

Doença de Alzheimer, uma revisão

Alzheimer's disease, a review

La enfermedad de Alzheimer, una revisión

DOI:10.34119/bjhrv7n3-285

Submitted: May 10th, 2024

Approved: May 31st, 2024

Gabriela Teixeira Veloso

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Vértice (UNIVÉRTIX)

Endereço: Montes Claros, Minas Gerais, Brasil

E-mail: gabiiteixeira@live.com

Yasmin Barsante Batista de Oliveira

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Vértice (UNIVÉRTIX)

Endereço: Ponte Nova, Minas Gerais, Brasil

E-mail: yasmin.barsante@gmail.com

Luiza Valadares e Pereira

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Vértice (UNIVÉRTIX)

Endereço: Matipó, Minas Gerais, Brasil

E-mail: valadaresluiza.med@gmail.com

Dueber Barsante Batista de Oliveira

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário Governador Ozanam Coelho (UNIFAGOC)

Endereço: Ubá, Minas Gerais, Brasil

E-mail: barsantedueber@gmail.com

Mariana de Faria Gardingo Diniz

Doutoranda em Educação

Instituição: Centro Universitário Vértice (UNIVÉRTIX)

Endereço: Matipó, Minas Gerais, Brasil

E-mail: marianafariagardingoin@gmail.com

Filipe Alves Costa Barbosa

Residência em Clínica Médica

Instituição: Centro Universitário Vértice (UNIVÉRTIX)

Endereço: Matipó, Minas Gerais, Brasil

E-mail: filipealvescb@hotmail.com

RESUMO

A Doença do Alzheimer (DA), é considerada uma demência neuropática que acomete os pacientes a perda de memória de curta e longa data, além de deficiências como a perda de funções cognitivas, corporais e localizações espaciais, acometendo o paciente a uma vida em sociedade bem dificultada. Dentre os objetivos, destaca-se: caracterizar a Doença de Alzheimer; demonstrar os principais fatores de risco; indicar a importância do diagnóstico precoce; elencar as atualizações pertinentes e plausíveis em critérios de diagnóstico e terapêutica. Trata-se de uma pesquisa bibliográfica descritiva, através de busca por trabalhos originais disponíveis nas plataformas Google Acadêmico e SciElo, com o uso de trabalhos publicados entre os períodos de 2020 e 2024, no idioma português e inglês. Mediante os trabalhos selecionados através da triagem, foi construído um quadro com os 14 materiais selecionados para evidenciar os resultados, em que pode-se elencar que a maioria têm em comum o enfoque na importância do diagnóstico, os principais fatores de riscos e atualizações sobre o tema. Em relação ao diagnóstico, conclui-se que biomarcadores são úteis para traçar o diagnóstico, mas, nenhum possui total especificidade, e em relação à terapêutica, evidencia-se que nas primeiras fases o objetivo é minimizar a progressão da doença, fato este imprescindível para um prognóstico assertivo.

Palavras-chave: doença de Alzheimer, diagnóstico, tratamento.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is considered a neuropathic dementia that affects patients with short and long-term memory loss, in addition to deficiencies such as the loss of cognitive, bodily functions and spatial locations, making the patient suffer from a life in society. very difficult. Among the objectives, the following stand out: characterizing Alzheimer's Disease; demonstrate the main risk factors; indicate the importance of early diagnosis; list pertinent and plausible updates in diagnostic and therapeutic criteria. This is a descriptive bibliographical research, through a search for original works available on the Google Scholar and SciElo platforms, using works published between the periods of 2020 and 2024, in Portuguese and English. Using the works selected through the screening, a table was created with the 14 materials selected to highlight the results, in which it can be noted that the majority have in common the focus on the importance of diagnosis, the main risk factors and updates on the theme. In relation to diagnosis, it is concluded that biomarkers are useful for establishing the diagnosis, but none have total specificity, and in relation to therapy, it is clear that in the early stages the objective is to minimize the progression of the disease, a fact that is essential for an assertive prognosis.

Keywords: Alzheimer disease, diagnosis, treatment.

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es considerada una demencia neuropática que afecta a pacientes con pérdida de memoria a corto y largo plazo, además de deficiencias como la pérdida de funciones cognitivas, corporales y de ubicaciones espaciales, haciendo que el paciente sufra una vida en sociedad muy grande. difícil. Entre los objetivos se destacan: caracterizar la Enfermedad de Alzheimer; demostrar los principales factores de riesgo; indicar la importancia del diagnóstico precoz; enumerar actualizaciones pertinentes y plausibles en los criterios diagnósticos y terapéuticos. Se trata de una investigación bibliográfica descriptiva, mediante búsqueda de trabajos originales disponibles en las plataformas Google Scholar y SciElo, utilizando trabajos publicados entre los períodos de 2020 y 2024, en portugués e inglés. A partir de los trabajos seleccionados a través del cribado, se creó una tabla con los 14 materiales

selecionados para resaltar los resultados, en la que se puede notar que la mayoría tienen en común el enfoque en la importancia del diagnóstico, los principales factores de riesgo y las actualizaciones sobre la tema. En relación al diagnóstico, se concluye que los biomarcadores son útiles para establecer el diagnóstico, pero ninguno tiene especificidad total, y en relación a la terapia, es claro que en las primeras etapas el objetivo es minimizar la progresión de la enfermedad, hecho eso es esencial para un pronóstico asertivo.

Palabras clave: enfermedad de Alzheimer, diagnóstico, tratamiento.

1 INTRODUÇÃO

A Doença do Alzheimer (DA) foi descrita pela primeira vez pelo médico alemão Alois Alzheimer que examinava o cérebro de uma mulher demonstrando os sintomas que hoje são abordados referentes a DA. A doença é uma demência neuropática que acomete os pacientes a perda de memória de curta e longa data, além de deficiências como a perda de funções cognitivas, corporais e localizações espaciais, acometendo o paciente a uma vida em sociedade bem dificultada (Freire; Da Silva; Borin, 2022).

Uma das descobertas mais importantes foi a identificação de genes de susceptibilidade, como o gene da apolipoproteína E (APOE). Variantes específicas do gene APOE, especialmente a forma $\epsilon 4$, estão associadas a um maior risco de desenvolver a DA. Indivíduos homocigotos para a variante $\epsilon 4$ têm um risco ainda mais elevado em comparação com portadores heterocigotos ou não portadores desta variante. Além do gene APOE, outras mutações genéticas raras estão associadas à forma precoce e familiar da DA, como mutações nos genes APP (amyloid precursor protein), PSEN1 (presenilin 1) e PSEN2 (presenilin 2), que estão envolvidos na produção e no processamento de peptídeos beta-amiloides. A genética da DA também inclui fatores de risco poligênicos, nos quais múltiplos genes com efeitos menores contribuem para a suscetibilidade à doença. Estudos de associação genômica ampla (GWAS) identificaram várias regiões do genoma humano associadas ao risco de DA, incluindo genes envolvidos na inflamação, metabolismo lipídico, transporte de íons e plasticidade sináptica (Vasconcelos, *et al.*, 2024).

Conforme exposto em Magalhães, *et al.* (2023), há mais de um milhão de pessoas no Brasil vivendo com alguma forma de demência. Em todo o mundo, ao menos 44 milhões de pessoas vivem com demência, tornando a doença uma crise global de saúde que deve ser resolvida.

A doença, segundo a OMS (Organização Mundial da Saúde) é acometida a população, principalmente, mais velha, acima dos 65 anos, em já possui alto grau de incidência, mostrando a importância de estudos relevantes neste tema, pois de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) a população brasileira tende a ficar cada vez mais velha, prolongando a expectativa de vida (De Souza, *et al.*, 2023).

Contudo, a fisiopatologia da doença é indicada pelo acúmulo de placa beta-amiloide, um resíduo acumulado pela quebra da proteína precursora amiloide (APP) entre os neurônios e uma falha na proteína TAU, relacionada a estruturas neurofibrilares dentro dos neurônios, em ambos casos a sinapse é impactada consideravelmente, gerando os sintomas da doença. As alterações resultam em disfunção sináptica, perda progressiva de neurônios e atrofia cerebral. O Sistema imunológico também se mostra relevante pois ocorre uma estimulação da resposta inflamatória exacerbando a lesão neuronal (Freire; Da Silva; Borin, 2022).

O diagnóstico da doença de Alzheimer, consiste basicamente em critérios de exclusão e mecanismo que ajudem a maior confiabilidade no diagnóstico, pois não existe até então um teste definitivo para confirmação da doença (Roller, *et al.*, 2024).

Um teste cognitivo amplamente utilizado no Brasil é o mini Exame do Estado mental (MEEM), um teste que dura aproximadamente 10 minutos e trata de avaliar vários domínios (orientação espacial, temporal, memória imediata e de evocação, cálculo, linguagem-nomeação, repetição, compreensão, escrita e cópia de desenho), não serve como teste diagnóstico, mas sim para indicar funções que precisam ser investigadas. É um dos poucos testes validados e adaptados para a população brasileira (Da Silva; Lessa; De Araujo, 2021).

O tratamento da doença é feito de forma medicamentosa, pelo uso de fármacos inibidores da colinesterase (IChE). No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza esses fármacos gratuitamente, estes são: Donepezila, Galantamina e Rivastigmina, drogas recomendadas que atuam retardando a destruição celular e, conseqüentemente, retarda a evolução da doença, todos recomendados dentro do Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica da Doença De Alzheimer. O tratamento não medicamentoso também é de grande valia com terapias ocupacionais, terapia cognitiva e também a musicoterapia foi demonstrada como uma grande aliada no tratamento dos pacientes (Caldeira, *et al.*, 2024).

A principal lacuna sobre esta temática refere-se à identificação das condutas em torno da Doença de Alzheimer, baseadas em critérios científicos. Têm-se como questão norteadora na presente investigação: “Quais são as condutas em critérios, com base em evidências científicas, de diagnóstico e terapêutica na DA?” Este trabalho se justifica devido à sua

importância para as atualizações médicas, em prol de manejos assertivos, buscando, através de evidências científicas, a melhor conduta, de forma individualizada, para a paciente.

Como objetivos específicos têm-se: caracterizar a Doença de Alzheimer; demonstrar os principais fatores de risco; indicar a importância do diagnóstico precoce; elencar as atualizações pertinentes e plausíveis em critérios de diagnóstico e terapêutica.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica descritiva, através de busca por trabalhos originais disponíveis nas plataformas Google Acadêmico e *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*. Foram utilizados trabalhos publicados entre 2020 e 2024, nos idiomas português e inglês. O Google Acadêmico foi escolhido por ser uma fonte de pesquisa virtual de livre acesso, que divulga uma grande variedade de temáticas, de forma gratuita. Já o *SciELO* é uma base de pesquisa que congrega dados de diferentes regiões da América Latina de forma digital com livre acesso.

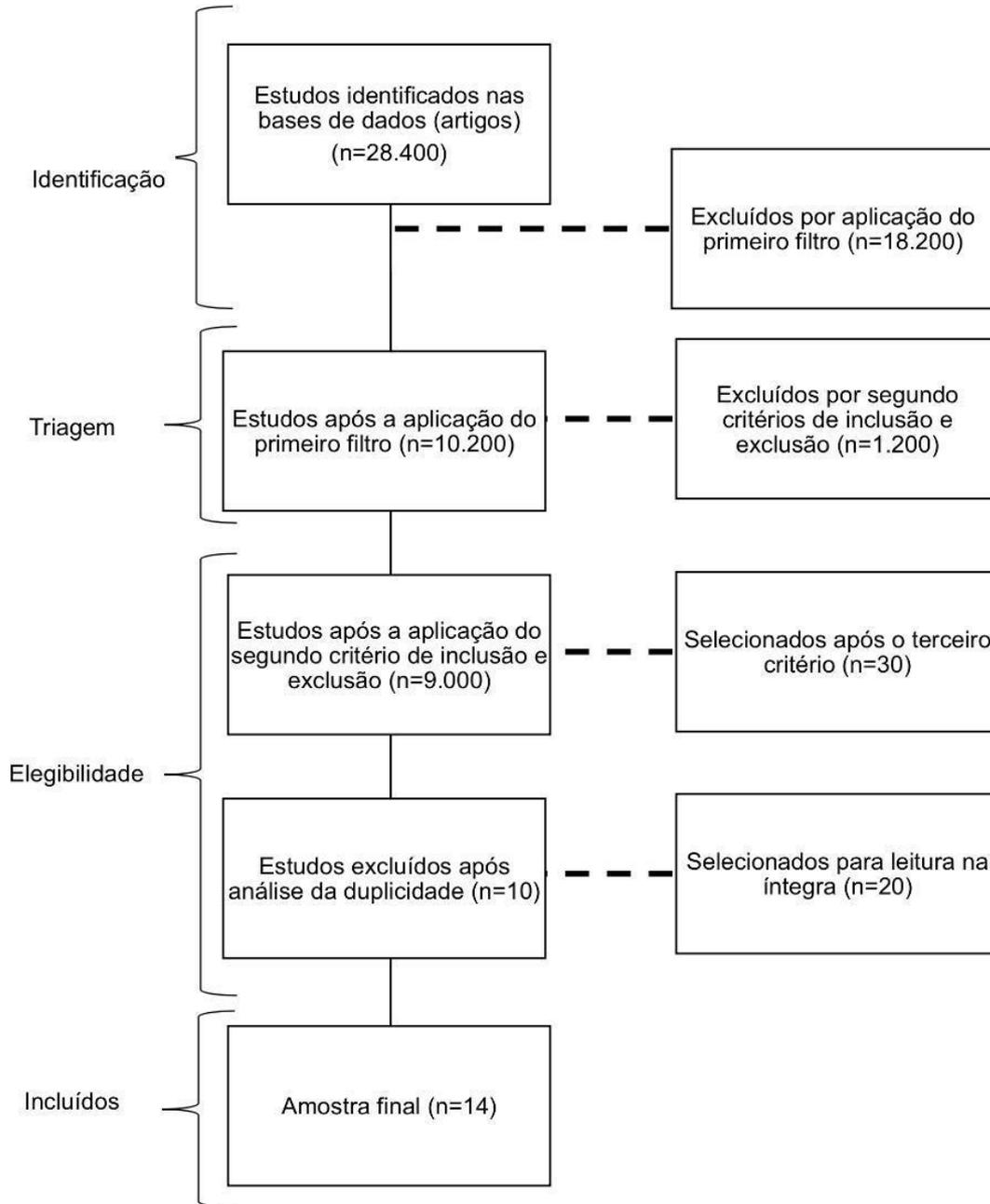
Foram utilizados os seguintes descritores, mediante o DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), combinados pelo operador booleano “and”: “Doença de Alzheimer”; “Diagnóstico”; “Tratamento”. Posteriormente, adotou-se como critérios de inclusão: i) período de publicação: os últimos cinco anos, ou seja, 2020 a 2024; ii) idioma na língua portuguesa e inglesa e iii) associam a questão envolvendo a Doença de Alzheimer. Inicialmente realizou-se a leitura dos títulos e resumos para a eliminação de estudos duplicados, e os artigos incluídos foram lidos na íntegra.

A partir das produções científicas elegíveis foi realizada a organização qualitativa temática para relatar a interpretação dos dados obtidos, através de uma identificação de materiais. Posteriormente realizou-se uma leitura mais detalhada possibilitando apresentar e organizar os dados obtidos de forma sintética. Por fim, os dados foram sumarizados em textos, expondo os assuntos convergentes e divergentes em relação à temática investigada.

Na busca inicial dos artigos para estudo, foram identificados um total de 28.400 trabalhos. Com a aplicação do primeiro filtro, estabelecendo o período temporal de busca a partir de 2020 foram excluídos 18.200 trabalhos, restando 10.200 trabalhos. A seguir, foi aplicado um novo filtro com o segundo critério de inclusão e exclusão, sendo contabilizados 9.000 trabalhos para serem analisados. Finalmente, aplicou-se o terceiro critério de inclusão e exclusão, sendo selecionados 30 artigos com temática coerente a serem avaliados. Foram retirados 10 artigos com caráter de duplicidade, restando 20 para leitura completa, sendo 6

excluídos por não alcançarem o objetivo do presente estudo e ficando 14 referenciados, conforme exposto na figura 1.

Figura 1: Fluxograma do processo de seleção do estudo



Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Através dos trabalhos selecionados mediante a triagem exposta acima, foi realizada a extração de dados e análise descritiva dos estudos, os quais estão expostos na Tabela 1.

Tabela 1 - Síntese dos principais estudos selecionados para a revisão.

Autor / ano	Título	Instrumento da pesquisa / Tipo de estudo	Objetivo da pesquisa	Resultados da pesquisa
CALDEIRA, <i>et al.</i> , 2024	O uso de musicoterapia como tratamento alternativo para doença de Alzheimer	Revisão sistemática	O estudo visa explorar a musicoterapia e suas respostas terapêuticas como tratamento alternativo à Doença de Alzheimer.	Nota-se no indivíduo perda da autonomia devido à degeneração da capacidade cognitiva. A fala, memória recente, movimentos, entre outras coisas são comumente afetados, sendo a memória anterógrada geralmente a primeira a degenerar.
DA SILVA; LESSA; DE ARAÚJO, 2021.	Avanços no diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer e novas perspectivas de tratamento	Revisão sistemática de literatura	Averiguar os avanços no diagnóstico da DA e as novas possibilidades de tratamento. Além de verificar quais os fatores de risco da doença, afim de modificá-los como forma de tratamento preventivo.	As pesquisas concluíram que a nilvadipina, um anti-hipertensivo bloqueador de canal de cálcio, conseguiu agir no hipocampo, ao reduzir a pressão sanguínea e regular o fluxo de sangue na região e provavelmente estabilizar o funcionamento da área em pacientes selecionados. Foi verificada a existência de efeitos protetores com o uso da sinvastatina, uma estatina para tratar dislipidemias, na meia-idade contra o desenvolvimento posterior da DA. O tratamento com adesivo transdérmico de risvatigmina em conjunto à terapia cognitiva se mostrou mais efetivo do que o uso apenas da medicação. O rastreio dos biomarcadores beta-amiloide 40, beta-amiloide 42, tau fosforilada (p-tau) e tau total (t-total) em plasma sanguíneo e líquido cefalorraquidiano (LCR) pode ser usado para rastrear indivíduos

				cognitivamente normais, que podem evoluir para DA.
DAMAGRO; CAZARIN; DOS SANTOS ZENAIDE, 2020.	Atualização no estudo das bases bioquímicas e moleculares da doença de Alzheimer	Revisão de literatura	O objetivo deste trabalho é revisar os principais aspectos inerentes às recentes descobertas quanto à etiologia, fisiopatologia, tratamento e diagnóstico da DA.	Os tratamentos disponíveis são baseados na inibição da acetilcolinesterase e antagonista de receptor NMDA; contudo, culminam com reações adversas severas, além de alto custo financeiro e emocional para os pacientes e seus cuidadores.
DE OLIVEIRA, <i>et al.</i> , 2023.	Métodos de diagnóstico precoce e estratégias de contenção do avanço da doença de alzheimer.	Revisão bibliográfica de literatura	Evidenciar métodos de tratamentos e potenciais biomarcadores para pacientes com Alzheimer precoce.	Avaliando os estudos, adquire-se uma segurança e eficácia do tilavonemab (anticorpo) monoclonal anti-tau. Lecanemab (anticorpo) também resultou numa redução significativa das placas amilóides num declínio clínico.
DE SOUZA, <i>et al.</i> , 2023.	Abordagens inovadoras no tratamento da doença de alzheimer	Revisão bibliográfica de literatura	Este artigo explora as mais recentes estratégias terapêuticas e seus impactos no cenário clínico atual.	A integração de terapias multidisciplinares, envolvendo diversos profissionais de saúde, visa tratar o paciente de maneira holística. Essa abordagem considera não apenas os aspectos cognitivos, mas também os físicos, emocionais e sociais da doença, proporcionando um cuidado mais completo e abrangente. A incorporação da inteligência artificial e tecnologias avançadas destaca-se como uma ferramenta poderosa para o diagnóstico precoce, acompanhamento e desenvolvimento de tratamentos.
FERRARI-SOUZA; SCHILLING, 2023.	Rumo a uma nova era no diagnóstico e tratamento da doença de Alzheimer.	Revisão bibliográfica de literatura	Analisar o impacto da demência na saúde e na qualidade de vida dos pacientes, de seus familiares e cuidadores, além do impacto	A visão clínica da DA está evoluindo como consequência do desenvolvimento de novos biomarcadores precisos e confiáveis, da

			econômico e custo global anual da doença.	proposta de novos critérios diagnósticos e da aprovação dos primeiros medicamentos modificadores da doença.
FREIRE; DA SILVA; BORIN, 2022.	A fisiopatologia da doença de alzheimer.	Revisão bibliográfica de literatura	Descrever a fisiopatologia da Doença de Alzheimer, sua aplicação pela Farmacoterapia nos diagnósticos mais degenerativos, além de retratar os principais aspectos dessa doença, sua evolução e as formas de diagnóstico e tratamento.	Não há métodos que comprovem a efetiva prevenção da doença, o que há são fármacos que amenizam os sintomas cognitivos que afetam o idoso em sua memória e limitações dos movimentos gerais do corpo. Fatores como o desequilíbrio metabólico geriátrico, a quantidade e a má administração medicamentosa, além da redução de algumas proteínas importantes que atuam no sistema neurológico contribuem para o desenvolvimento do Alzheimer.
LEITE, <i>et al.</i> , 2020	Diagnóstico do paciente com doença de alzheimer.	Revisão sistemática de literatura.	Tem como objetivo abordar o protocolo preconizado pelas sociedades médicas para o diagnóstico da DA, levando em conta a importância do diagnóstico correto e precoce para que se possa iniciar medidas a fim de se obter um prognóstico mais favorável do paciente.	O sintoma que mais remete ao diagnóstico é a perda da memória recente, contudo, outras manifestações são capazes de nos remeter ao diagnóstico, como, a repetição da mesma pergunta várias vezes, a agressividade e a irritabilidade.
LEMO; DE FREITAS; MENDES, 2022	Doença de Alzheimer– Diagnósticos, Fatores Epigenéticos e Irisina.	Revisão bibliográfica	O objetivo desta revisão é discutir os diagnósticos, medicamentos atualmente disponíveis, os fatores de risco e os novos estudos relacionados à irisina no tratamento da DA.	Os estudos apresentados demonstram a utilidade potencial de uma combinação de avaliação neuropsicológica e biomarcadores genéticos e de neuroimagem para auxiliar na explicação da apresentação heterogênea de DA. Contudo, os estudos também revelam que dada a prevalência

				<p>crescente de demência e a relativa inadequação dos tratamentos farmacológicos atualmente disponíveis, existe a necessidade urgente de desenvolvimento e implementação de novas terapias. Entretanto, até que isso ocorra, o foco do tratamento de pacientes com DA deve permanecer global e holístico, concentrando não apenas na terapia farmacológica, mas também nos complexos/aspectos biopsicossociais do cuidado desse grupo de pacientes.</p>
MAGALHÃES, <i>et al.</i> , 2023	A importância do conhecimento populacional sobre prevenção e diagnóstico da doença de Alzheimer.	Revisão bibliográfica	Promover educação em saúde de uma população idosa de uma unidade Estratégia Saúde da Família (ESF) da região amazônica acerca da Doença de Alzheimer.	Evidenciou-se que ainda há carência de informação sobre o Alzheimer, tanto em termos de compreensão da doença em si, quanto em relação às manifestações ao longo da vida do indivíduo.
REIS; MARQUES; GRANITO MARQUES, 2022	Diagnóstico e tratamento da doença de Alzheimer.	Revisão de literatura	Explorar a Doença de Alzheimer, seu diagnóstico e tratamento, conhecer a Doença de Alzheimer, identificar as condutas e novas perspectivas terapêuticas da Doença de Alzheimer e verificar se há divergências entre os métodos terapêuticos da Doença de Alzheimer.	Inicialmente, a terapia farmacológica é utilizada para amenizar os sintomas e retardar alguns danos gerados pela doença. Os medicamentos são escolhidos de acordo com cada paciente, sendo pautada a instrução e apoio do paciente para entender a posologia, sua aceitação da medicação, os efeitos adversos e a necessidade individual. Entretanto, a terapia farmacológica não pode ser utilizada sozinha. Algumas terapias adicionais são utilizadas para que o tratamento seja otimizado.
ROLLER, <i>et al.</i> , 2024.	Diagnóstico precoce	Revisão de literatura	O presente trabalho	Como resultado,

	da Doença de Alzheimer: importância e desafios.		objetiva abordar a importância do diagnóstico precoce da doença, de modo a evidenciar os desafios enfrentados em seu diagnóstico.	observou-se que diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer é de suma importância para acesso adequado ao tratamento, planejamento e preparação da família para desafios futuros, busca por suporte emocional, segurança e cuidados adequados. No entanto, desafios como variabilidade intralaboratorial, sobreposição com outras formas de demência e alto custo fazem com que o diagnóstico precoce a partir do uso de biomarcadores seja limitado.
--	---	--	---	--

Fonte: Elaborada pelos autores (2024).

Ao analisar os estudos, de acordo com a temática abordada por cada um, pode-se observar que a maioria têm em comum o enfoque na importância do diagnóstico, os principais fatores de riscos e atualizações sobre o tema. Com base nos achados, surgiram as seguintes classes: (3.1) Fisiopatologia do DA, (3.2) Principais fatores de risco, (3.3) Diagnóstico precoce, (3.4) Diagnósticos diferenciais, (3.5) Abordagem terapêutica, (3.6) Medicamentos utilizados e (3.7) Atualizações diagnósticas e terapêuticas.

3.1 FISIOPATOLOGIA DO ALZHEIMER

O Alzheimer é uma doença relacionada à degeneração da capacidade cognitiva, sendo que sua fisiopatologia está atrelada ao acúmulo de substâncias tóxicas, como a Beta-amiloide e a proteína TAU, além de fatores genéticos, ambientais e sociais. Tudo isso em combinação gera um processo de neuroinflamação e morte celular, destacando que a estimativa de vida para a doença varia entre 6 a 12 anos, devido à progressividade de complicações fatais, como a embolia pulmonar e a disfagia (Caldeira, *et al.*,2024).

Estudos feitos com ratos indicam que as proteínas amiloides poderiam ser um tipo de defesa contra bactérias relacionadas com doenças gengivais, como a *Porphyromonas gingivalis*, a qual gera uma inflamação no cérebro semelhante à causada pelo Alzheimer. Nessa

perspectiva, a descoberta das enzimas tóxicas gengivas, as quais quando bloqueadas podem reverter danos em ratos e ajudam em um possível diagnóstico, precisam de mais pesquisas avaliativas (Da Silva, *et al.*, 2021).

Várias teorias ao longo do tempo foram desenvolvidas sobre o desenvolvimento da doença em questão, mas a que mais se destaca é a hipótese da cascata amiloide. A APP, a qual é uma proteína precursora amiloide, é metabolizada de início pela β -secretase e finalizada pela γ -secretaria. Isso gera $A\beta$ 1-42, a qual é a forma mais longa de fragmentação e gera formação de fibrilas com deposição em placas, o que gera neurotoxicidade. Além disso, fatores como mutações em genes codificadores de APP e polimorfismos da apolipoproteína E4 (APOE4), permite acúmulo de placas β -amiloides, o que agrava a toxicidade neural (Dalmagro; Cazarin; Zenaide, 2020).

A DA possui fatores ambientais e genéticos complexos relacionados a sua fisiopatologia. Dentre os fatores genéticos é destacado mutações nos genes APP (Amyloid Precursor Protein), PSEN1 (Presenilin 1) e PSEN2 (Presenilin 2), sendo que tais alterações são causadoras de formas raras e hereditárias do Alzheimer. Além disso, a maior parte dos casos de DA sofre influência de fatores de risco, como hipertensão, diabetes, traumatismo craniano e o próprio processo de envelhecimento (Neto, *et al.*, 2023).

3.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas aparecem aos poucos e são consideradas subclínicas, chegando até alterações cognitivas, sendo que cada tipo de caso pode ter características diferentes. Nessa perspectiva, é comum ser relatado deficiência da memória recente e deterioração de outras funções cognitivas (Freire; Silva; Borin, 2022).

Existem relatos de 7 estágios da DA, sendo que o estágio 1 é assintomático, mas o indivíduo já apresenta acúmulo de amiloide nas células do cérebro, o estágio 2, no qual ocorre sintomas leves, como perda de memória, estágio 3, no qual ocorre perda cognitiva pequena, sendo que já nessa fase determinados testes de memória já se mostram alterados, estágio 4 e 5, os quais são caracterizados por alterações nas habilidades matemáticas e dificuldades em planejamentos de tarefas cotidianas, estágio 6, o qual é um estágio severo e apresenta perda de memória com dificuldade de movimento e delírios, estágio 7, o qual possui demência severa e comprometimento motor com perda da capacidade de andar e conversar (Freire; Silva; Borin, 2022).

A perda de memória progressiva é o sintoma mais característico da DA, sendo que no início da doença observa-se a perda da capacidade de lembrar nomes familiares e compromissos agendados. Na medida que o Alzheimer é agravado, a perda de memória abrange lembranças antigas (Neto, *et al.*, 2023).

Distúrbios cognitivos relacionados a pensamentos abstratos, julgamentos e resolução de problemas, junto com distúrbios de linguagem, como a dificuldade formar frases e dificuldade de associar palavras, além da desorientação no tempo e no espaço, na qual ocorre dificuldade em avaliar situações cronológicas e dados, são questões agravantes e recorrentes ao longo da progressão da doença (Neto, *et al.*, 2023).

Além disso, outras manifestações clínicas são mudanças na personalidade. Isso pode estar relacionado com o desenvolvimento de ansiedade, de irritabilidade e de depressão por alguns, mas ao mesmo tempo alguns indivíduos podem ficar mais passivos e apáticos, tendo mudanças extremas de personalidade social e afetiva. Por fim, ao final da doença, muitos indivíduos apresentam perdas de habilidades motoras finas. Ademais, hábitos básicos, como se vestir sozinho ou se alimentar sozinho acabam se tornando grandes desafios, tornando a vida do doente muito mais difícil (Neto, *et al.*, 2023).

3.3 FATOR DE RISCO

A lipoproteína de baixa de densidade (LDL) elevada na meia-idade aumenta o risco de desenvolvimento de Alzheimer, destacando que a modificação e nitração exacerbadas do LDL oxidado (LDL-ox) é presente nas demências e na hipercolesterolemia. Além disso, a diabetes e a ocorrência de delirium pós-operatório, o qual gera maior risco de diminuição cognitiva no futuro, são fatores de risco importantes para o desenvolvimento da doença em destaque (Da Silva, *et al.*, 2021).

Os fatores de risco associados à DA são variáveis e complexos. Exemplos deles são, consumo de tabaco, hábitos sedentários, desnutrição, traumatismo craniano, menor nível de escolaridade, isolamento social, presença de doenças crônicas não controladas, aterosclerose, diabetes e hipertensão (Lemos; Freitas; Mendes, 2022).

Outros fatores de risco foram identificados pela biologia molecular atrelada a epigenética. Dessa forma, mudanças epigenéticas nas regiões cerebrais afetadas e em linfócitos periféricos de pessoas com Alzheimer foram identificados como fatores que geram progressão da doença. Além disso, mecanismos epigenéticos de acetilação e desacetilação de histonas estão

sendo relacionados com a memória, a qual depende além da indução de expressões gênicas (Lemos;Freitas;Mendes,2022).

3.4 ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

A falta de conhecimentos consolidados sobre questões etiológicas da doença e o elevado custo para a busca de marcadores genéticos na população, é um problema relevante para a abordagem diagnóstica. Assim, novas pesquisas e melhores investimentos devem ser realizados para que a busca pelo diagnóstico seja mais eficiente e com menos custo (Silva, *et al.*,2021).

O diagnóstico precoce é importante para as repercussões a longo prazo da doença. Nessa perspectiva, biomarcadores, como as proteínas Tau total (Tau), Tau fosforilada (P-tau) e peptídeo beta-amiloide (A42) no líquido, podem ser usadas para ajudar a traçar o diagnóstico do Alzheimer, mas nenhum desses são específico nesse busca. Além disso, o mesmo pode ser feito tendo com base uma anamnese detalhada, preferencialmente com o auxílio de informações de acompanhantes próximos do paciente, para que a possível progressão da doença possa ser traçada (Roller,*et al.*,2024).

Outras formas de diagnóstico para o Alzheimer abrangem resultados neurocognitivos de imagem, oftalmológicos e de segurança feitos depois de radioterapia cerebral total em baixas doses (LD-WBRT) para paciente com demência e Alzheimer precoce. Ademais, é de extrema importância para um tratamento de melhor qualidade e eficácia que o diagnóstico seja precoce (Oliveira; Rabi,2023).

Existem diferentes critérios que podem ser usados para o diagnóstico da doença de Alzheimer (DA), como os do NINCDSADRDA (National Institute of Neurological Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer’s Disease and Related Disorders), os quais estão relacionados com avaliações clínicas e, exames de triagem que quando positivos possibilitam a realização de testes neuropsicológicos. Além disso, existem os critérios diagnóstico da Associação Psiquiátrica Americana (APA), os critérios da Organização Mundial da Saúde (CID -10) e os critérios do CAMDEX (Cambridge Exame para Transtornos Mentais de Idosos) (Reis; Marques; Marques, 2022).

Outro exame de imagem que pode ser usado para o diagnóstico de DA é a eletroencefalografia (EEG). Tal método diagnóstico complementar é usado quando não ocorreu confirmação sobre o diagnóstico nas avaliações iniciais, sendo que no Alzheimer ocorre desaceleração dos ritmos com aumento da potência das bandas de baixa frequência delta e beta,

além de uma diminuição da potência nas frequências mais alta de alfa e beta (Reis;Marques;Marques,2022).

O diagnóstico de DA é feito, muitas vezes, com base na associação de diferentes critérios, como resultados de testes cognitivos, avaliação neurológica, dosagem de biomarcadores, e a clínica do paciente. A partir disso, o paciente pode ser classificado em 3 estágios, como a fase pré clínica, a qual é assintomática e ocorre antes do início dos sintomas de demência, a fase de comprometimento cognitivos leve, a qual o paciente apresenta problemas em um ou mais domínios cognitivos, e a terceiro fase que é a demência propriamente dita (Leite ,*et al.*,2020).

Outrossim, outro exame para diagnóstico diferencial de DA é o PET (Tomografia por Emissão de Pósitrons), o qual utiliza neuroimagem para mensurar processos moleculares in vivo no cérebro. Tal método é capaz de sensibilizar e detectar concentrações picomolares de β -amilóide, o que possibilita o estadiamento da DA, sendo que o diagnóstico definitivo necessita de avaliação do tecido cerebral (Lemos; Freitas; Mendes, 2022).

3.5 ABORDAGEM TERAPÊUTICA

O tratamento nas primeiras fases do Alzheimer tem como objetivo minimizar a progressão da doença. Contudo, nas fases avançadas a terapêutica está atrelada principalmente a melhora na sintomatologia comportamental e psicológica,sendo uma abordagem paliativa e com necessidades de aprimoramento (Silva,*et al.*,2021).

Para melhorar a qualidade de vida e a redução dos sintomas, a abordagem não farmacológica está ganhando destaque. Exemplo disso é o uso da música passiva, na qual o paciente apenas escuta a música e da musicoterapia ativa, na qual ocorre a criação de sons pela execução pelo manuseio de instrumentos, são terapias alternativas que possibilitam a melhora da capacidade cognitiva e afetiva, reduzindo estresse e ampliando capacidade cognitiva (Caldeira, *et al.*,2024).

A musicoterapia é uma terapia que possibilita maior tolerância a estímulos estressantes, o que proporciona a redução de problemas comportamentais, destacando que a retardação da atrofia encefálica é beneficiada com o treino musical, o qual melhora as qualidades sináptica. Ademais, a musicoterapia apresenta baixo custo e não apresenta riscos associados à superdosagem e a iatrogenia (Caldeira, *et al.*,2024).

Estudos feitos em ensaio clínico piloto mostraram que tratamentos transdérmicos de rivastigmina (ATR) e estimulação cognitiva (EC) realizados durante 6 meses em pacientes com

Alzheimer geraram resultados positivos quanto ao aprimoramento da cognição, redução de sintomas depressivos, de sintomas neurológicos, além do risco de mortalidade (Silva,*et al.*,2021).

Foi identificado que o Lecanemab, o qual é um anticorpo monoclonal, realiza uma ligação de grande afinidade com as protofibrilas solúveis A β , sendo que ele está sendo testado com o Alzheimer. Esses testes mostraram que ocorre redução amiloide fibrilar cerebral e diminuição do declínio clínico, o que gera benefícios sobre os potenciais efeitos modificadores da doença e permitem o aprofundamento de novas alternativas tanto para o diagnóstico, quanto para o tratamento da doença (Oliveira; Rabi, 2023).

Os anticorpos monoclonais atuam se ligando a proteínas alvo, como nas placas de beta-amiloide e objetivam reduzir sua acumulação e a inflamação neural com danos cognitivos gerados por elas. Anticorpos monoclonais, como a aducanumabe e solanezumabe vem demonstrando alta efetividade para melhoria cognitiva, contudo sua forma de administração intravenosa e os diferentes tipos de efeitos colaterais prejudicam são questões importantes que estão sendo melhoradas (Souza ,*et al.*,2021).

A classe dos medicamentos que foram primeiramente aprovados para o tratamento da DA são inibidores da acetilcolinesterase, os quais inibem a acetilcolinesterase, a qual é uma enzima que realiza a degradação da acetilcolina no sistema nervoso. Os efeitos dos fármacos da classe em destaque estão relacionados principalmente ao prolongamento da ação dos neurotransmissores, sendo que os principais compostos pertencente a esse grupo são o donepezil, a galantamina e a rivastigmina (Lemos; Freitas; Mendes, 2022).

3.6 DESAFIOS

O Alzheimer é uma doença progressiva que apresenta diferentes desafios, os quais estão muitas vezes atrelados com as determinadas manifestações clínicas, como a perda de memória, as quais abarcam a doença propriamente dita e outras patologias, como a depressão. Além disso, a falta de marcadores biológicos e testes amplamente disseminados que propiciem chegar em um diagnóstico definitivo são desafios de grande dificuldade de resolubilidade (Brito, *et al.*,2024)

A falta de conhecimento sobre a DA por grande parte da população é um dos grandes desafios da temática. Nessa perspectiva, fatores modificáveis, como o consumo de álcool, o tabagismo e o sedentarismo, os quais se reduzidos ou extirpados dos hábitos podem atrasar em até 40% os casos de demência, deveriam ser mais divulgados como precursores de possíveis

casos de Alzheimer. Assim, maiores reflexões sobre a importância da disseminação de conhecimentos sobre a DA se fazem necessárias (Magalhães, *et al.*, 2023).

Outro desafio associado à temática é o custo global anual estimado que os indivíduos com demência representam, o que corresponde a 1,3 bilhões de dólares. Além disso, cerca de 5% a 30% dos pacientes com DA são diagnosticados de forma incorreta, com sintomas de demência devido a outros processos degenerativos, o que retarda o diagnóstico, o tratamento e possibilita o agravamento do caso (Souza; Shilling, 2023).

4 CONCLUSÃO

Esse trabalho foi realizado com o intuito de elencar as condutas conforme os critérios de diagnóstico e terapêutica da DA. Entende-se que após a revisão que foi realizada, encontrou-se uma quantidade significativa de produção sobre o assunto abordado, onde foi possível colher os dados para elaboração deste estudo.

Em relação ao diagnóstico, conclui-se que biomarcadores são úteis para traçar o diagnóstico, mas, nenhum possui total especificidade, sendo necessário, então, uma anamnese detalhada, com aporte de exames, assim como critérios, buscando por um diagnóstico precoce, sempre.

Já em relação à terapêutica, evidencia-se que nas primeiras fases o objetivo é minimizar a progressão da doença, fato este imprescindível para um prognóstico assertivo. Não menos importante, corrobora-se a importância e significância do tratamento não farmacológico, através de medidas alternativas para uma dinâmica interativa para o paciente.

REFERÊNCIAS

- CALDEIRA, Eni Maria Magalhães *et al.* O USO DE MUSICOTERAPIA COMO TRATAMENTO ALTERNATIVO PARA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, [s.l.], v. 6, n. 2, p. 2423-2431, 2024.
- DA SILVA, Yasmin Jawhari; LESSA, Ruan Teixeira; DE ARAUJO, Guilherme Neumann. Avanços no diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer e novas perspectivas de tratamento: uma revisão sistemática da literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, [s.l.], v. 4, n. 3, p. 10121-10135, 2021.
- DALMAGRO, Ana Paula; CAZARIN, Camila André; DOS SANTOS ZENAIDE, Fernanda. Atualização no estudo das bases bioquímicas e moleculares da doença de Alzheimer. **Brazilian Applied Science Review**, [s.l.], v. 4, n. 1, p. 118-130, 2020.
- DE OLIVEIRA, Bruna Cristina Bezerra *et al.* MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO PRECOCE E ESTRATÉGIAS DE CONTENÇÃO DO AVANÇO DA DOENÇA DE ALZHEIMER. **Revista Tópicos**, [s.l.], v. 1, n. 3, p. 1, 2023.
- DE SOUZA, Guilherme Henrique Louzada *et al.* ABORDAGENS INOVADORAS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, [s.l.], v. 9, n. 7, p. 1523-1533, 2023.
- FERRARI-SOUZA, João Pedro; SCHILLING, Lucas Porcello. Rumo a uma nova era no diagnóstico e tratamento da doença de Alzheimer. **PAJAR-Pan-American Journal of Aging Research**, [s.l.], v. 11, n. 1, p. e44542-e44542, 2023.
- FREIRE, Dainara Silva; DA SILVA, Aline Santana; BORIN, Fabiane Yamacita Yuri. A fisiopatologia da doença de alzheimer. **Revista Terra & Cultura: Cadernos de Ensino e Pesquisa**, [s.l.], v. 38, n. 1, p. 237-251, 2022.
- LEITE, MATHEUS SOARES *et al.* DIAGNÓSTICO DO PACIENTE COM DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA. **Brazilian Journal of Surgery & Clinical Research**, [s.l.], v. 30, n. 1, p.47-50, 2020.
- LEMOS, Bruno Pereira; DE FREITAS, Jaqueline Gleice Aparecida; MENDES, Silvia Fernanda Boaventura. Doença de Alzheimer–Diagnósticos, Fatores Epigenéticos e Irisina. **Revista Saúde e Biociências**, [s.l.], v. 4, n. 1, p. 1-10, 2022.
- MAGALHÃES, Abigail Moutinho *et al.* A importância do conhecimento populacional sobre prevenção e diagnóstico da doença de Alzheimer. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, [s.l.], v. 23, n. 11, p. e14719-e14719, 2023.
- REIS, Sara Pinheiro; MARQUES, Maria Laura Dias Granito; MARQUES, Claudia Cristina Dias Granito. Diagnóstico e tratamento da doença de Alzheimer. **Brazilian Journal of Health Review**, [s.l.], v. 5, n. 2, p. 5951-5963, 2022.

ROLLER, Luísa de Faria *et al.* Diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer: importância e desafios. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, [s.l.], v. 6, n. 3, p. 2778-2786, 2024.

VASCONCELOS, J. L. M., Filho, A. M. E., Maldonado, C. M. do C., Ramos, C. S. de M., Maccare, G. G., Gregory, G. G., Barreira, G. B. R., Moraes, J. N. L. de, Oliveira, K. M. de, Silveira, L. M. C., Dutra, L. B., Zaias, L. de L., Rozza, M. F., Benigno, N. L. F., Nieto, N. L. S., Polycarpo, R. B., Carvalho, S. V., Dantas, S. O., Fundación, S. G. Y., Sá, T. S. de, & Moreira, T. C. (2024). Caminhos para o Diagnóstico Precoce: Biomarcadores Neurogenéticos na Doença de Alzheimer. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, 6(1), 2298–2305.