímeros de ácido nucleico quimicamente modificados, geralmente compostos por 16-25 nucleotídeos, projetados para alterar a expressão de genes específicos por meio de vários mecanismos (Li et al., 2022). Atualmente, um ASO direcionado à proteína Tau (MAPT) para o tratamento da DA está em ensaio clínico de fase 1/2 (Li et al., 2022). O estudo de Litvinchuk et al. demonstrou que camundongos P301S/ApoE4 tratados com oligodeoxinucleotídeos antisense (ASOs) anti-ApoE apresentaram uma redução significativa nos níveis de ApoE4, o que resultou em menor atrofia cerebral, aumento do volume do hipocampo e córtex, e preservação do giro dentado. Esses achados indicam que a redução de ApoE4 protege contra a degeneração cerebral relacionada ao tau. (Litvinchuk et al., 2021)

A imunoterapia visando reduzir os níveis da proteína ApoE4 com anticorpos monoclonais específicos têm mostrado resultados promissores em estudos experimentais (Pires et al., 2023). Esses anticorpos podem inibir a progressão da amiloidose, aliviar a patologia amilóide e melhorar a função cognitiva através de mecanismos como a modificação das respostas da glia, regulação de citocinas pró-inflamatórias, prevenção da redução de apoER2 induzida por ApoE4 e melhora da função cerebrovascular (Li et al., 2022). Em um estudo de Gratuze et al., camundongos 5XFAD-hApoE4 (5XE4) tratados com o anticorpo HAE-4 mostraram redução significativa na deposição de A β e na disseminação de tau, além de não apresentarem micro-hemorragias e manterem a função cerebrovascular. Esses

resultados indicam que o HAE-4 pode ser eficaz na redução da patologia amiloide e tau, com benefícios adicionais para a integridade cerebrovascular (Gratuze et al., 2022). No entanto, a imunoterapia anti-ApoE enfrenta desafios como dificuldade em atravessar a barreira hematoencefálica, possíveis respostas imunológicas adversas e impacto no metabolismo lipídico, além de haver incertezas sobre sua segurança em combinação com outros tratamentos para a Doença de Alzheimer (Qu et al., 2024).

Por fim, O RNA interferente de fita dupla (siRNA) é outra terapêutica promissora baseada em oligonucleotídeos, com três terapias aprovadas pela FDA até agora, incluindo inclisiran, que tem como alvo o PCSK9 para tratar a hipercolesterolemia (Li et al., 2022; Zang et al., 2021). Avanços nas modificações químicas do siRNA têm mostrado potencial para desenvolver novas terapias para distúrbios neurológicos. Recentemente, siRNAs específicos para apoE demonstraram silenciar completamente a expressão de apoE no cérebro, sem impactar o colesterol sistêmico, e inibiram a formação de placas amiloides em camundongos transgênicos APP/PS1, sugerindo uma estratégia promissora para a terapia da DA (Li et al., 2022).

4. Conclusão

A DA é uma enfermidade complexa, cuja relevância decorre de sua alta prevalência, do impacto significativo na morbimortalidade e da progressiva perda cognitiva e funcional. Com o envelhecimento populacional acelerado, essa condição se torna um desafio global - e o Brasil não é exceção. O país enfrenta dificuldades adicionais devido às desigualdades no acesso aos cuidados de saúde, tornando essencial a implementação de estratégias integradas e direcionadas para o enfrentamento da doença.

Avanços nos estudos da fisiopatologia da DA e na identificação de biomarcadores abriram caminho para abordagens terapêuticas mais eficazes e específicas. Embora os tratamentos tradicionais, como os inibidores da acetilcolinesterase e os antagonistas do receptor NMDA, tenham um papel inicial no manejo da doença, suas limitações evidenciam a necessidade de novas alternativas. Nesse cenário, terapias emergentes, como estratégias anti-amiloide, anti-tau, anti-inflamatórias e aquelas baseadas no gene APOE, mostram-se promissoras por atuarem diretamente nos mecanismos subjacentes da doença, trazendo esperança para um futuro mais eficaz no tratamento do Alzheimer.

Referências

BLUMENFELD, J. et al. Cell type-specific roles of APOE4 in Alzheimer disease. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 25, n. 2, p. 91-110, 8 jan. 2024.

BRUCKI, S. M. D. et al. Cannabinoids in Neurology - Position paper from Scientific Departments from Brazilian Academy of Neurology. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 79, n. 4, p. 354–369, abr. 2021.

CARDOSO, A. M. S. et al. Perspectivas atuais da terapia anti-amiloide para a Doença de Alzheimer. **Revista Neurociências**, v. 30, p. 1-16, 2022.

CHEN, H. et al. Neuroinflammation of Microglial Regulation in Alzheimer's Disease: Therapeutic Approaches. **Molecules**, v. 29, n. 7, p. 1478, 2024.

- CHEN, Y.; YU, Y. Tau and neuroinflammation in Alzheimer's disease: interplay mechanisms and clinical translation. **Journal of Neuroinflammation**, v. 20, p. 165, 2023.
- DANTAS, H. L. de L. et al. Como elaborar uma revisão integrativa: sistematização do método científico. **Revista Recien - Revista Científica de Enfermagem**, v. 12, n. 37, p. 334–345, 2022.
- FREIRE, D.; SILVA, A.; BORIN, F. A fisiopatologia da doença de Alzheimer. **Revista Terra & Cultura: Cadernos de Ensino e Pesquisa**, v. 38, ed. especial, p. 237-251, 2022.
- GRATUZE, M. et al. APOE Antibody Inhibits A β -Associated Tau Seeding and Spreading in a Mouse Model. **Annals of Neurology**, v. 91, n. 6, p. 847-852, 2022.
- HUANG, L. K.; CHAO, S. P.; HU, C. J. Clinical trials of new drugs for Alzheimer disease. **Journal of Biomedical Science**, v. 27, n. 1, p. 18, 2020.
- HUO, S. et al. Effects of eszopiclone on sleep quality and cognitive function in elderly patients with Alzheimer's disease and sleep disorder: A randomized controlled trial. **Brain and Behavior**, v. 12, n. 2, e2488, 2022.
- JOODI, S. A.; IBRAHIM, W. W.; KHATTAB, M. M. Reutilização de medicamentos em modelos experimentais da doença de Alzheimer. **Inflammopharmacology**, v. 33, n. 1, p. 195–214, 2025.
- LAABOUDI, F. Z. et al. In the weeds: A comprehensive review of cannabis; its chemical complexity, biosynthesis, and healing abilities. **Toxicology Reports**, v. 13, p. 101685, 2024.
- LANFRANCO, M. F.; NG, C. A.; REBECK, G. W. ApoE Lipidation as a Therapeutic Target in Alzheimer's Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 17, p. 6336, 2020.
- LAURETTI, E.; PRATICÒ, D. Alzheimer's disease: phenotypic approaches using disease models and the targeting of tau protein. **Expert Opinion on Therapeutic Targets**, v. 24, n. 4, p. 319-330, 2020.
- LI, Y. et al. ApoE4 reduction: An emerging and promising therapeutic strategy for Alzheimer's disease. **Neurobiology of Aging**, v. 115, p. 20-28, 2022.
- LITVINCHUK, A. et al. Apolipoprotein E4 Reduction with Antisense Oligonucleotides Decreases Neurodegeneration in a Tauopathy Model. **Annals of Neurology**, v. 89, n. 5, p. 952-966, 2021.
- MERIGHI, S. et al. Microglia and Alzheimer's Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 21, p. 12990, 2022.
- MIRANDA, A. et al. Selective Secretase Targeting for Alzheimer's Disease Therapy. **Neurotherapeutics**, v. 1, p. 1-17, 2021.

MOSALAM, E. M. et al. Insights mecanicistas da eficácia neuroprotetora de pontos quânticos de carbono carregados com verapamil contra neurotoxicidade induzida por LPS em ratos. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 14, p. 7790, 2024.

PAGANO, K. et al. Natural Compounds as Inhibitors of A β Peptide Aggregation: Chemical Requirements and Molecular Mechanisms. **Frontiers in Neuroscience**, v. 14, p. 619667, 2020.

PASCHALIDIS, M. et al. Trends in mortality from Alzheimer's disease in Brazil, 2000-2019. **Epidemiologia e Serviços de Saúde: Revista do Sistema Único de Saúde do Brasil**, v. 32, n. 2, e2022886, 2023.

PIRES, M.; REGO, A. C. ApoE4 and Alzheimer's Disease Pathogenesis-Mitochondrial Deregulation and Targeted Therapeutic Strategies. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 1, p. 778, 2023.

QU, L. et al. Apolipoprotein E in Alzheimer's Disease: Focus on Synaptic Function and Therapeutic Strategy. **Molecular Neurobiology**, 2024.

RAULIN, A. C. et al. ApoE in Alzheimer's disease: pathophysiology and therapeutic strategies. *Molecular Neurodegeneration*, v. 17, n. 1, p. 72, 2022.

SARMENTO, Gabriel Von Flach. Doença de Alzheimer: perfil epidemiológico e impacto econômico ao Sistema Único de Saúde, no Brasil, entre 2012 e 2021. 2023. Trabalho de conclusão de curso (graduação) – Universidade Bahiana, Salvador, 2023.

SILVA, T. M. D.; OLIVEIRA, M. E. P. de L.; GAMA, F. O. da; ROSA IOP, R. da; SILVA, F. C. da. Internação hospitalar de idosos por Doença de Alzheimer no Brasil, e custo associado: estudo ecológico. **Saúde e Pesquisa**, v. 16, n. 2, p. 1–13, 2023. Disponível em:

SOEDA, Y.; TAKASHIMA, A. New insights into drug discovery targeting tau protein. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, v. 13, 2020.

STELLA, F. et al. Medical cannabinoids for treatment of neuropsychiatric symptoms in dementia: a systematic review. **Trends in Psychiatry and Psychotherapy**, v. 43, n. 4, p. 243–255, 2021.

SUN, Y. Y.; WANG, Z.; HUANG, H. C. Roles of ApoE4 on the Pathogenesis in Alzheimer's Disease and the Potential Therapeutic Approaches. **Cellular and Molecular Neurobiology**, v. 43, n. 7, p. 3115–3136, 2023.

TAKATA, K.; GINHOUX, F.; SHIMOHAMA, S. Roles of microglia in Alzheimer's disease and impact of new findings on microglial heterogeneity as a target for therapeutic intervention. **Biochemical Pharmacology**, v. 192, 114754, 2021.

TAKATA, K. et al. Nicotinic Acetylcholine Receptors and Microglia as Therapeutic and Imaging Targets in Alzheimer's Disease. **Molecules**, v. 27, n. 9, p. 2780, 2022.

THAKUR, S. et al. Neuroinflammation in Alzheimer's Disease: Current Progress in Molecular Signaling and Therapeutics. **Inflammation**, v. 46, n. 1, p. 1–17, 2023.

TOLAR, M.; ABUSHAKRA, S. Aducanumab, gantenerumab, BAN2401, and ALZ-801—the first wave of amyloid-targeting drugs for Alzheimer's disease with potential for near-term approval. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 12, p. 95, 2020.

VANDEVREDE, L.; BOXER, A. L.; POLYDORO, M. Targeting tau: Clinical trials and novel therapeutic approaches. **Neuroscience Letters**, v. 731, p. 134919, 2020.

VAZ, M.; SILVESTRE, S. Alzheimer's disease: Recent treatment strategies. **European Journal of Pharmacology**, v. 887, p. 173554, 2020.

WANG, L. X. et al. Revolucionando a doença de Alzheimer precoce e o diagnóstico de comprometimento cognitivo leve: uma meta-análise de aprendizagem profunda por ressonância magnética. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 82, n. 8, p. 1–10, 2024.

YU, T. W.; LANE, H. Y.; LIN, C. H. Novel Therapeutic Approaches for Alzheimer's Disease: An Updated Review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 15, p. 8208, 2021.

ZHANG, M. M. et al. The growth of siRNA-based therapeutics: Updated clinical studies. **Biochemical Pharmacology**, v. 189, p. 114432, 2021.

ZHANG, Y. et al. Tauopatias: novas perspectivas e desafios. **Molecular Neurodegeneration**, v. 17, n. 28, 2022.

ZHAO, Y. et al. Anti-oxidative stress and cognitive improvement of a semi-synthetic isoorientin-based GSK-3 β inhibitor in rat pheochromocytoma cell PC12 and scopolamine-induced AD model mice via AKT/GSK-3 β /Nrf2 pathway. **Experimental Neurology**, v. 380, p. 114881, 2024.