

Revisão diz que DROGAS para ALZHEIMER não FUNCIONAM

Análise de dados de 17 ensaios clínicos revela que medicamentos destinados a remover as proteínas beta-amiloide do cérebro de pessoas com a doença não conseguem prevenir ou mesmo retardar a demência. Especialistas, porém, pedem cautela

» PALOMA OLIVETO

A expectativa era de que essas drogas “mudassem o jogo” no tratamento da doença de Alzheimer. O maior estudo sobre medicamentos que têm como alvo as proteínas beta-amiloide no cérebro constatou, porém, que eles não têm efeito positivo significativo, e ainda aumentam o risco de sangramento e inchaço cerebral. Com dados de 17 ensaios clínicos que incluíram 20.342 pessoas, o artigo publicado na *Cochrane Database of Systematic Reviews* concluiu que os fármacos são incapazes de prevenir ou retardar a progressão da demência. “Infelizmente, as evidências sugerem que esses medicamentos não fazem diferença significativa para os pacientes”, afirmou, em nota, o autor principal, Francesco Nordin, neurologista e epidemiologista do Instituto de Ciências Neurológicas IRCCS de Bolonha, na Itália. “Há agora um conjunto convincente de evidências convergindo para a conclusão de que não há efeito clinicamente significativo. Embora os primeiros ensaios clínicos tenham mostrado resultados estatisticamente significativos, é importante distinguir entre isso e a relevância clínica.”

Os pacientes de Alzheimer têm acúmulo de uma proteína conhecida como beta-amiloide no cérebro. Essa substância é detectável antes do início dos sintomas, mas seu papel na progressão da doença ainda não está totalmente esclarecido. Nos últimos cinco anos, sob a teoria de que removê-la poderia tratar o declínio cognitivo, foram desenvolvidos alguns fármacos com esse princípio.

Limpeza

Os defensores das drogas que fazem a limpeza da beta-amiloide afirmaram que elas seriam mais eficazes nos estágios iniciais do Alzheimer. Como hoje vários testes conseguem detectar o acúmulo da proteína — incluindo exames de sangue —, o uso dos medicamentos seria capaz de prevenir o avanço da doença, que deve afetar 139 milhões de pessoas em 2050.

Na revisão dos ensaios clínicos, além da ausência de efeitos clinicamente significativos, os autores constataram que os medicamentos anti-amiloides aumentam o risco de inchaço e sangramento no cérebro. Isso foi observado em exames

de imagem cerebral sem sintomas aparentes na maioria dos pacientes. Os efeitos a longo prazo permanecem incertos.

Para os autores, futuros ensaios clínicos com foco na remoção da beta-amiloide não devem trazer benefícios. Por isso, eles recomendam que novas pesquisas se concentrem em outros mecanismos, o que já está sendo feito em alguns laboratórios.

Devastadora

“Atendo pacientes com Alzheimer em minha clínica todas as semanas e gostaria de ter um tratamento eficaz para oferecer a eles”, comentou o autor senior Edo Richard, professor de neurologia no Centro Médico da Universidade Radboud, nos Países Baixos. “Dada a ausência de correlação entre a remoção do amiloide e o benefício clínico, precisamos explorar outras vias para ajudar a combater essa doença devastadora.”

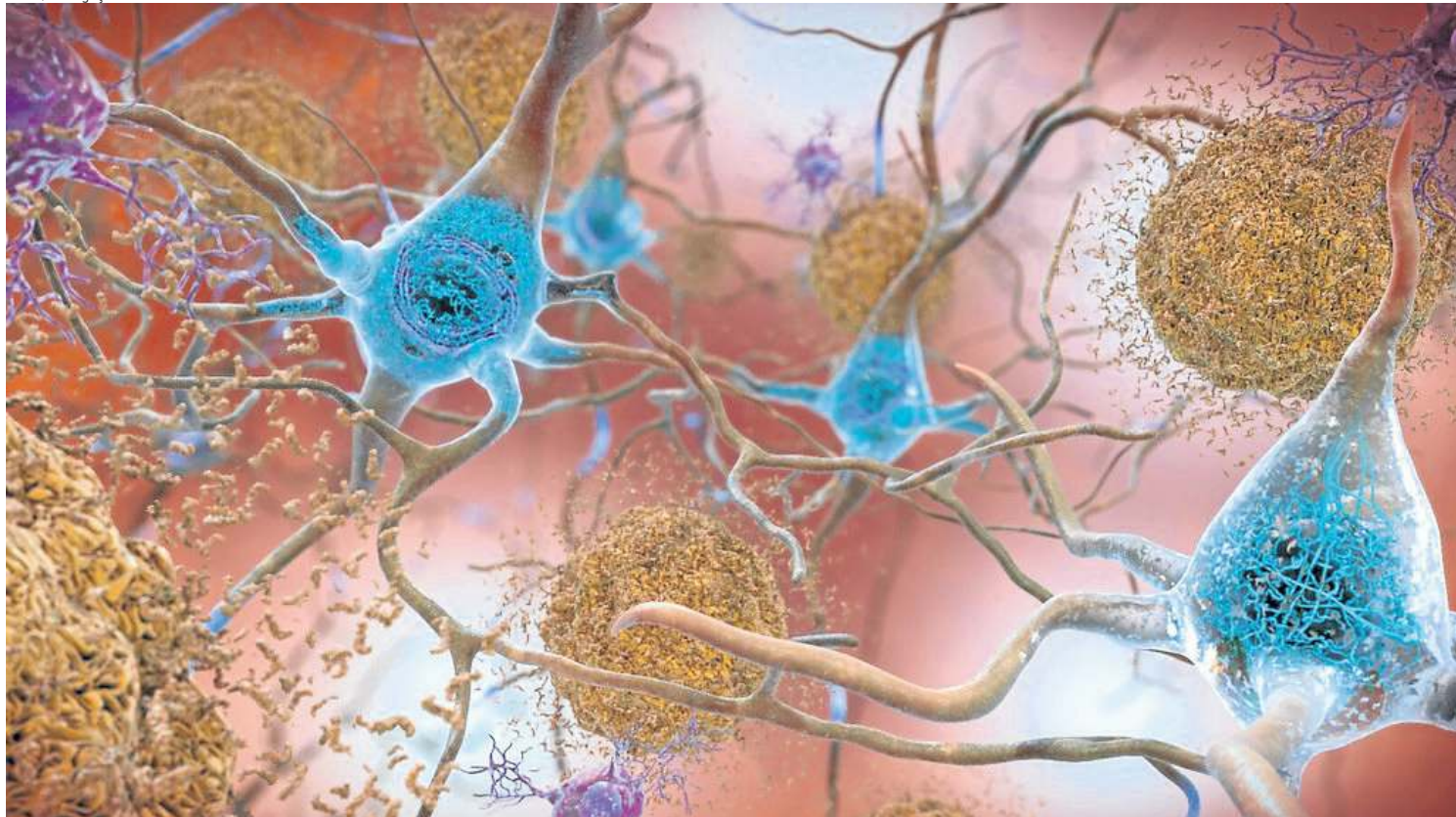
Embora reconheça a limitação dos fármacos testados — que, inclusive, têm a aprovação de agências reguladoras de saúde no Brasil, na União Europeia e nos Estados Unidos, Andrew Doig, professor de bioquímica da Universidade de Manchester, no Reino Unido, acredita que alguns pacientes podem se beneficiar da estratégia de remoção da proteína beta-amiloide.

“Ainda acho prematuro ser tão pessimista”, diz Doig, que não participou do estudo. “Direcionar o tratamento a subgrupos de pessoas com predisposição genética à doença de Alzheimer ou que apresentem biomarcadores da doença no sangue ainda pode funcionar, embora não possamos esperar um grande efeito. De qualquer forma, outras estratégias contra a doença de Alzheimer devem ser vigorosamente buscadas.”

Cautela

O neurocirurgião funcional Marcelo Valadares, especialista em doenças neurodegenerativas e pesquisador da Universidade de Campinas (Unicamp), ressalta que, apesar de os estudos que justificaram a aprovação de substâncias como o donanemab apontarem redução de 35% do declínio cognitivo em pacientes de grupos específicos, a verdadeira causa do Alzheimer é desconhecida. “É preciso cautela ao tratar o Alzheimer. Ainda não existe uma

Flickr/Divulgação



Um dos mecanismos fisiológicos da doença é o acúmulo da proteína beta-amiloide (em amarelo) no cérebro

Palavra de especialista

Implicações para a saúde pública

As implicações deste estudo são claras do ponto de vista da gestão da saúde pública. O custo anual desses tratamentos é de cerca de US\$ 29 mil (R\$ 147,9 mil). Se não houver evidências de que eles tenham um efeito clínico significativo, faz sentido continuar usando-os? Durante os processos de aprovação para esses tratamentos, a pressão de empresas e pacientes desempenhou um papel importante para trazê-los ao mercado, mas houve muitos especialistas que recomendaram contra sua aprovação. À medida que

as evidências se acumulam em relação ao seu uso, está ficando bastante claro que os benefícios são extraordinariamente limitados. E ainda não sabemos se eles são sustentados ao longo do tempo. A única questão restante é o que acontece se os pacientes forem estratificados com base na presença de certos fatores de risco genéticos. Os autores observam que os resultados não podem ser generalizados para toda a população de pacientes, uma vez que a idade média no início é de cerca de 80 anos, enquanto os grupos

estudados na revisão têm uma idade no início que varia de 69,5 a 73,9 anos. Além disso, o período de acompanhamento é relativamente curto. Os autores também identificam algumas limitações relacionadas aos estudos analisados, como o fato de que muitos deles são financiados pela indústria farmacêutica que produz esses tratamentos.

JORDI PÉREZ-TUR, pesquisador do Centro de Pesquisa Biomédica em Doenças Neurodegenerativas de Valencia, na Espanha

Instituto de Biomedicina de Valencia/Divulgação



cura ou um medicamento que impeça completamente o desenvolvimento da doença. O que observamos é que esse tipo de medicamento pode enfraquecer a progressão da doença nas fases iniciais. Portanto, em estágios mais avançados do Alzheimer, essa forma de tratamento pode não ser tão eficaz.”

Gabriel Azevedo, médico atuante em medicina regenerativa na Clínica Longevitar, em São Paulo, explica que, atualmente, outras

linhas de pesquisa, como as que investigam células-tronco, têm obtido bons resultados, embora ainda preliminares. “Os tratamentos atualmente disponíveis têm papel importante no controle de sintomas, mas não conseguem atuar de forma direta sobre os processos que sustentam a neurodegeneração.” Uma das linhas de estudo apontadas por Azevedo investiga a capacidade de regeneração dos

neurônios afetados pela doença. “Pesquisas recentes avaliam o uso de células-tronco em protocolos experimentais e controlados, com foco em modular processos inflamatórios e oferecer suporte ao ambiente neuronal”, diz o médico da Longevitar. Segundo Azevedo, em modelos animais, além da redução de placas beta-amiloide, a abordagem diminuiu a hiperfosforilação da

proteína tau — outro mecanismo fisiológico conhecido da doença. “As células-tronco podem modular a neuroinflamação, liberar fatores neuroprotetores e contribuir para um ambiente mais favorável à reorganização das vias neuronais. Não se trata de substituir neurônios perdidos de forma direta, mas de tentar interferir no terreno biológico que acelera a degeneração”, diz.

ARTEMIS II

Tripulação volta a Houston e comenta missão histórica

Menos de uma semana após voltar do ponto mais distante da Terra jamais alcançado por um ser humano, os quatro tripulantes da Artemis 2 tornaram a vestir o traje espacial usado durante a viagem. Agora em solo firme, eles relembrou momentos da expedição à órbita lunar e contaram curiosidades aos jornalistas, em uma coletiva de imprensa no Centro Espacial Johnson, em Houston, Texas. O comandante da missão, Reid Wiseman, por exemplo, contou que um detector de fumaça disparou no penúltimo dia. “Quer chamar a atenção de alguém rapidinho? Faça o alarme de incêndio da sua espaçonave disparar quando você ainda estiver a cerca de 130 mil km de casa.”

Christina Koch, a primeira mulher em uma missão ao satélite, disse que, até hoje, quando dorme tem a sensação de estar flutuando. Já Victor Glover revelou que, apesar da certeza da importância do que fez, ainda está assimilando a magnitude do feito.

Wiseman afirmou que os

últimos dias têm sido de muitos testes, especialmente de saúde, e que, por isso, ainda não teve tempo de refletir sobre a experiência. Mas admitiu que é impossível voltar do espaço da mesma forma e contou que, ao se encontrar com o capitão da Marinha no navio que resgatou a equipe após o pouso no oceano, chorou ao ver a cruz no peito do religioso. “Eu ainda tento encontrar palavras para definir o que vivemos”, complementou o canadense Jeremy Hansen.

Primeiro homem negro em uma missão além da órbita da Terra, o piloto Victor Glover contou que nunca havia pulado de paraquedas até o momento em que, 13 minutos e seis segundos depois de entrar na atmosfera, a cápsula pousou no Oceano Pacífico. “Foi intenso, e sempre que vejo o vídeo e as fotos, eu sinto o mesmo que senti na hora. É uma coisa gloriosa.”

Wiseman também destacou que a vontade de pousar na Lua foi grande. “Se tivéssemos um módulo

NASA/Divulgação



Tripulação do Artemis II: a especialista de missão Christina Koch; o especialista de missão Jeremy Hansen; o comandante Reid Wiseman; e o piloto Victor Glover

São Paulo e apoiado pelo Instituto Serrapilheira, o astrobiólogo Douglas Galante explica que a missão Artemis é muito mais complexa do que a Apollo, quando astronautas desembarcaram na Lua.

“Paradoxalmente, tecnologia mais avançada também significa mais coisas que podem dar errado e mais etapas de verificação”, diz Galante. “A Apollo aceitou riscos que hoje seriam inaceitáveis. Três astronautas morreram no incêndio do Apollo 1. A missão Apollo 13 quase terminou em tragédia. Hoje, os padrões de segurança são mais altos”, diz, explicando por que a atual tripulação passou muito perto da Lua, mas não pousou. (Paloma Oliveto)

de pouso a bordo, sei que pelo menos três dos meus colegas tentariam pousar”, disse, aos risos, enquanto olhava para os outros três astronautas. Segundo o comandante, os sucessores do quarteto na

próxima fase da missão devem se preparar para, em breve, voltar a colocar os pés na superfície do satélite. “Será extremamente desafiador do ponto de vista técnico. Mas será possível, e em breve.”

Lançada em 1º de abril, Artemis 2 percorreu 1.117.500 km. As próximas etapas preveem a alunissagem para, futuramente, partir para Marte. Professor do Instituto de Geociências da Universidade de