

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Curso de Biomedicina

Isabelle Caceres Nascimento
Rafaela Cordeiro da Silva

**OLIGOMANATO DE SÓDIO REMODELADOR DA MICROBIOTA INTESTINAL E O
TRATAMENTO DO ALZHEIMER: SOLUÇÃO OU *FAKENEWS*?**

São Paulo

2022

**Isabelle Caceres Nascimento
Rafaela Cordeiro da Silva**

**OLIGOMANATO DE SÓDIO REMODELADOR DA MICROBIOTA INTESTINAL E O
TRATAMENTO DO ALZHEIMER: SOLUÇÃO OU *FAKENEWS*?**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Profa. Dra. Dyana Alves Henriques, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

**São Paulo
2022**

FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha catalográfica elaborada pelas Bibliotecas São Camilo

Nascimento, Isabelle Caceres

Oligomanato de sódio remodelador da microbiota intestinal e o tratamento do Alzheimer: solução ou Fakenews? / Isabelle Caceres

Nascimento, Rafaela Cordeiro da Silva. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2022.

42 p.

Orientação de Dyana Alves Henriques.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2022.

1. Disbiose 2. Doença de Alzheimer 3. Microbioma gastrointestinal 4. Peptídeos beta-Amiloides 5. Tauopatias I. Silva, Rafaela Cordeiro da II. Henriques, Dyana Alves III. Centro Universitário São Camilo IV. Título

CDD: 616.8983

**Isabelle Caceres Nascimento
Rafaela Cordeiro da Silva**

**OLIGOMANATO DE SÓDIO REMODELADOR DA MICROBIOTA INTESTINAL E O
TRATAMENTO DO ALZHEIMER: SOLUÇÃO OU *FAKENEWS*?**

São Paulo, __ de Outubro de 2022.

ASSINATURA ORIENTADORA

ASSINATURA BANCA INTERNA

**SÃO PAULO
2022**

RESUMO

Introdução: A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa caracterizada pela perda progressiva da capacidade cognitiva, intelectual e de memória, podendo haver alterações comportamentais variadas e sintomas neuropsiquiátricos. Apesar da etiologia não ser bem definida, sabe-se que a falta de atividade física associada a má alimentação pode levar ao estabelecimento da doença em diferentes níveis de gravidade. Há evidências de que a interação entre microrganismos e o eixo intestino-cérebro através da disbiose, proteína Tau e beta amiloide podem ser gatilhos para o desenvolvimento da doença de Alzheimer. Além do dano neuronal induzir a produção de peptídeo β -amiloide, que inicialmente aparece como mecanismo de defesa, esta acaba por levar à ou agir como cofator para a disfunção sináptica progressiva, perda neuronal e finalmente a doença de Alzheimer como consequência. Pesquisadores desenvolveram então o Aducanumab, um medicamento que foi aprovado e comercializado para tratar tanto a microbiota intestinal quanto o cérebro, cessando a disbiose e degradando as placas formadas de proteína beta-amiloide, no entanto, sem bases sólidas éticas para a sua comercialização. **Objetivos:** A possibilidade da doença de Alzheimer ter relação com a microbiota intestinal foi ignorada por muito tempo, porém, recentemente, pesquisadores vêm reunindo evidências para provar a participação dos agentes infecciosos presentes na microbiota que acabam auxiliando o desenvolvimento da doença, além disso, pode ser o motivo pelo qual as terapias convencionais não são efetivas. Portanto, a proposta desta revisão bibliográfica foi reunir informações atuais sobre como a disbiose pode desencadear o desenvolvimento da doença de Alzheimer na forma esporádica para que, com um bom diagnóstico inicial, seja possível conduzir ao tratamento mais adequado, além de incentivar o desenvolvimento de novos medicamentos que levem à melhoria da qualidade de vida do paciente. **Métodos:** Foi realizado um levantamento bibliográfico em bases de dados e bibliotecas científicas, como Pubmed, Scielo, entre outras bases de dados sintetizando, analisando e discutindo as informações sobre a microbiota relacionada à patogênese da doença de Alzheimer e a ação do Aducanumab, no período entre 2002 e 2022, focando em estruturas de agentes infecciosos presentes na doença e o desenvolvimento do medicamento associado às avaliações da sua liberação. **Resultados:** A partir dos artigos analisados, foram coletadas informações sobre fatores que desencadeiam a disbiose associados à doença de Alzheimer, e participantes do sistema imunológico que auxiliam tanto na progressão da doença quanto na ação do medicamento. O acompanhamento do desenvolvimento e comercialização do Aducanumab também foi abordado devido ao fato de que haja investigações sendo feitas para determinar ou não ações fora da lei na pesquisa, entretanto, ainda não foram divulgados todos os dados relevantes além do 4º estudo para comprovação. **Conclusão:** O reconhecimento de que há uma contribuição de microrganismos da microbiota intestinal no desenvolvimento da doença de Alzheimer permitirá que novos estudos sejam realizados com a finalidade de compreender os mecanismos pelos quais esses agentes podem agravar a doença, além de propor tratamentos válidos e éticos, tanto já existentes quanto os que forem ser associados aos novos em desenvolvimento, com objetivo de diminuir esse possível fator agravante da doença.

Palavras-chave: Beta amiloide. Proteína Tau. Aducanumab.

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease characterized by progressive loss of cognitive, intellectual and memory capacity, and there may be various behavioral changes and neuropsychiatric symptoms. Although the etiology is not well defined, it is known that physical non-education associated with eating can lead to the establishment of the disease at different levels of severity. There is evidence that the interaction between microorganisms and the gut-brain axis through dysbiosis, Tau protein and amyloid beta may be triggers for the development of Alzheimer's disease. In addition to neuronal damage inducing the production of β -amyloid peptide, which initially appears as a defense mechanism, this eventually leads to or acts as a cofactor for progressive synaptic dysfunction, neuronal loss and finally Alzheimer's disease as a consequence. Researchers then developed Aducanumab, which affects both the intestinal microbiota and the brain, stopping the dysbiosis and degrading the plaques formed from beta-amyloid protein, however, without solid ethical grounds for its commercialization. Objectives: The possibility of Alzheimer's disease being related to the intestinal microbiota was ignored for a long time, however, recently, researchers have been gathering evidence to prove the participation of infectious agents present in the microbiota that end up aiding the development of the disease, moreover, it may be the reason why conventional therapies are not effective. Therefore, the purpose of this literature review was to gather current information on how dysbiosis can trigger the development of Alzheimer's disease in the sporadic form so that, with a good initial diagnosis, it is possible to lead to the most appropriate treatment, in addition to encouraging the development of new drugs that lead to improved quality of life for the patient. Methods: A bibliographic survey was conducted in databases and scientific libraries, such as Pubmed, Scielo, among other databases synthesizing, analyzing and discussing the information about the microbiota related to the pathogenesis of Alzheimer's disease and the action of Aducanumab, in the period between 2002 and 2022, focusing on structures of infectious agents present in the disease and the development of the drug associated with evaluations of its release. Results: From the articles reviewed, information was gathered on dysbiosis triggering factors associated with Alzheimer's disease, and immune system participants that aid in both disease progression and drug action. The monitoring of the development and marketing of Aducanumab was also addressed due to the fact that there are investigations being done to determine whether or not outlawed actions in the research, however, all relevant data beyond the 4th study has not yet been released for substantiation. Conclusion: The recognition that there is a contribution of microorganisms from the gut microbiota in the development of Alzheimer's disease will allow further studies to be conducted in order to understand the mechanisms by which these agents can aggravate the disease, as well as to propose valid and ethical treatments, both existing and those to be associated with the new ones under development, in order to decrease this possible aggravating factor of the disease.

Keywords: Amyloid beta. Tau Protein. Aducanumab.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	8
2 OBJETIVOS.....	10
2.1 Objetivos Gerais.....	10
2.2 Objetivos Específicos.....	10
3 METODOLOGIA.....	11
4 DESENVOLVIMENTO.....	12
4.1 Microbiota Intestinal.....	12
4.1.1 Microbiota x Sistema Imunológico.....	12
4.1.2 Disbiose x Inflamação.....	13
5 Doença de Alzheimer.....	15
5.1 Epidemiologia.....	15
5.1.1 Alterações neuropatológicas.....	17
5.1.2 Proteína Tau.....	18
5.1.3 Proteína Beta Amiloide.....	20
5.1.4 Manifestações Clínicas.....	24
5.1.5 Diagnóstico.....	25
5.1.6 Fatores de Risco.....	26
6 Oligomanato de Sódio.....	27
6.1 Estudos da China.....	27
6.1.1 Oligomanato x Microbiota.....	29
6.1.2 Oligomanato x Beta Amiloide.....	30
6.1.3 Oligomanato = Aducanumab.....	33
6.1.4 Aducanumab vs FDA.....	33
7 CONCLUSÃO.....	36
REFERÊNCIAS.....	38

1. INTRODUÇÃO

O corpo humano possui trilhões de células somáticas, e, em sua maior parte, há prevalência de microrganismos colonizando diversas áreas, sendo o trato gastrointestinal (TGI) o principal local colonizado. O conjunto de bactérias, fungos, vírus, protozoários e arqueobactérias é denominado microbiota intestinal (ROGERS, 2011). Segundo Samuelson et al. (2015), os microrganismos que compõem a microbiota intestinal auxiliam na manutenção de células importantes, como o linfócito T CD4+, promovendo sua expansão e melhorando a imunidade de mucosas. Deste modo, a microbiota auxilia na formação do sistema imune do hospedeiro.

O desequilíbrio na microbiota intestinal, condição conhecida como disbiose, pode influenciar diretamente na permeabilidade da barreira intestinal alterando as vias de comunicação do eixo intestino-cérebro, um sistema neuro-humoral que gera informações entre o intestino e o cérebro, e o seu mal funcionamento está correlacionado com patologias neuronais do sistema nervoso central, como a doença de Alzheimer (DA) (MARTINEZ, 2020).

As características principais do Alzheimer são as placas beta amiloides (A β) e emaranhados neuro fibrilares (NFTs). A beta-amilóide é quimicamente "pegajosa" e se junta aos poucos formando placas de 40 a 42 aminoácidos (A β 40 e A β 42), e estes pequenos agrupamentos podem bloquear a sinalização entre as células nas sinapses, assim como podem ativar as células do sistema imunológico que causam inflamações e fagocitam células deficientes. As consequências desses processos patológicos incluem: neuro degeneração com perda sináptica, havendo então falta de conexão entre um neurônio e outro, e a perda ou morte neuronal, levando à atrofia cerebral. (SERENIKI; VITAL, 2008).

Recentemente, evidências de um estudo sugeriram a associação entre a disbiose intestinal e sua influência no Alzheimer, ainda que o papel da microbiota na patogênese da doença permaneça obscuro. Utilizando modelos de camundongos com o Alzheimer, foi percebido que durante sua progressão, a alteração da composição da microbiota intestinal leva ao acúmulo periférico de fenilalanina e isoleucina, estimulando a diferenciação e proliferação de células auxiliares T pró-inflamatórias,

que infiltradas no cérebro estão associadas à ativação da microglia contribuindo para a neuro inflamação associada à DA (MARIZZONI, 2020).

Devido à microbiota ser o único fator comum na população que pode desencadear o Alzheimer, um estudo foi feito a fim de descobrir um tratamento para a doença. Assim, foi desenvolvido o oligomanato de sódio (GV-971), um derivado de algas, composto por uma mistura de ácidos lineares oligossacarídeos. Depois da administração oral, a maior parte do oligomanato de sódio ingerido é retido no intestino, onde, sugestivamente, remodela a microbiota intestinal suprimindo a disbiose, e assim, inibe a diferenciação de células T pró-inflamatórias que interferem diretamente na neuroinflamação, além de ultrapassar a barreira hematoencefálica fagocitando as placas beta-amiloide revertendo o comprometimento da cognição, sendo promissor para iniciar o tratamento da DA (HUANG; WANG; XIE, 2019).

Recentemente, em junho de 2021, o oligomanato foi aprovado e já comercializado com o nome comercial de Aduhelm™ (EUA), indicado como sugestivo para iniciar tratamentos para o Alzheimer. Porém, isto fez com que muitos especialistas das doenças neurológicas se posicionassem em revolta com o FDA, incluindo abdições de cargos em forma de protesto contra a decisão, pois é apontada como tomada de maneira precipitada e sem bases de dados suficientes para ser comercializado. Os profissionais aguardam um novo desfecho para o caso que está sendo investigado e avaliado em um 4º estudo, que deve durar até 2030 (GARATTONI, 2021).

0. OBJETIVOS

2.1 Gerais

O presente trabalho tem como objetivo conhecer o efeito da disbiose no eixo microbiota-intestino-cérebro e seu impacto na patologia de Alzheimer.

2.2 Específicos

Entender o processo de desenvolvimento da doença de Alzheimer, abordando as principais causas conhecidas para o seu desenvolvimento, além de correlacionar a microbiota saudável com a microbiota de um indivíduo propício à doença. Apresentar uma opção terapêutica utilizando o GV-971: Oligomanato de Sódio (Aducanumab/Aduhelm™), demonstrando suas principais vias de atuação no tratamento da Doença de Alzheimer. Discutir os prós e contras gerados a respeito da liberação comercial do produto.

0. MATERIAIS E MÉTODOS

Esse estudo foi caracterizado por uma pesquisa de revisão bibliográfica narrativa, realizada por meio de rastreamento de livros e artigos científicos, nacionais e estrangeiros, publicados em revistas indexadas nos últimos 20 anos, a partir do ano 2002.

A busca bibliográfica foi realizada eletronicamente, a partir das bases de dados PubMed, Scielo, Medline e Google Acadêmico, buscando artigos científicos. Também foi feita a busca de livros específicos sobre o tema de interesse na biblioteca do Centro Universitário São Camilo. O período da busca foi de Janeiro a Agosto de 2022.

4. DESENVOLVIMENTO

4.1 MICROBIOTA INTESTINAL

Microbiota se refere ao conjunto de microrganismos que colonizam um determinado local. A maior parte dos pesquisadores considera a microbiota intestinal se iniciando principalmente no nascimento de acordo com o tipo de parto, e o microbioma, que são os genes expressos pelos microrganismos no meio, é semelhante aos microrganismos que compõem a vagina materna devido ao nascimento de parto normal. O parto por cesariana resulta em uma sementeira da microbiota intestinal muito diferente da do parto vaginal, onde a cesárea engloba microrganismos presentes na pele e na sala de parto, tendo uma menor colonização de microrganismos entéricos importantes para o desenvolvimento do corpo humano como um todo (LONG, SMITH et. al, 2019).

As bactérias entéricas apresentam funções favoráveis ao hospedeiro como as antibacterianas, imunomodulação e metabólicos nutricionais (WALL et al., 2009). As principais bactérias que compõem a microbiota entérica são as benéficas e/ou probióticas e as nocivas. Como exemplo de probióticas, temos as bifidobacterias e lactobacilos. Sabe-se que as bifidobacterias são predominantes em uma microbiota intestinal saudável, tendo como uma das funções a expulsão de bactérias putrefativas, ou seja, as que hidrolisam proteínas, em sua maior parte necessárias para o organismo, sendo estas causadoras de problemas intestinais e indisposições gástricas (SAAD, 2006; SANTOS; VARAVALHO, 2011).

Probióticos são descritos como microrganismos vivos que, ao serem administrados em quantidades adequadas, oferecem vantagens para a saúde do hospedeiro, tendo ações diferentes dependendo da cepa. Entre seus efeitos, destacam-se a normalização da microbiota, proteção contra invasores patogênicos, auxílio nos reestabelecimentos pós antibióticos e estimulação do sistema imunológico (WALL et al., 2009; SANTOS; VARAVALHO, 2011).

4.1.1 MICROBIOTA x SISTEMA IMUNOLÓGICO

Boa parte da função do sistema imunológico visa controlar nossa relação com a microbiota, sendo assim, o maior número de células imunes no corpo reside em locais colonizados por comensais, como a pele ou o trato GI. A ação dominante de

uma microbiota saudável sobre o sistema imunológico procura reforçar a imunidade de barreira e, portanto, sua própria contenção.

Segundo Samuelson et al. (2015), os microrganismos comensais levam a expansão de células T CD4+ e, conseqüentemente, resposta Th1, Th2 e Th17, sendo estes imprescindíveis para o combate a infecções e lesões teciduais. Observa-se então que os microrganismos que compõem a microbiota intestinal estimulam o sistema imunológico do hospedeiro, favorecendo a colonização, tendo ambas as partes o benefício desta inter-relação. Um exemplo disso é a mucosa intestinal sendo a porta de entrada de inúmeros microrganismos patogênicos, mas os antígenos provenientes da microbiota intestinal estimulam o desenvolvimento dos órgãos linfóides associados às mucosas (GALT - participantes da resposta imunitária), mostrando uma modulação do estado de homeostasia no hospedeiro, visto que a microbiota intestinal é capaz de impedir a colonização do TGI por outros microrganismos potencialmente patogênicos, estimulando então a resposta imunológica em nível de mucosa (ZEUTHEN et al., 2010).

Os microrganismos comensais estão restritos ao lúmen intestinal em sua maior parte, no entanto, uma pequena porcentagem pode penetrar para o interior da camada da mucosa e colonizá-lo, tendo assim uma barreira fortalecida. Isso explica a associação entre estes microrganismos com a resposta do sistema imunológico, sendo estes a imunidade de mucosa, e esta função pode ser complementada pela IgA secretora que faz parte da primeira linha de defesa contra os patógenos (VAISHNAVA et al. 2011; HILL et al., 2010).

4.1.2 DISBIOSE x INFLAMAÇÃO

A microbiota, em geral, pode ser modificada por diversos fatores, como: estilo de vida, ingestão de medicamentos, relações com o meio ambiente, idade, gravidez e dieta. Quando ocorre uma desordem na microbiota intestinal com predomínio de bactérias nocivas sobre as benéficas, tem-se um quadro chamado disbiose, provocando assim um desequilíbrio no organismo, e além da idade, tem como principais causas o uso de antibióticos e anti-inflamatórios, excesso de laxantes, exposição a algumas toxinas, como metais pesados, consumo de alimentos industrializados e processados em grande quantidade, carne vermelha, gordura

animal, e baixo consumo de alimentos crus, como legumes, frutas e grãos integrais (SANTOS; RICCI, 2016).

Este desequilíbrio gera diversos efeitos, dentre eles a destruição da mucosa intestinal, acarretando em uma redução da absorção de nutrientes e o aumento de espessura da mucosa intestinal. Fora isso, a disbiose intestinal leva a secreção de lipopolissacarídeos (LPS) e proteínas amiloides, produzidos por cepas como *E. coli*, presente na microbiota intestinal, que altera a permeabilidade gastrointestinal estimulando a produção de citocinas pró-inflamatórias, também reduzindo a concentração do anti inflamatório IL-10, tendo por exemplo como consequência direta para o cérebro, a alta produção de EROs (Espécies Reativas de Oxigênio), desempenhando um papel fundamental em doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer (BOAS, 2017).

Um estudo de Moira Marizzonia et al. (2020) feito com pessoas de 50 a 85 anos, com desempenho cognitivo de normal à demência, mostra como os níveis elevados de LPS, proteínas amiloides, ácidos graxos de cadeia curta, inflamação crônica, dentre outros fatores causada pela disbiose, afeta a comunicação entre o intestino e SNC, comprometendo a integridade da barreira do tecido hematopoiético e levando a danos vasculares.

Portanto, a microbiota intestinal representa um grande reservatório de alguns principais mediadores da neuroinflamação, como o LPS. As gram-negativas são as principais bactérias que apresentam esta toxina em sua superfície celular, funcionando como antígenos que estimulam a resposta imune do hospedeiro, podendo afetar a permeabilidade intestinal por meio da secreção de mediadores que favorecem a translocação de LPS para circulação. A disbiose leva a produção dessas citocinas inflamatórias, como o TNF, interleucinas e fator necrótico tumoral, que são conduzidas via hematogênica chegando ao cérebro (MORAES et al., 2014). Uma disbiose crônica gera uma inflamação crônica, fazendo com que haja um aumento tanto da permeabilidade da parede do intestino, quanto da barreira hematoencefálica, facilitando a saída das citocinas e levando a uma carga inflamatória ainda maior já gerado por uma das principais causas do Alzheimer, as placas beta amiloides, reduzindo a capacidade de função normal das microglias em eliminar as placas, sendo

este um fator pontual que leva à um comprometimento extenso do Alzheimer (MARIZZONIA et al., 2020).

5. DOENÇA DE ALZHEIMER

A doença de Alzheimer (DA), é a causa mais comum de demência, e é uma enorme preocupação com a saúde ao redor do mundo devido aos seus altos custos para os governos mundiais e com enormes implicações para os indivíduos e a sociedade. A DA é reconhecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma prioridade global de saúde pública. Estimativas atuais sugerem que 44 milhões de pessoas vivem com demência em todo o mundo no momento, e a tendência é que esse número aumente cada vez mais conforme a população envelhece. Quanto ao custo anual da doença, apenas nos EUA o valor pode ultrapassar US \$600 bilhões (LANE; HARDY; SCHOTT, 2017). Além dos custos bilionários, os pacientes que apresentam a doença de Alzheimer demonstram alguns sintomas tradicionais, como perda de memória recente, repetição demasiada da mesma pergunta, baixo nível de raciocínio para interações verbais e/ou pensamentos complexos, e incapacidade de elaborar estratégias para resolver problemas, impactando não somente a sua qualidade de vida e autonomia como também a de seus familiares. Havendo uma enorme relevância nos aspectos sociais, econômicos, físicos e psicológicos, encontra-se a necessidade de falar e estudar sobre a Doença de Alzheimer (SERENIK et. al,2008).

5.1 EPIDEMIOLOGIA

A prevalência de doenças relacionadas à senescência, como coronariopatias, neoplasias, osteoporose e demências aumentam à medida em que há o envelhecimento populacional. As síndromes demenciais apresentam geralmente comportamentos degenerativos e progressivos que resultam em transtornos mentais, físicos e psicológicos (APRAHAMIAN; MARTINELLI; SANCHES YASSUDA, 2008).

A demência traz como consequência o sofrimento do paciente, já que é uma das principais causas de dependência, incapacidade e mortalidade, uma vez que além do definhamento da memória, há um prejuízo cognitivo que progride o suficiente para impactar nas atividades da vida cotidiana e no convívio social do paciente, além de gerar problemas de cunho emocional para os familiares, como ansiedade e depressão

e uma grande demanda de tempo e recursos financeiros, com cuidados paliativos (LANE; HARDY; SCHOTT, 2017).

O relatório publicado em 2014, com o título: *World Alzheimer Report 2014: Dementia and risk reduction: An analysis of protective and modifiable risk factors*, inferiu que nos próximos anos haverá um aumento considerável e esperado na prevalência do Alzheimer em países de baixa e média renda, já que a doença está associada a fatores como doenças cardiovasculares, obesidade, diabetes e hiperlipidemia, além da idade, sexo, baixa escolaridade, depressão e alterações genéticas. O mesmo relatório ainda confirmou que a DA é a maior causa de síndromes demenciais, representando o total de 50-75% dos casos.

No Brasil, a partir dos dados revelados pela Associação Brasileira de Alzheimer e pelo Ministério da Saúde, a prevalência da DA em pessoas com 60 anos ou mais é de 11,5% e cerca de 1,2 milhão de brasileiros convivem diariamente com a doença, sendo que dentre as estimativas da OMS de 44 milhões de portadores da DA, a maior parte dos pacientes ainda não foram diagnosticados e por consequência não estão recebendo o tratamento necessário.

De acordo com dados atuais da OMS, o gasto anual estimado com essa doença no mundo ultrapassa US \$800 bilhões, isso é equivalente a 1,1% do PIB mundial, e conforme a população envelhece, esse valor tende a aumentar cada vez mais.

No meio de tantos impactos financeiros que a DA resulta, o destaque vai para os gastos com cuidadores, diminuição da carga horária de trabalho assalariado devido a todos os cuidados com o doente e a internação em instituições especializadas; no Brasil, os cuidados com idosos com síndromes demenciais tendem a comprometer cerca de 66% da renda familiar, podendo chegar a 80% quando a demência se associa a outra doença crônica (VERAS et al., 2007).

O Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia recomenda que para se obter um diagnóstico fidedigno de DA no Brasil, haja a presença de pelo menos dois sintomas cognitivos ou comportamentais, que afetam no mínimo dois dos seguintes domínios: memória, funções executivas, habilidades visuais e espaciais, linguagem e personalidade ou comportamento (BLANCO TEIXEIRA et al., 2015). Após se obter o diagnóstico, a

sobrevivência depende intimamente da idade de início do aparecimento dos sintomas. Em média, no Brasil o tempo de sobrevivência varia de 8 anos quando o diagnóstico é feito por volta dos 65 anos, e de 3 anos quando o diagnóstico é feito de maneira tardia após os 90 anos.

Tabela 1: Taxa de mortalidade padronizada (por 100 mil habitantes) tendo doença de Alzheimer como causa básica e causa mencionada, na população de 60 anos e mais. Capitais do Brasil, 2000 a 2009.

Ano	Homens				Mulheres			
	Óbitos *	Taxa de mortalidade *	Óbitos **	Taxa de mortalidade **	Óbitos *	Taxa de mortalidade *	Óbitos **	Taxa de mortalidade **
2000	251	19,9	384	30,4	420	21,4	655	33,4
2001	279	20,6	490	36,3	558	27,4	896	40,0
2002	355	25,0	571	40,5	658	30,7	1.078	50,4
2003	432	29,6	698	47,7	732	32,7	1.198	53,5
2004	507	33,5	879	57,9	985	42,0	1.601	68,2
2005	597	37,2	1.038	64,3	1.183	47,4	1.988	75,8
2006	738	43,9	1.170	69,3	1.507	57,4	2.396	91,4
2007	796	45,0	1.303	73,7	1.697	61,5	2.705	98,1
2008	927	50,8	1.479	81,0	1.899	66,2	3.038	106,0
2009	1.003	52,8	1.683	88,5	2.039	67,9	3.361	112,0
Variação anual (%)	-	11,7	-	11,8	-	13,2	-	13,8
Valor de p	-	< 0,001	-	< 0,001	-	< 0,001	-	< 0,001

* Doença de Alzheimer como causa básica;

** Doença de Alzheimer como causa mencionada.

Fonte: (BLANCO TEIXEIRA et al., 2015)

Os resultados deste estudo descritivo revelaram um aumento anual significativo das taxas de mortalidade nos idosos com 60 anos ou mais, de ambos os sexos. Esse padrão foi observado em diversos países como, EUA, França, Inglaterra e País de Gales, além de países latino-americanos, como Venezuela. (BLANCO TEIXEIRA et al., 2015)

5.1.1 ALTERAÇÕES NEUROPATOLÓGICAS

Como produto da metabolização atípica da proteína precursora do amiloide (APP), estabelecem-se as placas senis que levam à formação de conjuntos do peptídeo beta-amilóide. Tais alterações estão presentes desde o início da doença em partes do lobo temporal medial, que contemplam o hipocampo e o giro para-

hipocampal, sendo estruturas fundamentais para os processos de memória e cognição.

Com a evolução da DA, o processo neurodegenerativo se difunde para o neocórtex de associação, chegando a áreas cerebrais fundamentais por outros processos cognitivos. A cascata neurodegenerativa determina a neuroinflamação e o estresse oxidativo, o que ocasiona um meio propício para a neurointoxicação otimizando a neurodegeneração. O processo de neurodegeneração é determinado também pela constante ativação da micróglia nas áreas que contemplam as placas, estabelecendo um meio ideal à inflamação e estresse oxidativo, visto que as células da micróglia condicionam a liberação de citocinas pró-inflamatórias.

Os emaranhados neurofibrilares são determinados a partir da ruína do citoesqueleto neuronal originado da hiperfosforilação da proteína Tau (MARTELLI; MARTELLI, 2014). Monteiro et al. (2011) diz que na patogênese da DA, a proteína Tau apresenta-se diferenciada pelo processo de hiperfosforilação. A evolução de hiperfosforilação desencadeia o aparecimento dos filamentos helicoidais, que são componentes de base das neurofibrilas no tecido cerebral (MONTEIRO et al., 2011).

5.1.2 PROTEÍNA TAU

A Tau se classifica na família das proteínas relacionadas aos microtúbulos (microtubule-associated proteins – MAP), e uma de suas funções primordiais é estabilizar os microtúbulos pela agregação da tubulina. Tal proteína exerce função no controle do funcionamento dos microtúbulos no decorrer do processo de maturação e crescimento de qualquer filamento, mais conhecidos como neuritos, e sua hiperfosforilação tem influência nas funções biológicas e morfológicas os neurônios (Martin, 2013).

Ademais, tal proteína atua no transporte de organelas, tais como: mitocôndrias, lisossomos ou vesículas sinápticas contendo neurotransmissores. Seu grau de fosforilação está associado com o equilíbrio entre a fosforilação por proteínas quinases e a desfosforilação por proteínas fosfatases (CEBRIÁ, 2020).

Analisando-se um cérebro adulto, as proteínas Tau podem se apresentar de duas maneiras: solúvel ou insolúvel. Se insolúvel, pode estar presente nos filamentos

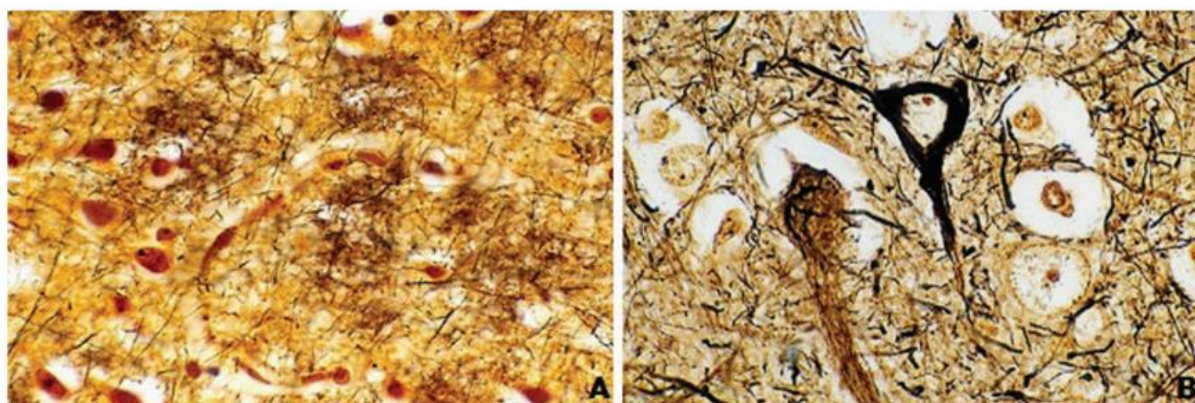
helicoidais pareados (FHP) que se apresentam de seis a oito grupos fosfato por molécula de proteína Tau (Martin, 2013).

As patologias neurodegenerativas que apresentam interação com a formação de neurofilamentos e/ou agregados de proteína Tau são designadas em quatro grupos: doença poliglutamínica, doenças com ubiquitina, taupatias e alfa-sinucleinopatias (Hou, 2019). O mal de Alzheimer se encaixa no grupo das taupatias que são descritas pelo excesso intracelular da proteína tau hiperfosforilada nos neurônios e nas células gliais, além dessas descrições serem um importante marcador biológico das taupatias (Rusek, 2019).

Devido a algum processo químico fora do normal, a Tau passa a ser hiperfosforilada, sendo altamente expressa, havendo então a queda do seu crescimento e seu acúmulo entre os neurônios adquirindo um formato de fibrila, chamados então de emaranhados neurofibrilares (Bakota, 2016).

Os fusos ou emaranhados neurofibrilares (Figura 1) são estruturas intraneuronais, compostos por filamentos pareados de característica helicoidal, contendo diversos elementos do citoesqueleto neuronal (HAMDAN, 2008; SERENIKIL et al., 2008). Esses feixes de filamentos no citoplasma dos neurônios deslocam ou circundam o núcleo celular. Nos neurônios piramidais, os filamentos formando os emaranhados neurofibrilares apresentam, frequentemente, uma forma alongada, como visto na figura abaixo.

Figura 1: Em A, placas senis difusas e adjacentes umas às outras com depósitos extracelulares de proteína B-amilóide; em B, emaranhado neurofibrilar preto escuro, ambos com coloração de prata Bielschowsky.

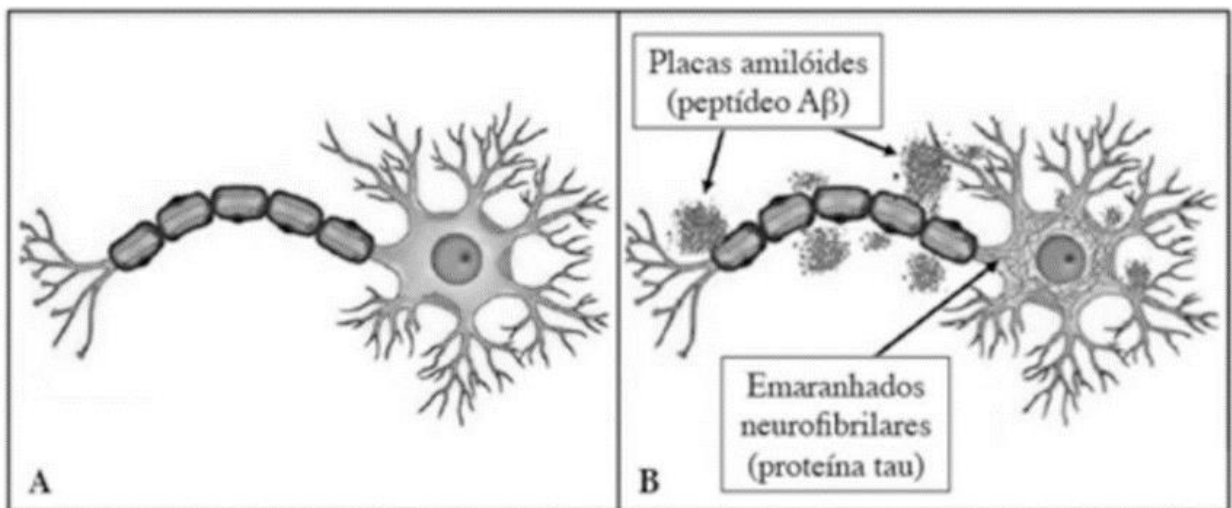


Fonte: (VCU, 2012).

No processo de hiperfosforilação, existe o decréscimo da habilidade da proteína tau em estabilizar os microtúbulos, atrapalhando dessa forma o funcionamento microtubular e em consequência o transporte intraneuronal e axonal, que são fatores indispensáveis para assegurar a homeostase neuronal (Soria, 2019). O processo de regulação da dinâmica dos microtúbulos (estabilização e desestabilização) é um ponto de total relevância para que ocorra a manutenção da morfologia e das funções celulares (Rusek, 2019).

Em pacientes acometidos com a DA, a proteína Tau não exerce sua função de forma adequada. Ela se desliga dos microtúbulos e cria formas desordenadas que geram obstruções nos mesmos, porém, a causa de tais processos ainda permanece desconhecida (Bakota, 2016). Por apresentarem tais erros, não são capazes de estabilizarem eficientemente os microtúbulos, tendo como consequência o surgimento dos estados de demência.

Figura 2: Diferenças esquemáticas entre um neurônio saudável (A) e um neurônio de um paciente com DA (B).



Fonte: Adaptado de (Rey, N.A. et al., 2016).

5.1.3 PROTEÍNA BETA AMILOIDE

Embora ainda não se tenha muitos conhecimentos sobre a APP (proteína precursora de amiloide), sabe-se que ela é antecessora da proteólise da beta-

amiloide, sendo esta um peptídeo composto por 37 a 49 aminoácidos com morfologia fibrilar amilóide e presente em maior quantidade na região onde há as sinapses neuronais.

As placas senis são depósitos de beta amiloide insolúvel, peptídeos beta-amiloides que são originados a partir da clivagem da APP (proteína precursora amiloide) por meio da enzima alfa-secretase e, em seguida, pela enzima gama-secretase, produzindo fragmentos peptídicos com possível toxicidade, visto que podem aglomerar-se e formarem placas amiloides insolúveis (Soria, 2019).

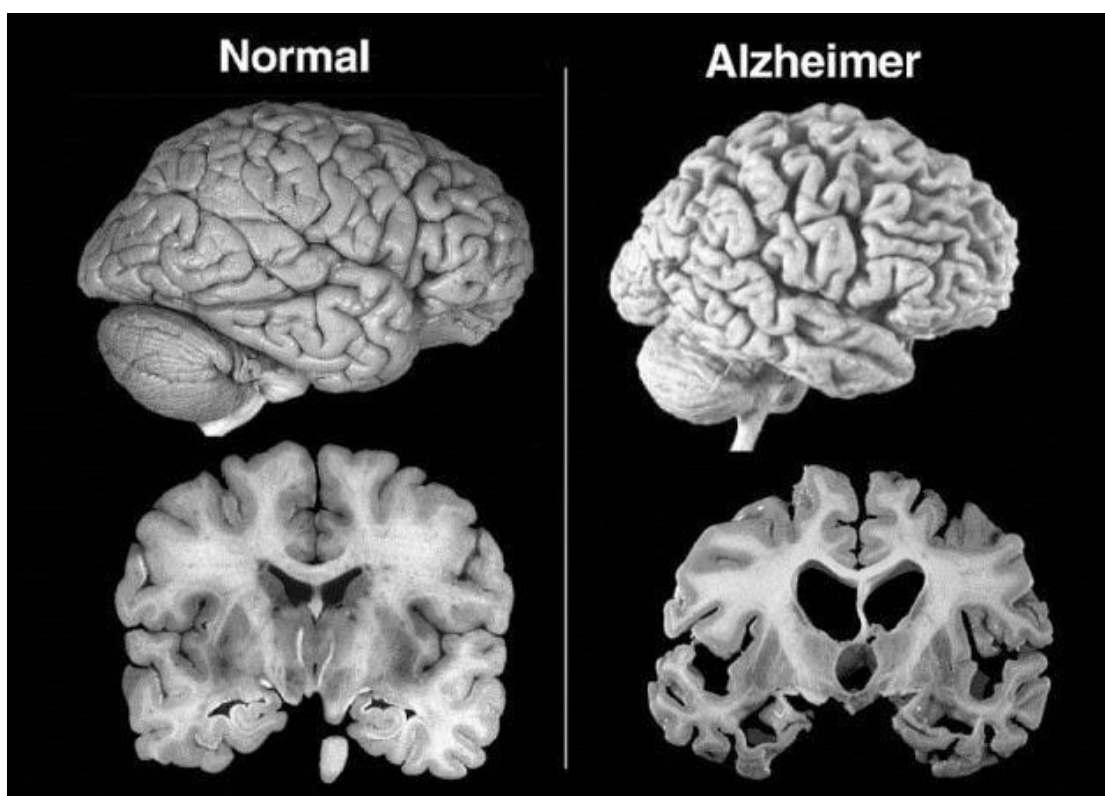
Em pacientes acometidos pela doença de Alzheimer, o beta amiloide de 40 aminoácidos é gerado em pequenas porções, enquanto o beta amiloide de 42 aminoácidos é produzido em elevada quantidade. Pensando nisso, o peptídeo beta amilóide de 42 aminoácidos induz uma neurotoxicidade, visto que seu potencial de se agregar é superior (Srivastava, 2019).

A presença de beta amiloide induz os neurônios à uma hiperfosforilação da proteína Tau, levando a um aumento e redirecionamento da proteína tau para o interior dos prolongamentos neuronais, para os dendritos e corpo celular, formando aglomerados de proteína Tau. Esta ação promove dificuldade no funcionamento ou morte do neurônio originando as doenças neurodegenerativas.

O depósito anormal de fragmentos de proteína acaba resultando em um acúmulo entre os neurônios, e essas porções das proteínas beta-amiloide possuem um aspecto pegajoso, sendo então chamadas de placas. Os pequenos grupos bloqueiam a passagem de informações entre os neurônios e podem ativar células do sistema imune, fazendo com que haja inflamação e essas células com deficiência sejam fagocitadas (Jouanne, 2017; Rodriguês, 2021).

Utilizando-se exames complementares de imagem, é possível observar borrões escurecidos, sendo estes a representação desse acúmulo extracelular, e são detectados antes mesmo dos primeiros sinais clínicos da enfermidade (Gouras, 2015).

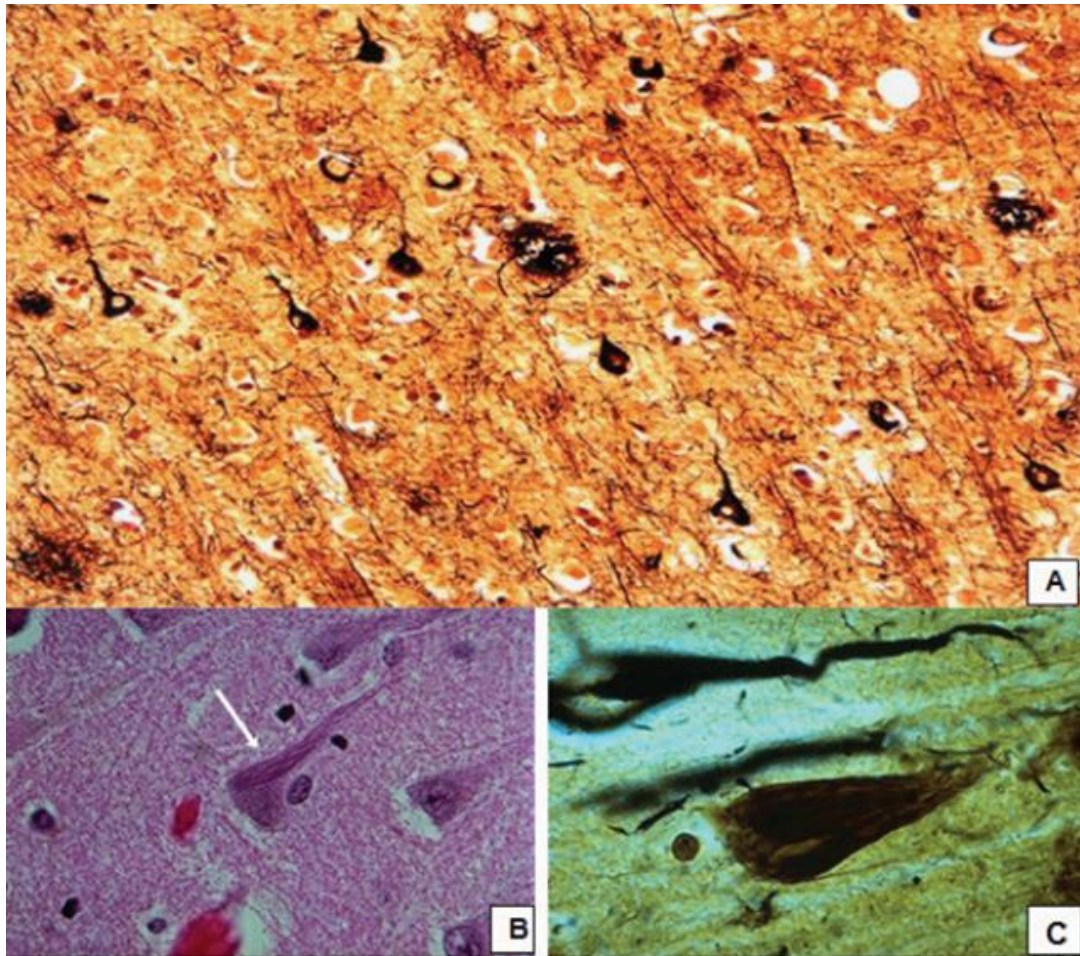
Figura 3: Comparação entre dois encéfalos. À esquerda, um encéfalo saudável, visto pela lateral e observado seu interior através de um corte coronal. À direita, um encéfalo que apresenta DA, visto pelos mesmos ângulos. É nítido a diminuição da massa encefálica e o aumento dos ventrículos devido a degeneração e a morte de neurônios.



Fonte: (FARIA, 2022)

Conforme a doença progride, o surgimento de lesões típicas aumenta. Essas lesões se manifestam através do aparecimento de placas senis que contêm depósitos extracelulares de proteína beta-amilóide e fusos ou emaranhados neurofibrilares, localizados normalmente no citoplasma perinuclear composto de proteínas tau hiperfosforilada (CHAI, 2007; COELHO et al., 2009; SERENIKIL et al. 2008).

Figura 4: Cortes histológicos dos emaranhados neurofibrilares na DA.



FONTE: (Neuro Pathology, 2012)

Em A é demonstrada a secção do córtex temporal superior mostrando abundantes emaranhados neurofibrilares. Em B, um emaranhando neurofibrilar (seta) e longos filamentos presentes no interior dos neurônios compostos de filamentos intermediários do citoesqueleto. Em C, emaranhados neurofibrilares em maior aumento visto com uma coloração de prata.

Diversos estudos têm evidenciado que a proteína Tau, responsável pela formação e manutenção de processos axonais e contatos interneuronais, encontra-se modificada pela adição anormal de ions fosfato num processo chamado de hiperfosforização, que ocasiona o aparecimento dos filamentos helicoidais, fundamento de base dos emaranhados neurofibrilares (FORLENZA, 2005; HAMDAN, 2008) causando lesões que podem ser as responsáveis pelo processo de neurodegeneração que ocorre na DA (MONTEIRO et al., 2011).

5.1.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Gómez (2016), estabelece que a doença se manifesta pelos “4As”: amnésia, agnosia (perda de funções cognitivas), apraxia (incapacidade de realizar atividades coordenadas) e afasia (perda da fala). Ademais, pode, ainda, estar associada a fatores neuropsiquiátricos como apatia, agressividade e psicose.

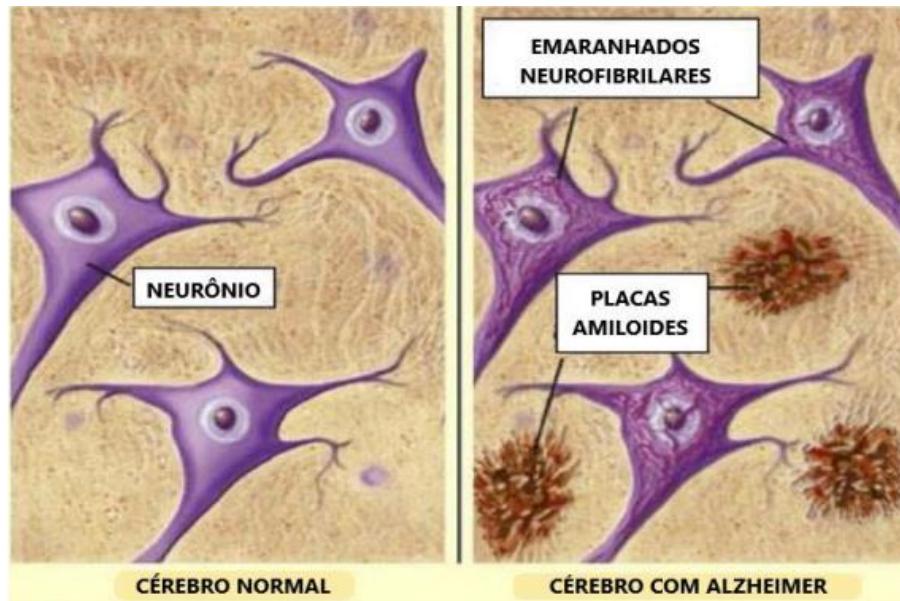
Como supramencionado, os aspectos principais da doença são a presença de emaranhados neurofibrilares intracelulares, o depósito extracelular de placas beta-amilóides no cérebro, deficiência do neurotransmissor acetilcolina (Ach), em decorrência da morte de neurônios colinérgicos em estruturas cerebrais relacionadas com memória e desenvolvimento cognitivo, como o hipocampo, lóbulo temporal e algumas áreas corticais frontais (REQUES, 2017).

Ainda é comum que pessoas com diagnóstico de Alzheimer apresentem queda de qualidade de vida e em situações rotineiras e autônomas, como dirigir veículos e localização, déficit para encontrar palavras e meios para expor ideias, pensamentos, sentimentos, irritabilidade, desconfiança injustificada, passividade, agressividade, tendência ao isolamento, entendimentos errôneos de estímulos visuais ou auditivos (SERENIK et. al, 2008).

De acordo com a Associação Brasileira de Alzheimer, a DA costuma ter evolução lenta. O quadro clínico geralmente é estabelecido em quatro estágios:

- Forma inicial: lapsos de memória, personalidade e acuidade visual e espacial;
- Forma moderada: provação para falar, executar tarefas habituais, coordenar movimentos, comportamento inquieto e falta de sono;
- Forma grave: recusa a desenvolver tarefas cotidianas, desregramento fecal e urinário, disfagia, déficit motor progressivo;
- Terminal: restrição de movimentos, perda da fala, infecções constantes, odinofagia;

Figura 5: Comparação entre um cérebro normal e com DA



Fonte: (ALONSO, 2019).

5.1.5 DIAGNÓSTICO

Como determina a Alzheimer's Disease Association, diagnosticar a doença demanda uma avaliação médica ampla, que contempla testes cognitivos, exames neurológicos, hemogramas como análises de TGO, TGP, VLDR e FA (para excluir outras possibilidades) e exames radiológicos como TC e RM cerebral.

Os biomarcadores da DA são cruciais para a análise do estado da gravidade da patologia e uma maneira que se tornou um dos mais utilizados meios de determinação diagnóstica, além da ressonância magnética, dosagem da proteína tau no líquido cefalorraquidiano (LCR) quando as análises clínicas determinam ser capaz que a baixa quantidade da tau no LCR deduza seu excesso no neocórtex e hipocampo, sendo possível proceder a proporção de seu volume nessas regiões (PASTRE, 2021).

Habitualmente, pode-se fechar um diagnóstico sobre o indivíduo se portador de demência, porém, enquadrar e determinar a forma é um assunto mais complexo, ocasionando grande margem de erro em situações de diagnóstico em Alzheimer prematuro.

A possibilidade de fechar o diagnóstico no começo da doença, no surgimento dos primeiros sintomas, possibilita que o prognóstico seja melhor, no sentido de possibilitar ao paciente os tratamentos disponíveis, participar de estudos clínicos e ainda opinar sobre os cuidados de forma a ofertar uma melhor qualidade de vida e bem-estar, podendo planejar a vida futura e colocar planos pessoais em ordem (Martelli, 2014).

5.1.6 FATORES DE RISCOS

De acordo com a Alzheimer's Association, embora não se tenha certeza da patogenia da doença de Alzheimer em todos os indivíduos, os estudos culminaram em um melhor entendimento de quais fatores apresentam um maior risco. Entre eles, o que mais se destaca é o avanço da idade.

Grande parcela das pessoas que são diagnosticadas com Alzheimer possui 65 anos de idade ou mais, e embora não seja algo comum, o Alzheimer prematuro é passível de acometer indivíduos com idade inferior a 65 anos. Estima-se que até 5% dos portadores da doença a desenvolvem precocemente, e na maior parte das vezes, o Alzheimer prematuro é diagnosticado de forma incorreta.

Pacientes que possuem histórico familiar de Alzheimer, sendo estes familiares, pais ou irmãos, possuem maior chance de desenvolver de fato a enfermidade do que alguém que não possua parente de primeiro grau acometido pela doença de Alzheimer. Profissionais relacionados à área de pesquisa ainda não encontraram o principal fator do Alzheimer nas famílias, mas têm-se que os fatores genéticos, ambientais e o estilo de vida podem estar relacionados. Identificaram inúmeras variações de genes que elevam as chances do desenvolvimento do Alzheimer e, entre eles, o gene encontrado mais “perigoso” é o APOE4.

Pode-se incluir como fatores de risco a deficiência cognitiva leve (DCL) e doenças cardiovasculares. A sintomatologia da DCL engloba mudanças na capacidade de raciocínio, porém não afetam de maneira incapacitante como no Alzheimer e outras demências de evolução progressiva. Portar DCL pode ser um fator predisponente para o desenvolvimento do Alzheimer e outras demências, porém com diferença de que esta nem sempre tem curso progressivo, podendo ser revertida ou manter-se estável.

Traumatismos cranianos moderados ou leves, que geram choques físicos na cabeça, amnésia ou perda de consciência superior a trinta minutos também podem ser considerados como fatores de risco ao desenvolvimento de Alzheimer. Cerca de metade dos traumatismos cranianos são decorrentes de acidentes automobilísticos, incluindo atletas e lutadores que se expõem a esse tipo de trauma.

Estudos passados observaram que pessoas saudáveis que não desenvolveram Alzheimer possuem uma alta quantidade de um anticorpo contra as placas beta amiloides em relação às que desenvolveram, e este anticorpo tem a propriedade de dissolver as placas beta amiloides que causam a morte dos neurônios na região cortical, onde há neurodegeneração (SEVIGNY et al., 2016). Com base nisso, foi descoberto e desenvolvido pela Ocean University of China e Instituto de Matéria Médica de Xangai da Academia Chinesa de Ciências e pela Shanghai Green Valley Pharmaceuticals, um anticorpo monoclonal humano sintético na tentativa de retardar a evolução do Alzheimer, surgindo então o Oligomanato de Sódio - GV-971.

6. OLIGOMANATO DE SÓDIO - GV-971

O Oligomanato de Sódio - GV-971 é um oligossacarídeo feito de algas derivadas do mar, uma mistura de oligossacarídeos ácidos lineares com um grau de polimerização. Ele é semelhante a um anticorpo monoclonal que age contra as placas amiloides no cérebro, sendo aplicado de maneira endovenosa a cada 4 semanas indefinidamente, até que as placas sejam eliminadas. De acordo com os estudos, o GV-971 é bem tolerado e tem um bom perfil de segurança, já que os medicamentos anteriores não possuem uma ligação tão eficaz, onde o oligomanato tem afinidade pelos amiloides em formato de oligômeros e placas fibrilares, principais formas encontradas no Alzheimer (ADUCANUMABE..., 2021).

6.1 ESTUDOS DA CHINA

No estudo de fase 1, foi observado em camundongos com Alzheimer, a disbiose intestinal levando à um acúmulo de fenilalanina e isoleucina, ambos aminoácidos essenciais pelo organismo, portanto adquiridos na dieta e importantes para a constituição das proteínas, liberação da dopamina, ganho de massa muscular dentre outros fatores, e este acúmulo estimulou o aumento das células Th1 que estão

associadas à ativação da microglia M1, que contribui para a neuroinflamação relacionada ao Alzheimer (WANG, 2019).

A fase 2 contou com um estudo duplo-cego de 255 pacientes com Alzheimer de fase leve a moderada, tendo entre 50 e 85 anos de idade, alguns apenas com o ensino fundamental e outros com educação superior ao fundamental. O tratamento com GV-971 durou 24 semanas, tendo aplicações diárias de 450, 600 e 900 mg com os reajustes de dose no decorrer dos estudos, e obteve, numericamente, resultados cognitivos melhores em comparação com aqueles que receberam o placebo (Wang et al., 2020). Porém, este estudo não utilizou os biomarcadores da doença de Alzheimer como um critério de inclusão/exclusão como o estudo de fase 3, que foi um ensaio clínico de grupos paralelos com duração de 36 semanas, onde os participantes foram submetidos primeiramente a 3 cápsulas de 150mg cada duas vezes ao dia, seja do GV-971 ou placebo (Alzheimer's Drug Discovery Foundation, 2021).

O medicamento foi desenvolvido em 2015, tendo fases de estudo laboratoriais, e nas primeiras avaliações não obteve bons resultados, o que o fez ser negado. Mas após um reajuste de dose, o grupo de pacientes começou a apresentar uma pequena melhora (em torno de 20%) em relação ao grupo placebo após 78 semanas de acompanhamento. Houve uma redução de 59 a 71% das placas amiloides em 1 ano e meio de tratamento com o medicamento, porém ele é indicado para a fase prodrômica (déficit cognitivo leve), que é ainda não demencial, sem perda em termos funcionais, e também para pacientes que já apresentam alguma disfunção na função cognitiva (KULLER; LOPEZ, 2020).

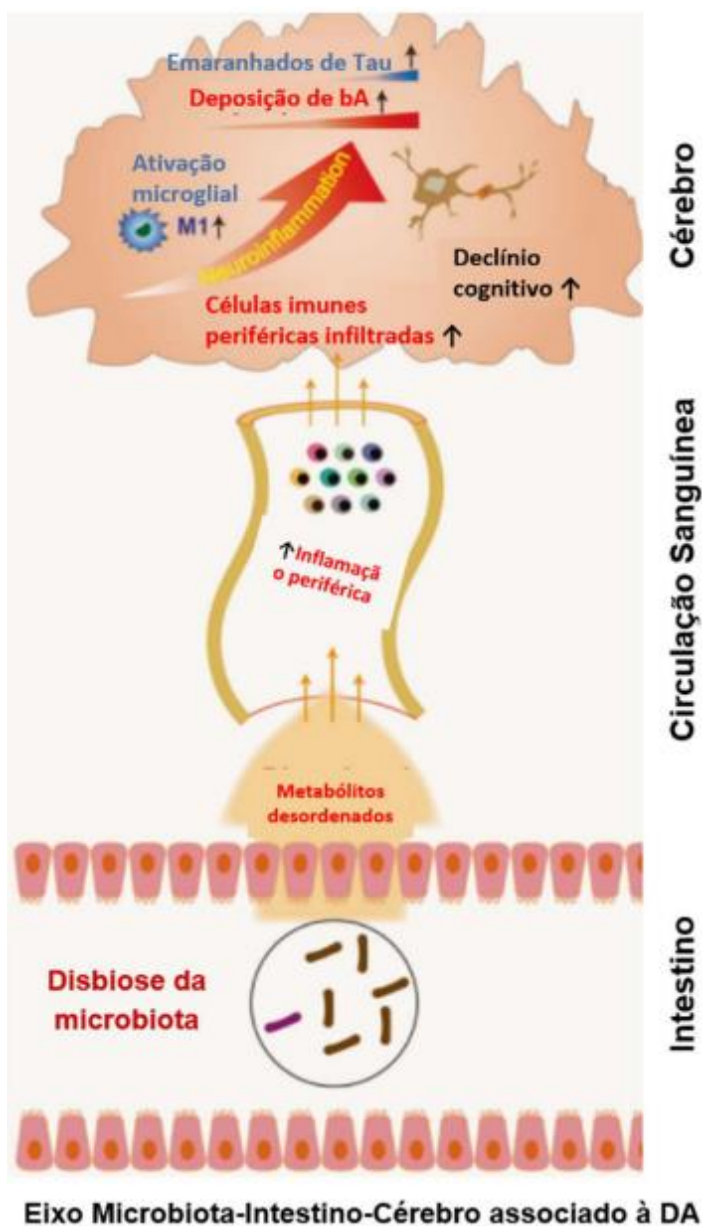
Após a administração oral, observou-se que a maior parte do GV-971 ingerido é retido no intestino, portanto, foi proposto que ele pode reconstituir a microbiota intestinal normalizando os metabólitos desordenados produzidos principalmente pelas bactérias presentes, reduzir a infiltração de células imunes no cérebro relacionadas à resposta Th1 devido a ação dos metabólitos bacterianos, e inibir a neuroinflamação no cérebro reduzindo a deposição de A β e a fosforilação da proteína tau, levando à melhoria final das funções cognitivas, conforme observado em modelos animais (XIAO et al., 2021).

6.1.1 OLIGOMANATO x MICROBIOTA

Um dos mecanismos pelos quais o GV-971 inibe a neuroinflamação é possivelmente regulando o metabolismo da fenilalanina e isoleucina, que foram os principais aminoácidos encontrados em camundongos com Alzheimer e que possuem correlações com a progressão da doença, pois achados pré-clínicos sugeriram a produção anormal desses aminoácidos pela microbiota intestinal, influenciando na resposta Th1 e gerando a infiltração de células pró-inflamatórias na barreira hematoencefálica, o que causa a neuroinflamação e estimulação da microglia M1, responsável pela resposta inflamatória (Wang et al. ., 2019). Porém o tratamento com GV-971 reduziu significativamente as concentrações de fenilalanina e isoleucina tanto nas fezes quanto no sangue, o que demonstrou uma inibição na diferenciação das células Th1 que interfere diretamente na melhoria da neuroinflamação. Sendo assim, o GV-971 propõe um efeito terapêutico direto na microbiota intestinal (Alzheimer's Drug Discovery Foundation, 2021).

A figura abaixo (Figura 6) é uma representação da produção anormal de metabólitos, que acabam por provocar uma inflamação periférica além do aumento da infiltração cerebral de células imunes, que fazem comunicação com células microgлияis M1 no cérebro, resultando assim na neuroinflamação.

Figura 6: Diagrama esquemático do eixo Microbiota-Intestino-Cérebro na progressão da DA.



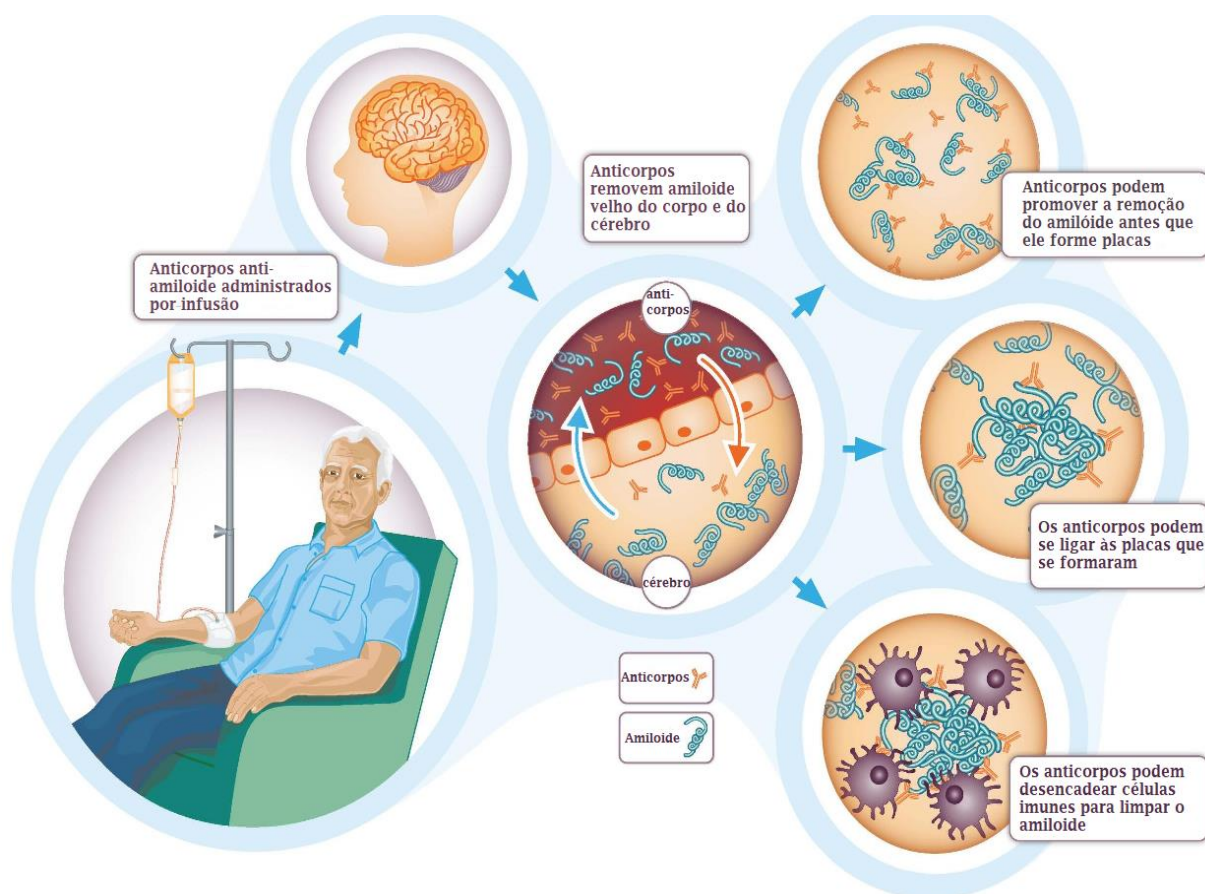
Fonte: Adaptado de (WANG et al., 2019)

6.1.2 OLIGOMANATO x BETA AMILOIDE

Sua eficácia também foi vista através de testes de PETs neurológicos, pois é importante constatar a presença dos beta amiloides no organismo devido à ação do medicamento, e uma das formas é o exame pelo líquido cefalorraquidiano (LCR), que tem conexão direta com o SNC, sendo também possível por imagens de Tomografia por emissão de pósitrons (PET PIB). O estudo não clínico mostrou que o GV-971

penetra na barreira hematoencefálica em sua forma original, e o transportador de glicose tipo 1 (GLUT1) foi identificado como um dos transportadores responsáveis pelo seu mecanismo de penetração na BHE. O GV-971 pode se ligar diretamente a múltiplas sub-regiões de A β para inibir a formação de fibrilas beta amiloide, também desestabilizando as fibrilas antes formadas em monômeros não tóxicos. Através do direcionamento ao beta amiloide, o GV-971 promoveu a fagocitose de A β mediada por microglia e reverteu o comprometimento da cognição em vários modelos da DA (WANG et al., 2019).

Figura 7: Método de ação do medicamento no cérebro removendo as placas beta amiloide.

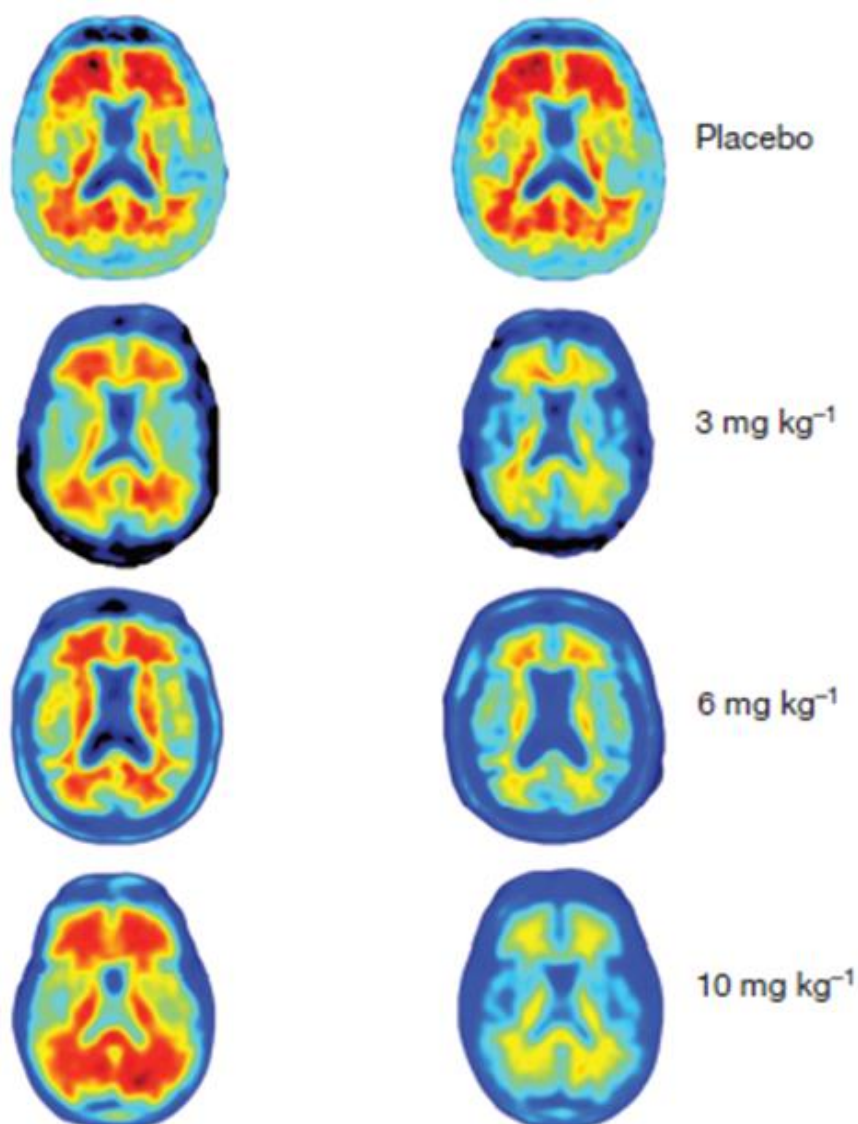


Fonte: Adaptado de (YU, 2021).

A figura abaixo mostra à esquerda o cérebro do grupo placebo, e à direita dos grupos que receberam o oligomanato, ambos tratados por 1 ano, e em vermelho a quantidade de placas beta amiloides ao decorrer das aplicações. As pessoas que receberam o medicamento possuem menor quantidade de placas em relação às que

receberam placebo de acordo com as imagens de PET, representando os resultados laboratoriais.

Figura 8: Redução das placas beta amiloides no cérebro.



Fonte: Adaptado de (SEVIGNY et.al., 2016).

Há características que podem interferir na eficácia do medicamento, como o gene APOE4 que propicia a formação de placas amiloides e o desenvolvimento do Alzheimer, onde pacientes acabaram por desenvolver AIRE – Alterações de Imagem Relacionadas ao Amiloide, como principalmente um edema cerebral, portanto, ele acaba sendo seletivo para as pessoas que farão o tratamento da doença.

6.1.3 OLIGOMANATO = ADUCANUMAB

O medicamento foi liberado no dia 07 de junho de 2021 pelo FDA nos EUA, sendo agora nomeado de Aduhelm ou Aducanumab. Apesar do resultado não ser tão grande, espera-se que a união de todas as formas terapêuticas, como os medicamentos, suplemento, atividade física e alimentação saudável entregue uma somatória de efeito terapêutico nos pacientes, contendo um retardo moderado da evolução da doença.

Aparentemente, qualquer terapêutica utilizada contra o Alzheimer funciona se for aplicada em estágios bem precoces da doença, tendo a necessidade de uma rotina de investigação e check up neurológico para que haja uma melhor prevenção. O Aducanumab está aprovado nos Estados Unidos apenas, então seu transporte para outros locais permanece restringido. Este tratamento custa em torno de 50 mil dólares por ano nos EUA, o que equivale a mais de 250 mil reais por ano. Os possíveis efeitos colaterais são baixos, como dor de cabeça, mal estar na infusão, alergias, etc., que no geral, aparentemente são toleráveis.

No entanto, foi solicitado um 4º estudo para a realização de mais testes do Aducanumab, estando ainda oculto o método desta nova avaliação, pois a droga tem tido questionamentos a respeito de sua eficácia. O artigo publicado de fase 1 já nos entrega fatores importantes a serem considerados, tendo citação de que o “estudo tem várias limitações” e que “será necessária mais exploração para entender outras ligações mecanicistas que conectam a microbiota intestinal e a neuroinflamação” (WANG, 2019). Após a aprovação da droga pelo FDA, diversos rumores foram gerados questionando a decisão e colocando a prova se a comercialização do medicamento realmente vale a pena.

6.1.4 ADUCANUMAB VS FDA

Há anos pesquisadores procuram a cura de doenças neurodegenerativas, com propostas de medicamentos terapêuticos que infelizmente não geraram bons resultados, portanto, não seguiram em frente. O FDA - Food and Drug Administration é uma agência reguladora do setor farmacêutico nos Estados Unidos, que recentemente aprovou o novo medicamento para pacientes com Alzheimer em fase leve ou moderada, denominado comercialmente como Aduhelm desenvolvido pela

Biogen, e os estudos apontam a uma redução entre 20 e 30% do declínio da doença a partir de exames de imagem e avaliações.

No entanto, a pesquisa feita pela Biogen foi inconstante desde 2015, com falhas nos resultados até obter um valor aproximado do esperado. Em 2019 os ensaios clínicos foram interrompidos novamente por não possuir evidências suficientes de que o tratamento beneficia os doentes com Alzheimer. Após uma reanálise da Biogen, foram concluídos alguns benefícios que levou finalmente a solicitação de aprovação para o FDA, mas não obtiveram respostas agradáveis. Os votos foram quase unânimes para a reprovação da droga, onde o comitê formado por 11 pessoas teve 8 votos contra a aprovação do Aducanumab, sendo que 2 estavam em dúvida e apenas um foi a favor da liberação, mas apesar de todo o esforço, o FDA decidiu abrir as portas para o Aducanumab nas indústrias, sendo que logo de início, foi aprovado para uso de todas as fases da doença, tanto leve e moderada, quanto avançada (GARATTONI, 2021).

Também houve descobertas importantes da imprensa americana, que revelou uma visita não comunicada do médico Billy Dunn, diretor do departamento de neurociência do FDA, em 2019 com um executivo da Biogen, gerando suspeitas que levou a confissão da agência e a investigação do caso, já que não é permitida a comunicação com a indústria farmacêutica sem o registro oficial das informações (GARATTONI, 2021).

A aprovação do FDA é baseada somente em dois ensaios clínicos de 18 meses (Biogen e Eisai), sendo que um mostrou em 22% dos pacientes uma desaceleração de progressão da doença, e outro não obteve diferença entre a droga e o placebo. De acordo com as autoridades, são necessários dois ensaios de fase 3 com resultados positivos para aprovar um medicamento, e para o Aducanumab houve de ambos os lados o encerramento dos ensaios depois da conclusão de que, com base nos resultados finais, a droga provavelmente não seria eficaz em retardar o declínio cognitivo da doença, apesar de ter mostrado eficácia na redução das placas amilóide no cérebro (SALLOWAY et al., 2021).

O resultado gerou polêmicas entre os especialistas, levando um professor da Universidade de Washington, Joel Perlmutter, renunciar ao cargo no comitê. Outros

protestos foram aderidos, como o pedido de demissão de três conselheiros científicos da agência, tendo a citação de um dos médicos protestantes dizendo que “provavelmente é a pior aprovação de medicamento na história dos EUA”. Mas após muitas acusações contra o FDA, a primeira alternativa assinada foi a nova indicação do medicamento apenas para casos leves, como foi recomendado desde o início (GARATTONI, 2021).

Outros cientistas e especialistas no assunto neurodegeneração e alzheimer têm entrado em discussões a respeito dessa nova terapia anti-beta amiloide, discordando da liberação da droga, considerando precoce e sem dados suficientes para causar o impacto necessário. A American Geriatric Society - Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia (SBGG) acompanha profissionais de diversas áreas que atuam no envelhecimento, e através de um documento englobando opiniões de seus especialistas se manifestou publicamente a respeito do Aducanumab, considerando “prematura a decisão do FDA” independente da continuidade do 4º estudo.

Segundo a SBGG, existe concordância que “a aprovação do Aducanumab é um marco na ciência e servirá de impulso para a continuidade das pesquisas e novas possibilidades”, porém, existem consequências que podem surgir em breve frente aos estudos. Os contras a respeito do novo tratamento acusam fatos como: os pacientes foram avaliados em nível grupal, não sendo considerado que a ordem dos fatores da doença é alterada de um indivíduo para o outro, sabendo também que o tempo do estudo (18 meses) não equivale a um tempo necessário para determinar a eficácia no tratamento da doença. Além disso, os dois ensaios clínicos liberados foram incompletos, tendo apenas 50% de conclusão, o que é insuficiente para concluir seus benefícios.

Outro fator apontado inclui que, somente a interferência nas placas beta-amiloide não é suficiente para o tratamento, visto que há permanência do grau de fosforilação e acúmulo da proteína tau, que é um dos principais causadores da progressão da doença que caminha juntamente com o acúmulo amilóide. O estudo também apresentou quase redução total nas placas beta amiloide em 1 ano, sendo dados laboratoriais, no entanto, isso não alterou o desempenho dos pacientes clinicamente em relação aos sintomas, ou seja, não houve melhora visível como memória, coordenação e outras funcionalidades, já demonstrando que as placas beta-

amiloide podem não ser os marcadores do mal desempenho cognitivo, e cada vez mais é visto que os problemas com Alzheimer podem não envolver a amiloide diretamente, já que pessoas geneticamente predispostas a acumularem amiloide podem desenvolver a doença mais cedo, mas não progredir tão rapidamente quanto alguém não predisposto (ALEXANDER et al., 2021).

Por fim, o tratamento foi proposto apenas para pacientes já diagnosticados com Alzheimer leve ou moderado, fases de difícil diagnóstico tendo em vista o alto custo dos exames necessários para comprovar a doença, como a visualização dos biomarcadores presentes no LCR, julgado como invasivo, e também os testes de imagem PET e de Ressonância Magnética, que analisam tanto a presença das placas beta-amiloide quanto fazem o acompanhamento durante todo o tratamento para investigar possíveis ARIA, o que leva a outra crítica grave, sabendo que a droga gerou edemas e micro hemorragias em 30 a 40% dos pacientes, excluindo outras alterações cerebrais vistas nos exames de imagem. Fora estes investimentos iniciais do Alzheimer, o próprio Aducanumab gera custos altíssimos, em torno de 50 mil dólares anualmente (250 mil reais) para ser aplicado por paciente, não tendo ao menos a garantia do seu próprio benefício até o momento para ser considerado uma boa alternativa (SALLOWAY et al., 2021).

7. CONCLUSÃO

A demência tem impactos físicos, psicológicos, sociais e financeiros, não só para as pessoas que vivem com a doença, mas também seus cuidadores, familiares e sociedade de modo geral. A doença de Alzheimer corresponde à maior parte dos casos de demência em todo o mundo. Atualmente, não há tratamento disponível para curar a doença de Alzheimer, sendo que os medicamentos e terapias modificadoras já desenvolvidas até o momento têm eficácia limitada, embora vários novos tratamentos estejam sendo investigados em vários estágios dos ensaios clínicos.

A partir do Oligomanato de sódio desenvolvido, muitas descobertas irão agora auxiliar na formação de novos medicamentos, tratamentos e pesquisas, obtendo assim um avanço na ciência quanto ao assunto Alzheimer. O reconhecimento da microbiota intestinal sendo um dos principais mediadores da doença de Alzheimer

pode modificar o cenário atual de dificuldade em desenvolver medicamentos eficazes sem ter conhecimento de como e pelo que a doença foi causada.

Será possível também que novos estudos sejam realizados com a finalidade de compreender os mecanismos pelos quais agentes da microbiota podem agravar a doença, além de propor preventivas já existentes para a disbiose e proteína beta amiloide, investigando outros fatores principais do Alzheimer como o emaranhado neurofibrilar, com o objetivo de diminuir esses possíveis agravantes, entregando também qualidade de vida e inclusão dos pacientes menos favorecidos ao tratamento.

REFERÊNCIAS

- ABREU AGRELA RODRIGUES, DF; OH, proteína H. Tau e doenças neurodegenerativas. **Revista Científica Multidisciplinar Latin Science**, v. 6, não. 1 p. 3355-3364, 24 de fevereiro. 2022.
- ABREU, I.D.; FLORENZA, O.V.; BARROS, H.L. Alzheimer Disease: Correlation between Memory and autonomy. *Rev. Psiqu. Clin.*, v.32, n.3, p.131-136, 2005.
- A COLONIZAÇÃO da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro*. 2016. TCC (Graduação em Biomedicina) - Centro Universitário de Brasília, [S. l.], 2015.
- CAL, HENRIQUE; Aducanumabe para Alzheimer: controvérsias do medicamento aprovado pela FDA. [S. l.], 9 jun. 2021. Disponível em: <https://pebmed.com.br/aducanumabe-para-alzheimer-controversias-do-medicamento-aprovado-pela-fda/>. Acesso em: 5 ago. 2022.
- ADUCANUMABE para Alzheimer: controvérsias do medicamento aprovado pela FDA. [S. l.], 9 jun. 2021. Disponível em: <https://pebmed.com.br/aducanumabe-para-alzheimer-controversias-do-medicamento-aprovado-pela-fda/>. Acesso em: 5 ago. 2022.
- AGNES, L.; NISHIMURA, A.L.; OLIVEIRA, J.R.M.; et al. Doenças de Alzheimer: Diferenças éticas nos genes de susceptibilidade. *Rev. Alzheimer Hoje* v.3, n.1, p.21-29, 2002.
- ALMEIDA, O.P. Biologia molecular da doença de Alzheimer: uma luz no fim do túnel? *Rev. Ass. Med. Brasil*, v.43, n.1, p.77- 81, 1997.
- ALTERAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL E PATOLOGIAS ASSOCIADAS: IMPORTÂNCIA DO USO DE PREBIÓTICOS E PROBIÓTICOS NO SEU EQUILÍBRIO. TEMAS EM SAÚDE, [s. l.], 2019.
- ALEXANDER, G. Caleb *et al.* The Problem of Aducanumab for the Treatment of Alzheimer Disease. **Annals of Internal Medicine**, [s. l.], 2021.
- A MICROBIOTA INTESTINAL E SUA RELAÇÃO COM O SISTEMA IMUNOLÓGICO. 2018. TCC (Mestrado em Biociência Aplicada à Saúde) - Universidade Federal de Alfenas, [S. l.], 2018.
- AVERSI-FERREIRA, T.A.; RODRIGUES, H.G.; PAIVA, L.R. Efeitos do envelhecimento sobre o encéfalo. *RBCEH*, v.5, n.2, p.46-64, 2008.
- ALZHEIMER e demência no Brasil. [S. l.], 2022. Disponível em: <https://www.alz.org/br/demencia-alzheimer-brasil.asp#:~:text=Diagn%C3%B3stico%20de%20Alzheimer,-N%C3%A3o%20existe%20um&text=N%C3%A3o%20existe%20uma%20forma%20simplificada,determinar%20a%20causa%20dos%20sintomas>. Acesso em: 3 ago. 2022.
- BAKOTA, L., Brandt, R. Tau Biology and Tau-Directed Therapies for Alzheimer's Disease. *Drugs*. n. 76, v. 3 págs. 301-13, 2016

BIGMAN, L.S., Levy, Y. Proteins: molecules defined by their trade-offs. *Curr Opin Struct Biol.* n. 60, págs. 50-56, 2020

CALIMAN, G.T.; OLIVEIRA, R.M.W. Novas perspectivas no tratamento da doença de Alzheimer. *Iniciação Científica CESUMAR*, v.7, n.2, p.141-146, 2005.

CHAI, C.K. The genetics of Alzheimer's disease. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Dement.*, v.22, n.1, p.37-41, 2007. CLARK, D.G.; MENDEZ, M.F.; FARAG, E.; et al. Clinicopathologic Case Report: Progressive Aphasia in a 77-Year-Old Man. *J Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, v.15, n.2, p.231-238, 2003.

COELHO, F.G.M.; SANTOS-GALDUROZ, R.F.; GOBBI, S.; et al. Atividade física sistematizada e desempenho cognitivo em idosos com demência de Alzheimer: uma revisão sistemática *Rev. Bras. Psiquiatr.* v.31, n.2, p.163-170, 2009.

CUMMINGS, J.L.; MACKELL, J.; KAUFER, D. Behavioral effects of current Alzheimer's disease treatments: a descriptive review. *Alzheimers Dement.*, v.4, p.49-60, 2008.

DINIZ, B.S.O.; FORLENZA, O.V. Uso de biomarcadores no líquido cefalorraquidiano no diagnóstico precoce da doença de Alzheimer *Rev. Psiq. Clín.*, v.34, n.3, p.144-145, 2007.

DOENÇA de Alzheimer. [S. l.], 1 fev. 2011. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/doenca-de-alzheimer-3/#:~:text=%E2%80%93%20irritabilidade%2C%20desconfian%C3%A7a%20injustificada%2C%20agressividade,entre%20e%2010%20anos>. Acesso em: 3 ago. 2022.

FORLENZA, O.V. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer *Rev. Psiq. Clín.*, v.32, n.3, p.137-148, 2005.

FRIDMAN, C. et al. Alterações genéticas na doença de Alzheimer. *Rev. Psiq. Clín.*, v.31, n.1, p.19-25, 2004

GARATTONI, Bruno. FDA decide voltar atrás – e limita uso de novo remédio contra Alzheimer. **Super Interessante**, São Paulo, 14 jul. 2021. Disponível em: <https://super.abril.com.br/coluna/bruno-garattoni/fda-decide-voltar-atras-e-limita-uso-de-novo-remedio-contra-alzheimer/>. Acesso em: 18 ago. 2022.

GOURAS, GT, Olsson TT, Hansson O. β -Amyloid peptides and amyloid plaques in Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics.* Jan n. 12, v. 1 págs.13-11, 2015 doi: 10.1007/s13311-014-0313-y.

HOU Y, Dan X, Babbar M, Wei Y, Hasselbalch SG, Croteau DL, Bohr VA. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol.* n. 15, v.10, págs. 565-581, 2019 doi: 10.1038/s41582-019-0244-7

JOUANNE, M., Rault, S., Voisin-Chiret, A.S. Tau protein aggregation in Alzheimer's disease: An attractive target for the development of novel therapeutic agents. *Eur J Med Chem.* n. 20, v. 139, págs. 153-167, 2017 doi: 10.1016/j.ejmech.2017.07.070.

KO, P.J., Dixon, S.J. Protein palmitoylation and cancer. *EMBO Rep.* n. 19, v. 10, e46666, 2018 doi: 10.15252/embr.201846666.

KULLER, Lewis H.; LOPEZ, Oscar L. ENGAGE and EMERGE: Truth and consequences?. **Alzheimer and Dementia. The Journal of Alzheimer's Association**, [S. l.], p. 692-695, 6 dez. 2020.

LAFERLA, Frank M. CALCIUM DYSHOMEOSTASIS AND INTRACELLULAR SIGNALLING IN ALZHEIMER'S DISEASE. *NATURE REVIEWS | NEUROSCIENCE*, [S. l.], p. 862-872, 1 nov. 2002.

LONG-SMITH, Caitriona et al. Microbiota-gut-brain axis: new therapeutic opportunities. *Annual review of pharmacology and toxicology*, v. 60, p. 477-502, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31506009/>. Acesso em: 27 de fev. 2022.

MAGALHÃES, L. Proteínas. *Toda Matéria*, 2020

MANCINELLI R, Carpino G, Petrunaro S, Mammola CL, Tomaipitınca L, Filippini A, Facchiano A, Ziparo E, Giampietri C. Multifaceted Roles of GSK-3 in Cancer and Autophagy-Related Diseases. *Oxid Med Cell Longev.* n. 20, v. 17 e4629495, 2017doi: 10.1155/2017/4629495.

MARIZZONI, Moira; CATTANEO, Annamaria. Short-Chain Fatty Acids and Lipopolysaccharide as Mediators Between Gut Dysbiosis and Amyloid Pathology in Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, [S. l.], p. 683-697, 10 nov. 2020. DOI 10.3233/JAD-200306. Disponível em: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad200306>. Acesso em: 11 out. 2021

MARTIN, L., Latypova, X., Wilson, C.M., Magnaudeix, A., Perrin, M.L., Yardin, C., Terro, F. Tau protein kinases: involvement in Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev.* n. 12, v. 1, págs. 289-309, 2013 doi: 10.1016/j.arr.2012.06.003

MARTINS, L.M Santos, J.R.S. Inibição do glicogênio sintase cinase 3 como Nova abordagem no controle da dor aguda e Crônica: análise dos mecanismos de ação. [Tese] Universidade Federal de Santa Catarina, 2013

MARTINEZ, Denise de Carvalho Lima. **MICROBIOTA INTESTINAL, DISBIOSE, NUTRIÇÃO E DOENÇA DE ALZHEIMER: EXISTE ALGUMA RELAÇÃO?**. 2021. TCC (Pós graduação em Neurociências) - Universidade Federal de Minas Gerais, [S. l.], 2020.

MORAES, Ana Carolina Franco de; SILVA, Isis Tande da; PITITTO, Bianca de Almeida; FERREIRA, Sandra Roberta G. Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética. *Intestinal microbiota and cardiometabolic risk: mechanisms and diet modulation*, [s. l.], 24 jan. 2014.

O painelistra consultor do FDA descreve problemas com a aprovação do aducanumabe para a doença de Alzheimer. **SBGG**, São Paulo, 18 jun. 2021. Disponível em: <https://sbgg.org.br/aducanumab-para-alzheimer/>. Acesso em: 25 jul. 2022.

PAXÃO, Ludmilla; CASTRO, Fabíola. A colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro. *Microbiota Intestinal e suas funções*, [s. l.], 3 abr. 2016.

PANCSA, R., Schad, E., Tantos, A., Tompa, P. Emergent functions of proteins in nonstoichiometric supramolecular assemblies. *Biochim Biophys Acta 11 Proteins Proteom.* n. 1867, v.10 págs. 970-979, 2019 doi: 10.1016/j.bbapap.2019.02.007

PÎRȘCOVEANU, D.F.V, Pirici, I., Tudorică, V., Bălșeanu, T.A., Albu, V.C., Bondari, S., Bumbea, A.M., Pîrșcoveanu, M. Tau protein in neurodegenerative diseases - a review. *Rom J Morphol Embryol.* n. 58, v. 4, págs.1141-1150, 2017

PASTRE, Jhonatan Willian. **Biomarcadores na doença de alzheimer: qual o seu lugar no diagnóstico?** Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. Ano. 06, Ed. 12, Vol. 01, pp. 149-159. Dezembro de 2021. ISSN: 2448-0959, Link de acesso: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/saude/biomarcadores>

PINHEIRO, Sara Isabel dos Santos. **EFEITO DO ÓXIDO NÍTRICO NA PROTEÍNA TAU: IMPLICAÇÃO NA DOENÇA DE ALZHEIMER.** 2010. Dissertação (Mestrado em Bioquímica) - UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR, [S. l.], 2010.

REY, N.A. Rachel, A. Cukierman, S.D. Falco, A.D. Doença de alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. *Revista Química Nova.* n. 39 v. 1, 2016

RODRIGUES, FILIPE MENDONÇA. **BIOMARCADORES DA DOENÇA DO ALZHEIMER: A UTILIZAÇÃO DOS BIOMARCADORES PARA O DIAGNÓSTICO DO ALZHEIMER.** 2021. TCC (Graduação em Biomedicina) - Centro Universitário Anhanguera Pitágoras Unopar De Campo Grande, [S. l.], 2021.

ROGERS, K. Human microbiome. 2011. Disponível em: <https://www.britannica.com/science/human-microbiome>. Acesso em: 16/09/2021

RUSEK, M., Pluta, R., Ułamek-Kozioł, M., Czuczwar, S.J. Ketogenic Diet in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* Aug n. 9, v. 20 e3892, 2019 doi: 10.3390/ijms20163892.

SACRAMENTO, Maria João de Souza. A Influência da Microbiota Intestinal nas Doenças Neurodegenerativas. 2020. Relatório de Estágio e Monografia (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, [S. l.], 2020.

SALLOWAY, Stephen *et al.* Amyloid-Related Imaging Abnormalities in 2 Phase 3 Studies Evaluating Aducanumab in Patients With Early Alzheimer Disease. **JAMA Neurology**, [s. l.], 22 nov. 2021.

SERENIKI, Adriana; VITAL, Maria Aparecida Barbatto Frazão. DOENÇA DE ALZHEIMER: HIPÓTESES ETIOLÓGICAS E PERSPECTIVAS DE TRATAMENTO. Aspectos fisiopatológicos e farmacológicos, [s. l.], 2008.

SEVIGNY, Jeff; CHIAO, Ping; BUSSIÈRE, Thierry; WEINREB, Paul H. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. **Nature**, [s. l.], 1 set. 2016.

SHORT-CHAIN Fatty Acids and Lipopolysaccharide as Mediators Between Gut Dysbiosis and Amyloid Pathology in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, [s. l.], 28 ago. 2020.

SODIUM Oligomannate (GV-971). [S. l.], 18 maio 2021. Disponível em: [https://www.alzdiscovery.org/uploads/cognitive_vitality_media/Sodium_Oligomannate_\(GV-971\).pdf](https://www.alzdiscovery.org/uploads/cognitive_vitality_media/Sodium_Oligomannate_(GV-971).pdf). Acesso em: 12 jul. 2022.

SODIUM oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression. *Springer Nature*, [s. l.], p. 787-803, 6 set. 2019.]

Soria Lopez JA, González HM, Léger GC. Alzheimer's disease. *Handb Clin Neurol*. n. 167, págs. 231-255, 2019 doi: 10.1016/B978-0-12-804766-8.00013-3.

Srivastava AK, Pittman JM, Zerweck J, Venkata BS, Moore PC, Sachleben JR, Meredith SC. β -Amyloid aggregation and heterogeneous nucleation. *Protein Sci*. n. 28, v. 9, págs.1567-1581, 2019 doi: 10.1002/pro.3674.

TANG, Yu; LE, Weidong. **Differential Roles of M1 and M2 Microglia in Neurodegenerative Diseases**. Springer Science and Business Media, New York, p. 1-14, 9 dez. 2021. DOI 10.1007/s12035-014-9070-5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25598354/>. Acesso em: 9 dez. 2021.

TANZI, Rudolph E.; KUMAR, Deepak Kumar Vijaya; CHOI, Se Hoon; WASHICOSKY, * Kevin J. Amyloid- β peptide protects against microbial infection in mouse and worm models of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Disease*, [s. l.], 25 maio 2016.

TEIXEIRA, Selma Maluf. **Avaliação da polarização dos macrófagos em pacientes infectados por *Helicobacter pylori* e a relação com a susceptibilidade do hospedeiro**. 2021. Doutorado (Pós Graduação em Ciências da Saúde) - Universidade Federal do Maranhão, [S. l.], 2021.

TORRES, Karen Cecília de Lima; SANTOS, Rodrigo Ribeiro dos; MAPA, Filipe Camilo; MORAES, Flávia Lanna de. Biomarcadores na doença de Alzheimer. **Artigo de Revisão**, [s. l.], 1 dez. 2012.

WANG, Xinyi; SUN, Guangqiang; FENG, Teng; ZHANG, Jing. Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression. **Cell Research**, [s. l.], 6 set. 2019.

XIAO, Shifu; CHAN, Piu; WANG, Tao; HONG, Zhen. 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. **BMC Part of Springer Nature**, [s. l.], 17 mar. 2021.

Yang K, Chen Z, Gao J, Shi W, Li L, Jiang S, Hu H, Liu Z, Xu D, Wu L. The Key Roles of GSK-3 β in Regulating Mitochondrial Activity. *Cell Physiol Biochem*. n. 44, v.4, págs.1445-1459, 2017 doi: 10.1159/000485580