



ATUALIZAÇÕES E PERSPECTIVAS NA ABORDAGEM DA DOENÇA DE ALZHEIMER: REVISÃO DA LITERATURA

MARIA FERNANDA DE OLIVEIRA PINTO; EMILY MAIA NOBRE AGUIAR;
RAYANE CAMPOS ALVES; LUIS FERNANDO LABOISSIERE NASCIMENTO;
HAVINER MAURÍCIO MOREIRA MINEIRO FERREIRA

RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA), é a forma mais comum de demência, associa-se a deteriorização das capacidades cognitivas, funcionais e comportamentais. Portanto, é fundamental realizar pesquisas sobre essa doença, já que sua prevalência está aumentando globalmente. O objetivo do trabalho é: discorrer sobre as abordagens atuais da prevenção, diagnóstico e tratamento da DA. Esse estudo é uma revisão integrativa da literatura sobre as abordagens atuais de prevenção, diagnóstico e tratamento da DA. Realizou-se com base em artigos presentes nas bases de dados Pubmed e Medline. A pergunta norteadora foi feita com embasamento na estratégia PICO. Como filtro de busca, foi utilizado somente filtro do ano 2009 até 2024, gerando um intervalo de 15 anos. Conclusão: a DA manifesta diversos sintomas. A proteína Tau e a beta amiloide executam papel fundamental na patogenia da doença. Evitar os fatores de risco é o princípio da prevenção da DA. Para realizar o diagnóstico, o principal método é por análise do líquido cefalorraquidiano e a tomografia por emissão de pósitrons. Os medicamentos fornecidos atualmente não têm efeito curativo. Desse modo, espera-se que a evolução nas pesquisas de desenvolvimento de fármacos ou procedimentos, propicie a remissão dos sintomas ou cura total da doença.

Palavras-chave: Diagnóstico clínico; Prevenção primária; Tratamento

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) foi identificada pela primeira vez há mais de um século pelo psiquiatra alemão Alois Alzheimer (Lawrence *et al.*, 2017) e é reconhecida como a forma mais comum de demência entre os idosos. Suas manifestações clínicas, que incluem déficits cognitivos e neuropsiquiátricos, levam a um declínio progressivo em funções essenciais como percepção, memória, aprendizado, raciocínio e habilidades psicomotoras. Isso pode resultar em dificuldades em realizar atividades cotidianas, como se alimentar e cuidar da higiene pessoal, impactando negativamente a vida social, familiar e econômica dos afetados (Luchesinger; Gustafson, 2009).

A DA representa um desafio significativo para a saúde pública, com estimativas indicando que o número de casos globais pode ultrapassar 100 milhões até 2030 (Zhang, 2023). A prevalência da doença é maior entre mulheres, com uma taxa de mortalidade também elevada nesse grupo. Fatores como baixo nível educacional, depressão e predisposições genéticas estão associados ao seu desenvolvimento (Riedel *et al.*, 2014).

Atualmente, reconhecem-se duas formas da doença: o Alzheimer de início tardio, que ocorre em idades mais avançadas, e o de início precoce, que se manifesta antes dos 65 anos, frequentemente de natureza hereditária (Zhang, 2023). Nos estágios iniciais, conhecidos como fase leve ou pré-clínica, os sintomas incluem perda de memória e dificuldades de aprendizado, que podem ser acompanhadas por desorientação e desinteresse em atividades anteriormente

prazerosas. À medida que a doença avança, a capacidade cognitiva, motora e de linguagem se deteriora (Riedel *et al.*, 2014).

A progressão da DA está relacionada à morte neuronal e a alterações estruturais no cérebro, como o acúmulo de placas amiloides e emaranhados neurofibrilares (Zhang, 2023). O diagnóstico requer uma avaliação abrangente do histórico do paciente, testes cognitivos e exames laboratoriais para descartar outras condições (Atri, 2019). Os primeiros sinais clínicos incluem dificuldades de memória e confusão, que se agravam com o tempo, levando à perda de independência e possíveis alterações comportamentais (Lane, 2018).

Embora os sintomas de declínio cognitivo possam levar décadas para se manifestar após as alterações fisiopatológicas iniciais, a expectativa de vida após o diagnóstico é de até 8,5 anos (Hampel, 2015). A complexidade do funcionamento cerebral humano é evidenciada pelas diversas funções que cada região desempenha, e na DA, as comunicações neuronais são severamente afetadas, resultando em atrofia cerebral. Mecanismos fisiopatológicos incluem a formação de placas senis e emaranhados neurofibrilares, além da morte neuronal (Wang, Mandelkow, 2017).

Curiosamente, pacientes com DA apresentam menor incidência de certos tipos de câncer, possivelmente devido à ação da proteína beta-amiloide, que pode inibir o crescimento de células tumorais e possui propriedades antimicrobianas (Zhang, 2023).

O objetivo geral é: discorrer sobre as abordagens atuais da prevenção, diagnóstico e tratamento da DA.

2 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo é composto de uma revisão integrativa de literatura que se sustenta na busca de pesquisas publicadas em plataformas de pesquisas científicas, sendo elas: PubMed e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline). Somando as bases de dados, foram encontrados um total de 4183 artigos, sendo 236 no Pubmed e 3.947 no Medline. Porém, utilizando os critérios de inclusão e exclusão, 16 artigos ficaram na seleção final e foram úteis para este trabalho.

A revisão integrativa é uma metodologia de pesquisa investigativa minuciosa com grande destaque na atualidade com objetivo de facilitar o acesso às informações por todos os membros constituintes da saúde, tendo em consideração o grande volume de pesquisas que são publicadas diariamente. Nesse contexto, a revisão integrativa responde a uma questão de investigação bem definida e é caracterizada por ser metodologicamente abrangente, transparente e criteriosa (Donato, Donato, 2019).

Para a definição da pergunta norteadora deste trabalho, foi utilizada a estratégia PICO, levando em consideração populações, paciente ou problemas abordados. P- população (Pacientes com Doença de Alzheimer), I – interesse (Doença de Alzheimer), Co – contexto (prevenção, diagnóstico e tratamento). Portanto a questão a ser respondida é: Quais são as abordagens atuais na prevenção, diagnóstico e tratamento da Doença de Alzheimer? Foi realizada uma pesquisa na base de dados Pubmed e Medline. Foram coletados estudos os quais possuem informações relevantes a respeito dos métodos de prevenção, diagnóstico e tratamento da Doença de Alzheimer. Nesse viés, cada etapa do desenvolvimento da pesquisa, foi documentada, com os descritores e termos associados que foram utilizados, sendo eles: “Alzheimer disease”, “Diagnosis”, “Treatment”. Os trabalhos que tiverem as palavras chaves “Doença de Alzheimer”, “Prevenção”, “Diagnóstico”, “Tratamento” foram separados e analisados individualmente extraído dados relevantes para essa pesquisa.

Artigos que estavam duplicados ou que não continham os termos de busca de interesse, foram excluídos do processo da análise. Como filtro de busca, foi utilizado do ano de 2009 até 2024, o que gera um intervalo de 15 anos e não foram utilizados filtros de busca como idiomas ou tipo do estudo.

Como filtro de busca, foi utilizado do ano de 2009 até 2024, o que gera um intervalo de 15 anos e não foram utilizados filtros de busca como idiomas ou tipo do estudo.

Por fim, tratando-se de uma revisão integrativa de literatura, a submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa foi dispensável para o presente estudo.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para abordar a prevenção da DA, é essencial entender os fatores de risco, que se dividem em modificáveis e não modificáveis. Entre os fatores não modificáveis, destacam-se a idade, o gênero, a genética — incluindo mutações nos genes APP, presenilina 1 e presenilina 2, que aumentam a formação das placas associadas à Doença de Alzheimer familiar —, a raça, a Síndrome de Down, que resulta em uma cópia extra do gene APP, e a presença do alelo Apolipoproteína E4 do gene APOE (ATRI, 2019). Por outro lado, os fatores de risco modificáveis incluem diabetes mellitus tipo 2, que causa hiperinsulinemia periférica e reduz a eliminação da amiloide, aumentando o risco de Doença de Alzheimer, além de doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, dislipidemias, obesidade e hábitos de vida pouco saudáveis. Portanto, é fundamental focar na prevenção dos fatores modificáveis, uma vez que os não modificáveis não podem ser alterados (POLIDORI; PIENTKA, 2012).

O diagnóstico da Doença de Alzheimer envolve uma combinação de avaliações clínicas, exames de imagem e testes laboratoriais. Atualmente, a tomografia por emissão de pósitrons (PET) com moléculas traçadoras e a análise da proteína no líquido cefalorraquidiano (LCR) são os métodos mais eficazes para o diagnóstico (KHAN, 2020). No exame PET, observa-se um aumento de ligantes amiloides, que é o biomarcador mais precoce da doença, além de sinais de comprometimento neuronal. A análise do LCR revela baixos níveis de beta amiloide e altos níveis de Tau e fosfo-Tau. A ressonância magnética também é importante no diagnóstico, mostrando sinais de adelgaçamento cortical e atrofia do hipocampo, além da presença da proteína Tau, que está associada ao início da neurodegeneração (GOLD, 2023). Contudo, anormalidades detectadas na ressonância magnética podem indicar outras doenças, já que este exame não é específico para a Doença de Alzheimer (LAWRENCE *et al.*, 2017). A negatividade amiloide na PET é o marcador mais confiável para excluir a possibilidade de Doença de Alzheimer em diagnósticos diferenciais de demências. Outras ferramentas, como a Escala de Avaliação Clínica de Demência e a Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer (ADAS-Cog), não conseguem detectar a doença em sua fase pré-clínica (RIEDEL *et al.*, 2014). Atualmente, a terapia padrão-ouro para a Doença de Alzheimer visa retardar ou interromper a progressão da doença, embora ainda não se tenha conhecimento suficiente sobre seu início para evitar seu desenvolvimento (LAWRENCE *et al.*, 2017). Os medicamentos disponíveis atualmente não curam, mas atenuam os sintomas, focando na neurotransmissão glutamatérgica e colinérgica (TWAROWSKI, HERBET, 2023).

Os inibidores da acetilcolinesterase, como rivastigmina, tacrina, donezepil e galantamina, ajudam a prevenir a degradação da acetilcolina e retardam o desenvolvimento da Doença de Alzheimer leve a moderada, com o donezepil também sendo utilizado em casos graves (KHAN, 2020). Para estágios mais avançados, utiliza-se a Memantina, um antagonista do receptor N-metil-D-aspartato que reduz a excitotoxicidade causada pela transmissão glutamatérgica excessiva (KHAN, 2020). Embora outros medicamentos tenham sido testados, como os inibidores da atividade de BACE1 e da γ -secret

4 CONCLUSÃO

A DA é uma condição neurodegenerativa progressiva que leva a uma deterioração gradual das funções cognitivas e da memória. Trata-se de uma doença fatal, sem cura disponível atualmente, o que a torna uma prioridade global em saúde pública. Os sintomas da DA costumam iniciar de forma leve e se agravar com o tempo, incluindo perda progressiva de

memória, mudanças de humor e personalidade, distúrbios do sono, desorientação e dificuldades nas atividades diárias.

Nos últimos anos, as pesquisas sobre a DA têm se concentrado no diagnóstico precoce, pois acredita-se que a doença pode apresentar sinais iniciais que não são percebidos antes do surgimento das alterações cognitivas e comportamentais mais evidentes, típicas do estágio em que a doença é diagnosticada. Identificar esses sinais precoces pode aumentar a sobrevida dos pacientes, que geralmente têm uma expectativa de vida reduzida.

Embora a causa exata da DA ainda não seja completamente compreendida, acredita-se que ela resulte de uma combinação de fatores genéticos, ambientais e de estilo de vida. A proteína beta-amiloide desempenha um papel fundamental na patogênese da doença, assim como a proteína Tau quando está hiperfosforilada.

A prevenção da DA envolve a redução de fatores de risco, que podem ser classificados como modificáveis, como Diabetes Mellitus tipo 2, hiperlipidemia e hipertensão arterial, e não modificáveis, como raça, Síndrome de Down e sexo. O diagnóstico é frequentemente realizado por meio de tomografia por emissão de pósitrons (PET) e análise do líquido cefalorraquidiano (LCR).

O tratamento da Doença de Alzheimer é complexo, pois é necessário entender bem a base fisiopatológica da doença, que ainda não está totalmente esclarecida. Atualmente, existem medicamentos que ajudam a controlar os sintomas, mas não impedem a progressão da doença, como os antagonistas do receptor N-metil-D-aspartato e os inibidores da acetilcolinesterase. Esses dados ressaltam a importância de pesquisas para descobrir métodos eficazes que possam interromper a progressão da doença ou até mesmo encontrar uma cura. Além disso, é fundamental realizar estudos focados nas manifestações neuropsiquiátricas, devido à sua alta prevalência e ao impacto significativo que causam nos familiares dos pacientes.

REFERÊNCIAS

ATRI A. The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management. **Med Clin North Am.** 2019 Mar;103(2):263-293. doi: 10.1016/j.mcna.2018.10.009. PMID: 30704681.

2023 Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimers Dement.** 2023 Apr;19(4):1598-1695. doi: 10.1002/alz.13016. Epub 2023 Mar 14. PMID: 36918389.

BREMENKAMP, M. G. *et al.* Sintomas neuropsiquiátricos na doença de Alzheimer: frequência, correlação e ansiedade do cuidador. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 17, n. 4, p. 763-773, 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbagg/v17n4/1809-9823-rbagg-17-04-00763.pdf>. Acesso em: 09 de Agosto de 2024.

DONATO, H.; DONATO, M. Etapas na Condução de uma Revisão Sistemática. **Acta Médica Portuguesa**, v. 32, n. 3, p. 227, 29 mar. 2019.

GOLDE TE. Alzheimer's disease – the journey of a healthy brain into organ failure. **Mol Neurodegener.** 2022 Mar 5;17(1):18. doi: 10.1186/s13024-022-00523-1. PMID: 35248124; PMCID: PMC8898417.

HAMPEL H, SCHNEIDER LS, GIACOBINI E, KIVIPELTO M, SINDI, DUBOIS B, BROICH K, NISTICÒ R, AISEN PS, LISTA S. Advances in the therapy of Alzheimer's disease: targeting amyloid beta and tau and perspectives for the future. **Expert Rev Neurother.** 2015 Jan;15(1):83-105. doi: 10.1586/14737175.2015.995637. Epub 2014 Dec 24. PMID:

25537424.

KHAN S, BARVE KH, KUMAR MS. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. **Curr Neuroparmacol**. 2020;18(11):1106-1125. doi: 10.2174/1570159X18666200528142429. PMID: 32484110; PMCID: PMC7709159.

LANE CA, HARDY J, SCHOTT JM. Alzheimer's disease. **Eur J Neurol**. 2018 Jan;25(1):59-70. doi: 10.1111/ene.13439. Epub 2017 Oct 19. PMID: 28872215.

LAWRENCE E, VEGVAARI C, OWE A, HADJICHRYSANTHOU C, DE WOLF F, ANDERSON RM. A Systematic Review of Longitudinal Studies Which Measure Alzheimer's Disease Biomarkers. **J Alzheimers Dis**. 2017;59(4):1359-1379. doi: 10.3233/JAD-170261. PMID: 28759968; PMCID: PMC5611893.

Luchsinger JA, Gustafson DR. Adiposity and Alzheimer's disease. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**. 2009 Jan;12(1):15-21. doi: 10.1097/MCO.0b013e32831c8c71. PMID: 19057182; PMCID: PMC2771208.

POLIDORI MC, PIENTKA L. A brief update on dementia prevention. **Z Gerontol Geriatr**. 2012 Jan;45(1):7-10. doi: 10.1007/s00391-011-0263-5. PMID:

QIANG YR, ZHANG SW, LI JN, LI Y, ZHOU QY; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Diagnosis of Alzheimer's disease by joining dual attention CNN and MLP based on structural MRIs, clinical and genetic data. **Artif Intell ABORMed**. 2023 Nov;145:102678. doi: 10.1016/j.artmed.2023.102678. Epub 2023 Oct 5. PMID: 37925204.

RIEDEL WJ. Preventing cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. **Curr Opin Pharmacol**. 2014 Feb;14:18-22. doi: 10.1016/j.coph.2013.10.002. Epub 2013 Nov 13. PMID: 24565007.

TWAROWSKI B, HERBET M. Inflammatory Processes in Alzheimer's Disease Pathomechanism, Diagnosis and Treatment: **A Review**. **Int J Mol Sci**. 2023 Mar 30;24(7):6518. doi: 10.3390/ijms24076518. PMID: 37047492; PMCID: PMC10095343.

WANG Y, MANDELKOW E. Tau in physiology and pathology. **Nat Rev Neurosci**. 2016 Jan;17(1):5-21. doi: 10.1038/nrn.2015.1. Epub 2015 Dec 3. PMID: 26631930.

ZHANG XX, TIAN Y, WANG ZT, MA YH, TAN L, YU JT. The Epidemiology of Alzheimer's Disease Modifiable Risk Factors and Prevention. **J Prev Alzheimers Dis**. 2021;8(3):313-321. doi: 10.14283/jpad.2021.15. PMID: 34101789.

ZHANG Y, CHEN H, LI R, STERLING K, SONG W. Amyloid β -based therapy for Alzheimer's disease: challenges, successes and future. **Signal Transduct Target Ther**. 2023 Jun 30;8(1):248. doi: 10.1038/s41392-023-01484-7. PMID: 37386015; PMCID: PMC10310781.