TRABALHO COMPLETO
FULL PAPER
XXVIII SEPE
Simpósio de Ensino, Pesquisa e Extensão
Teaching, Research and Extension Symposium
ISSN: 2316-9745
24 A 26 DE SETEMBRO DE 2024
SEPTEMBER 24th to 26th, 2024
UFN
https://doi.org/10.48195/sepe2024.28435

COMPARATIVO DE MOLÉCULAS UTILIZADAS NA MITIGAÇÃO DA DOENÇA DE ALZHEI,ER

Eduarda Dezanet Trindade[1]; Mirkos Ortiz Martins[2]

RESUMO

Este artigo de revisão aborda a doença de Alzheimer, destacando os tratamentos atualmente disponíveis, tanto químicos quanto fitoterápicos, e explora como a nanomedicina pode oferecer novas perspectivas terapêuticas. A doença de Alzheimer, caracterizada pela degeneração progressiva das funções cognitivas, continua a ser um desafio significativo para a medicina moderna, com opções terapêuticas limitadas em termos de eficácia e efeitos colaterais. Os tratamentos químicos, como os inibidores da colinesterase e antagonistas do receptor NMDA, e os fitoterápicos, incluindo extratos de plantas, apresentam benefícios, mas não conseguem interromper a progressão da doença. A nanomedicina surge como uma abordagem inovadora, com o potencial de melhorar a entrega de fármacos e aumentar a eficácia dos tratamentos existentes. A revisão conclui que, embora promissora, a aplicação de nanomateriais no tratamento do Alzheimer requer mais estudos para validar sua segurança e eficácia em contextos clínicos.

Palavras-chave: Demência, Fitoterapia, Nanotecnologia, Peptídeo beta-amiloide

ABSTRACT

This review article addresses Alzheimer's disease, highlighting the currently available treatments, both chemical and phytotherapeutic, and explores how nanomedicine can offer new therapeutic perspectives. Alzheimer's disease, characterized by the progressive degeneration of cognitive functions, remains a significant challenge for modern medicine, with therapeutic options limited in terms of efficacy and side effects. Chemical treatments, such as cholinesterase inhibitors and NMDA receptor antagonists, and phytotherapeutic options, including plant extracts, provide benefits but fail to halt the progression of the disease. Nanomedicine emerges as an innovative approach, with the potential to improve drug delivery and enhance the efficacy of existing treatments. The review concludes that, while promising, the application of nanomaterials in the treatment of Alzheimer's requires further studies to validate their safety and efficacy in clinical settings.

Keywords: Dementia, Phytotherapy, Nanotechnology, Amyloid beta-Peptides

Eixo Temático: Atenção Integral e Promoção à Saúde (AIPS)

[1] Autor/Apresentador - PPGNANO – Universidade Franciscana eduarda.dezanet@ufn.edu.br.
[2] Demais Autores - PPGNANO – Universidade Franciscana mirkos@ufn.edu.br

1. INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é uma das principais causas de demência, afetando milhões de pessoas em todo o mundo. À medida que a população mundial envelhece, a prevalência do Alzheimer aumenta, tornando-se um desafio de saúde pública global (KUMARI *et al.*, 2023; SELKOE, 2001). Atualmente, os tratamentos para a doença de Alzheimer são limitados e focados principalmente no alívio dos sintomas (LI *et al.*, 2022). No entanto, esses medicamentos não alteram o curso da doença e oferecem benefícios limitados, o que impulsiona a busca por terapias mais eficazes e inovadoras (RAHMAN *et al.*, 2023; VAN DYCK *et al.*, 2023).

Nos últimos anos, a nanotecnologia emergiu como uma abordagem promissora no desenvolvimento de novos tratamentos para o Alzheimer. A capacidade dos nanomateriais de atravessar a barreira hematoencefálica e atingir áreas específicas do cérebro os torna ideais para a entrega direcionada de fármacos (SINGH *et al.*, 2023a; SVADLAKOVA *et al.*, 2022). Além disso, nanopartículas podem ser projetadas para liberar medicamentos de forma controlada, aumentando a eficácia terapêutica e reduzindo os efeitos colaterais. Pesquisas recentes têm explorado o uso de nanopartículas para transportar agentes terapêuticos que visam as proteínas β-amiloide e tau, com o objetivo de reduzir ou prevenir a formação de placas e emaranhados (NAGHIB, HOSEINPOUR, ZARSHAD, 2022).

A integração da nanotecnologia nos tratamentos atuais para a doença de Alzheimer oferece uma nova perspectiva para o manejo dessa condição devastadora. Ao combinar avanços na compreensão da patogênese do Alzheimer com tecnologias inovadoras de entrega de fármacos, há potencial para o desenvolvimento de terapias mais eficazes que não apenas aliviem os sintomas, mas também retardem ou interrompam a progressão da doença. Essas abordagens podem transformar o paradigma do tratamento da doença de Alzheimer, oferecendo esperança para pacientes e suas famílias. O objetivo deste estudo é estudar as moléculas utilizadas atualmente no tratamento da doença de Alzheimer e como a nanotecnologia poderia auxiliar neste processo.

2. METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura narrativa sobre os medicamentos utilizados no tratamento da doença de Alzheimer, tanto químicos quanto fitoterápicos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Farmacoterapia tradicional

Os primeiros fármacos aprovados, em 1990, foram os inibidores de colinesterase, como donezepila, galantamina e rivastigmina, que atuam sobre as enzimas que destroem a acetilcolina, aumentando a concentração desse neurotransmissor, estabilizando os sintomas de demência (Tabela 1) (BIRKS & EVANS, 2015; PALEACU *et al.*, 2002; WILKINSON & MURRAY, 2001). No início do século XXI, o uso da memantina foi aprovada, um antagonista de NDMA (N-metil-D-aspartato), que tem como alvo o glutamato que permite a entrada excessiva de cálcio nas células neurais, provocando danos, mas a memantina bloqueia a ação do glutamato, uma vez que se liga aos receptores celulares (Tabela 1) (REISBERG *et al.*, 2003).

No ano de 2021, foram aprovados pelo FDA (Food and Drug Administration) os medicamentos aducanumab e lecanemab, que são anticorpos monoclonais humano modificadores da doença (Tabela 1). Estes medicamentos são os primeiros medicamentos direcionados a fisiopatologia da doença, pois o seu alvo é a proteína β-amiloide, reduzindo as placas agregadas (RAHMAN *et al*, 2023; VAN DYCK *et al*, 2023). Porém, alguns efeitos colaterais foram relatados em estudos clínicos desde as suas aprovações, sendo eles cefaleia, confusão, convulsões, edema cerebral, entre outros (BEHL *et al*, 2022; VAN DYCK *et al*, 2023).

Tabela 1 - Agentes farmacêuticos utilizados para o tratamento da Doença de Alzheimer.

Medicamento	Classe	Mecanismo de Ação
Donepezila (PALEACU *et al*, 2002)	Inibidor da acetilcolinesterase	Aumenta os níveis de acetilcolina no cérebro
Galantamina WILKINSON & MURRAY, 2001)	Inibidor da acetilcolinesterase	Aumenta os níveis de acetilcolina no cérebro

Rivastigmina (BIRKS & EVANS, 2015)	Inibidor da acetilcolinesterase	Aumenta os níveis de acetilcolina no cérebro
Memantina (REISBERG *et al*., 2003)	Antagonista do NMDA	Regula a atividade do neurotransmissor glutamato
Aducanumab (RAHMAN *et al*, 2023)	Anticorpo monoclonal anti-amiloide	Remoção da placa de β-amiloide
Lecanemab (VAN DYCK *et al*, 2023)	Anticorpo monoclonal anti-amiloide	Remoção da placa de β-amiloide

Fonte: Elaboração própria (2024).

3.2 Farmacoterapia alternativa

Além dos medicamentos aprovados atualmente para o tratamento da doença de Alzheimer, várias novas abordagens terapêuticas estão sendo pesquisadas e desenvolvidas. Essas opções emergentes incluem o uso de antioxidantes, anti-inflamatórios e outras moléculas promissoras (LI *et al*, 2016). O uso de antioxidantes e anti-inflamatórios fitoterápicos no tratamento da Doença de Alzheimer (DA) tem ganhado destaque na literatura científica devido ao seu potencial terapêutico e perfil de segurança.

Na tabela 2 é apresentado os principais fitoterápicos que são utilizados no tratamento do DA. A curcumina, extraída do açafrão-da-terra (*Curcuma longa*), é conhecida por suas propriedades antioxidantes potentes, capazes de neutralizar os radicais livres e reduzir o estresse oxidativo, um fator crítico na patogênese da DA (SMALL *et al*, 2018). A apigenina, presente na camomila (*Matricaria chamomilla*), além de suas propriedades antioxidantes, também possui efeitos anti-inflamatórios significativos, modulando a neuroinflamação associada à progressão da DA (LI *et al*, 2016). O resveratrol, encontrado em uvas e vinho tinto, por sua vez, atua na ativação das sirtuínas, proteínas que desempenham um papel crucial na regulação da inflamação e no aumento da longevidade celular (TURNER *et al*, 2015). Outro fitoterápico promissor é o ginkgo biloba, cujos extratos têm sido estudados por sua capacidade de melhorar a circulação cerebral e proteger contra o declínio cognitivo (WEINMANN *et al*, 2010). Os ácidos graxos ômega-3, presentes em peixes gordurosos e suplementos de óleo de peixe, também têm mostrado potencial na

modulação das funções cerebrais e na redução da inflamação (FREUND-LEVI *et al*, 2006). A melatonina, um hormônio regulador do sono, está sendo explorada não apenas por suas propriedades antioxidantes, mas também por sua capacidade de regular o ritmo circadiano, que pode estar desregulado em pacientes com DA (CHEN *et al*, 2021).

A ação dessas moléculas no tratamento da DA é mediada por mecanismos que envolvem a inibição da agregação do peptídeo β-amiloide e a tauopatias, além da modulação da inflamação crônica no cérebro. A curcumina tem demonstrado a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e interferir diretamente na formação de placas amiloides, enquanto a apigenina pode inibir a fosforilação anormal da proteína tau, um processo essencial na formação dos emaranhados neurofibrilares (LI *et al*, 2016; SMALL *et al*, 2018). Adicionalmente, o resveratrol contribui para a redução da neuroinflamação através da inibição de mediadores inflamatórios como as citocinas (TURNER *et al*, 2015). Estes compostos não apenas mitigam os danos causados pelo estresse oxidativo e inflamação, mas também promovem a sobrevivência neuronal e melhoram a função cognitiva, demonstrando um potencial terapêutico significativo.

Tabela 2 - Medicamentos fitoterápicos utilizados para o tratamento da Doença de Alzheimer

Molécula	**Classe**	**Mecanismo de Ação**
Curcumina (SMALL *et al*, 2018)	Composto presente no açafrão	Propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes proteger neurônios
Apigenina (LI *et al*, 2016)	Flavonoide presente na camomila	Neuroprotetor e inibe agregações β-amiloides
Resveratrol (TURNER *et al*, 2015)	Composto presente no vinho tinto	Propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias que proteger neurônios

Ginkgo biloba (WEINMANN *et al*, 2010)	Extrato de planta	Aumenta o fluxo sanguíneo cerebral e melhora a função cognitiva
Ômega-3 (FREUND *et al*, 2006)	Ácido graxo	Propriedades anti-inflamatórias que podem proteger as células cerebrais
Melatonina (CHEN *et al*, 2021)	Hormônio	Regula o sono e pode proteger as células cerebrais

Fonte: Elaboração própria (2024)

3.3 A nanociência e nanotecnologia

A nanomedicina é uma área que aplica a nanotecnologia à medicina e representa um dos maiores avanços no setor da saúde nas últimas décadas. Esta abordagem inovadora permite a manipulação da matéria a nível molecular e atômico, permite desenvolver sistemas de liberação controlada de medicamentos, melhorando a eficiência do tratamento, aumenta a precisão do tratamento, reduz a frequência de dosagem e pode reduzir os efeitos secundários (LI *et al*, 2022; NGANGOM *et al*, 2022). A redução no tamanho das partículas traz um aumento direto na área superficial do material, que pode ser convertido em aumento na energia do nanomaterial e leva a alterações nas propriedades de muitos elementos, tais como aumento da reatividade química e capacidade de atuar como catalisadores, alterações nos pontos de fusão e combustão, afinidade por moléculas ou grupos químicos e estabilidade química (SAXENA & VARMA, 2024).

Existem diferentes tipos de nanomateriais utilizados no tratamento de alterações fisiológicas do corpo humano, como à base de carbono e lipossomas. As nanoestruturas de carbono como grafeno, fulerenos, nanopontos de carbono e nanotubos de carbono exibem diversas propriedades físicas e químicas, tornando-as ideais para várias aplicações na medicina, setores ambientais e sistemas biológicos (NGANGOM *et al*, 2022; NAGHIB, HOSEINPOUR, ZARSHAD, 2022; SINGH *et al*, 2023b). Esses nanomateriais têm se mostrado promissores na entrega de

medicamentos, imagens médicas, engenharia de tecidos, terapia do câncer e biodetector devido à sua biocompatibilidade e propriedades únicas (SAFIYE & ABDULLAYEVA, 2021, KARACA *et al*. 2021). Apesar de seu potencial, os desafios permanecem, particularmente em relação à toxicidade das nanoestruturas de carbono em animais e humanos que levam a respostas pró/anti-inflamatórias ou à interrupção da atividade imunológica, destacando a importância de compreender seu potencial imunotóxico (KHARLAMOVA & KRAMBERGER, 2023; SVADLAKOVA *et al*., 2022). No estudo de Li e colaboradores (2022), é destacado os avanços no uso de nanomateriais como transportadores inovadores de medicamentos para o tratamento da doença de Alzheimer, oferecendo novas perspectivas na entrega direcionada e na eficácia terapêutica e assim abrindo novas possibilidades de estudos a fim de utilizar esse método de tratamento.

Os lipossomas são estruturas esféricas compostas por uma ou mais camadas lipídicas que encapsulam um compartimento aquoso central. Essas estruturas foram descobertas na década de 1960 e têm sido amplamente estudadas e utilizadas em diversas áreas, especialmente na indústria farmacêutica e cosmética (ALLEN & CULLIS, 2013; SILVA, 2012). Como possuem alta biocompatibilidade por sua composição semelhante à das membranas celulares, são ótimas alternativas para veículos de entrega de substâncias biologicamente ativas, já que podem aumentar a biodisponibilidade de medicamentos (AKBARZADEH *et al*., 2013; ALLEN & CULLIS, 2013). Além disso, os lipossomas protegem os compostos encapsulados da degradação enzimática e do metabolismo precoce, prolongando a ação dos medicamentos (SILVA, 2012). O estudo de Martínez, Hernández e Morales (2022) explora a aplicação de nanopartículas no tratamento da doença de Alzheimer, enfocando como esses nanomateriais podem interagir com os processos fisiopatológicos da doença para melhorar a entrega de terapias, sendo assim uma ótima alternativa para pesquisas de novos tratamentos na área.

4. CONCLUSÃO

Atualmente o principal tratamento de DA é por meio de inibidores de acetilcolinesterase, porém o grande desafio no desenvolvimento de novos medicamentos é permear a barreira hematoencefálica (BBB). A combinação de diferentes moléculas fitoterápicas pode potencializar os efeitos benéficos no

tratamento da DA, aproveitando as sinergias entre seus diversos mecanismos de ação. Conclui-se que, esta pesquisa buscou ampliar os conhecimentos sobre os fármacos atuais para essa doença neurodegenerativa. Embora os medicamentos atualmente utilizados no tratamento da doença de Alzheimer, tanto os de origem química quanto os fitoterápicos, ofereçam benefícios terapêuticos significativos, suas limitações em termos de eficácia e efeitos colaterais ainda representam desafios consideráveis. A aplicação de nanomateriais emerge como uma abordagem promissora para superar essas limitações, permitindo uma entrega mais precisa e eficaz dos compostos ativos. No entanto, é crucial que mais estudos sejam realizados para entender plenamente as interações entre nanomateriais e os mecanismos fisiopatológicos da doença, bem como para garantir a segurança e a viabilidade clínica dessas novas estratégias terapêuticas e é essencial que essas combinações sejam cuidadosamente estudadas para determinar segurança e eficácia, evitando possíveis interações adversas e garantindo o máximo benefício terapêutico para os pacientes com DA.

REFERÊNCIAS

AKBARZADEH, A. *et al*. Liposome: classification, preparation, and applications. **Nanoscale Research Letters**, v. 8, n. 1, p. 1-9, 2013.

ALLEN, T.; CULLIS, P. Liposomal drug delivery systems: from concept to clinical applications. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 65, n. 1, p. 36-48, 2013.

BEHL, T. *et al*. “Aducanumab” making a comeback in Alzheimer’s disease: An old wine in a new bottle. **Biomedicine Pharmacotherapy**, v. 148, p. 112746, 2022.

BIRKS, J.; EVANS, J. Rivastigmine for Alzheimer's disease. **Cochrane Database of systematic reviews**, n. 4, 2015.

CHEN, C. *et al*. Melatonin ameliorates cognitive deficits through improving mitophagy in a mouse model of Alzheimer’s disease. **Journal of Pineal Research**, v. 71, n. 4, e12774, 2021.

FREUND-LEVI, Y. *et al*. ω-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegAD study: a randomized double-blind trial. **Archives of Neurology**, v. 63, n. 10, p. 1402–1408, 2006.

NAGHIB, S.; HOSEINPOUR, S. and ZARSHAD, S. Carbon Nanostructures in Localized Controlled Drug Delivery Systems (LCDDSs). **Bentham Science Publisher,** p. 20–45, 2022.

KARACA, B. *et al*. Carbon-based nanostructures and nanomaterials. **Nanoscale Processing**. Elsevier, p. 103–130, 2021.

KHARLAMOVA, M.; KRAMBERGER, C. Cytotoxicity of carbon nanotubes, graphene, fullerenes, and dots. **Nanomaterials**, v. 13, n. 9, 2023.

KUMARI, S. *et al*. Futuristic aspect of nanocarriers on targeted delivery for dementia. **Nanomedicine-Based Approaches for the Treatment of Dementia.** Academic Press. p. 265-294, 2023.

LI, L. *et al*. Research progress of nanocarriers for the treatment of Alzheimer's disease. **Current Pharmaceutical Design**, 2022.

LI, R. *et al*. Apigenin ameliorates chronic mild stress-induced depressive behavior by inhibiting interleukin-1β production and NLRP3 inflammasome activation in the rat brain. **Behavioural Brain Research**, v. 296, p. 318–325, 2016.

LYUBCHENKO, Y. Amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: does it work under physiological conditions? **Precision Nanomedicine**, v. 6, n. 2, 2023.

MARTÍNEZ, N.; HERNÁNDEZ, J.; MORALES, J. Nanoparticles for the potential treatment of Alzheimer's disease: A physiopathological approach. **Nanotechnology Reviews**, v. 12, n. 1, p. 20220548, 2023.

NGANGOM, L. *et al*. The Impact of Carbon-Based Nanomaterials in Biological Systems. **Novel Applications of Carbon-Based Nanomaterials**, p. 373-393, 2022.

PALEACU, D. *et al*. Donepezil for the treatment of behavioral symptoms in patients with Alzheimer's disease. **Clinical Neuropharmacology**. v. 25, n. 6, p. 313-317, 2002

RAHMAN, A. *et al*. Aducanumab for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review. **Psychogeriatrics**, v. 23, n. 3, p. 512–522, 2023

REISBERG, B. *et al*. Memantine in Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 14, p. 1333–1341, 2003.

SAFIYEV, E. S.; ABDULLAYEVA, M. Nanotechnologies and carbon nanoparticles. **World Science**, v. 1, n. 5(66), 2021.

SAXENA, P.; VARMA, J. Nanomedicine and Drug Delivery. **Advances in Bioinformatics and Biomedical Engineering Book Series**. p. 34-49, 2024.

SELKOE, D. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. **Physiological Reviews**, 2001.

SILVA, F. Lipossomas: estrutura, produção e aplicações. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 22, n. 5, p. 980-987, 2012.

SINGH, D. *et al*. Posterity of nanoscience as lipid nanosystems for Alzheimer's disease regression. **Materials Today Bio**, v. 21, p. 100701, 2023.

SINGH, J. *et al*. Carbon nanostructures as therapeutic cargoes: Recent developments and challenges. **C**, v. 9, n. 1, 2023.

SMALL, G. *et al*. Memory and brain amyloid and tau effects of a bioavailable form of curcumin in non-demented adults: a double-blind, placebo-controlled 18-month trial. **The American Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 26, n. 3, p. 266–277, 2018.

SVADLAKOVA, T. *et al*. Immunotoxicity of carbon-based nanomaterials, starring phagocytes. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 16, 2022.

TURNER, R. *et al*. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of resveratrol for Alzheimer disease. **Neurology**, v. 85, n. 16, p. 1383–1391, 2015

VAN DYCK, C. *et al*. Lecanemab in early Alzheimer's disease. **New England Journal of Medicine**, v. 388, n. 1, p. 9–21, 2023.

WEINMANN, S. *et al*. Effects of ginkgo biloba in dementia: systematic review and meta-analysis. **BMC Geriatrics**, v. 10, p. 1–12, 2010.

WILKINSON, D; MURRAY, J. Galantamine: a randomized, double-blind, dose comparison in patients with Alzheimer's disease. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 16, n. 9, p. 852–857, 2001.