



Mente e memória : uma exploração multidisciplinar da doença de Alzheimer.

Bruno Silva Zanuto ¹, Ana Luiza Bosch ², Beatriz Barreira Nunes Rodrigues Kawaguti ³, Daiana de Freitas Ferreira Ramo ⁴, Daniela Luiz Nery ⁵, Hiago Silva Rocha ⁶, Lênio Airam de Pinho ⁷, Mychelle Christian Cortês ⁵, Nayara Silva Lobo ⁵, Victorya Machado Silva de Melo ⁵

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

A DA é uma doença neurodegenerativa, sendo uma das principais causas de morte global, respondendo por mais de 4% das mortes em 2016. A taxa de mortalidade relacionada à demência da DA foi de mais de 45 por 100.000 em um estudo europeu de 2013. A prevalência da DA atípica, mais comum em indivíduos com menos de 65 anos, varia entre 15-65/100.000, com alguns pacientes apresentando dificuldades visuais ou motoras, disfunção executiva e outros sintomas. A patogênese da DA está ligada à presença de aglomerados de proteína beta-amiloide (A β) extracelular, conhecidos como placas neuríticas, e emaranhados de proteínas tau hiperfosforiladas. Essas placas são formadas a partir da proteína precursora de amiloide (APP) por ação de enzimas, enquanto os emaranhados neurofibrilares consistem principalmente de proteína tau hiperfosforilada. A relação entre A β e tau é sinérgica na neurotoxicidade, com evidências de que o A β pode desencadear a formação de emaranhados de tau. Biometais como ferro, cobre e zinco também foram associados à DA, com a desregulação desses metais contribuindo para a toxicidade do sistema nervoso. Fatores genéticos, incluindo o gene APOE e mutações nos genes APP, PSEN-1 e PSEN-2, também desempenham um papel importante na DA. A presença do alelo APOE ϵ 4 aumenta significativamente o risco de desenvolver a doença. Mutações no gene APP estão associadas a um acúmulo de A β , enquanto mutações em PSEN-1 e PSEN-2 afetam a produção de A β . As manifestações clínicas incluem perda de memória, depressão, ansiedade, distúrbios de linguagem e outras alterações cognitivas e comportamentais. A fase da DA varia de pré-clínica a grave, afetando progressivamente o funcionamento diário do paciente. O diagnóstico combina avaliação clínica, testes neuropsicológicos e biomarcadores, como proteína tau, A β 42 e imagens cerebrais. O tratamento envolve medicamentos como inibidores da acetilcolinesterase e memantina, além de terapias em estudo que visam as proteínas A β . Estilos de vida saudáveis, como atividade física e dieta, também desempenham um papel importante na prevenção e tratamento da DA.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, demência, memória.

Mind and memory: a multidisciplinary exploration of Alzheimer's disease.

ABSTRACT

AD is a neurodegenerative disease and is one of the leading causes of death globally, accounting for more than 4% of deaths in 2016. The dementia-related death rate from AD was more than 45 per 100,000 in a 2013 European study. The prevalence of atypical AD, most common in individuals under 65 years of age, ranges from 15-65/100,000, with some patients experiencing visual or motor difficulties, executive dysfunction, and other symptoms. The pathogenesis of AD is linked to the presence of clusters of extracellular amyloid beta (A β) protein, known as neuritic plaques, and tangles of hyperphosphorylated tau proteins. These plaques are formed from amyloid precursor protein (APP) by the action of enzymes, while neurofibrillary tangles consist mainly of hyperphosphorylated tau protein. The relationship between A β and tau is synergistic in neurotoxicity, with evidence that A β can trigger the formation of tau tangles. Biometals such as iron, copper and zinc have also been linked to AD, with dysregulation of these metals contributing to nervous system toxicity. Genetic factors, including the APOE gene and mutations in the APP, PSEN-1, and PSEN-2 genes, also play an important role in AD. The presence of the APOE ϵ 4 allele significantly increases the risk of developing the disease. Mutations in the APP gene are associated with an accumulation of A β , while mutations in PSEN-1 and PSEN-2 affect A β production. Clinical manifestations include memory loss, depression, anxiety, language v-disorders and other cognitive and behavioral changes. The phase of AD varies from preclinical to severe, progressively affecting the patient's daily functioning. Diagnosis combines clinical assessment, neuropsychological tests and biomarkers such as tau protein, A β 42 and brain imaging. Treatment involves medications such as acetylcholinesterase inhibitors and memantine, as well as therapies being studied that target A β proteins. Healthy lifestyles, such as physical activity and diet, also play an important role in preventing and treating AD.

Keywords: Alzheimer's disease, dementia, memory.

Instituição afiliada – ¹ Discente de medicina da Universidade de Rio Verde/ Campus Rio Verde -GO (UniRV), ² Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (IMEPAC)/ Campus Araguari - MG, ³ Universidade Anhembi Morumbi, ⁴ Centro Universitário do Norte (UNINORTE), ⁵ Centro Universitário de Mineiros/Campus Trindade-GO (UNIFIMES), ⁶ Centro Universitário de Goiatuba (Unicerrado), ⁷ Universidade do Porto /Portugal

Dados da publicação: Artigo recebido em 05 de Agosto e publicado em 11 de Setembro de 2023.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n4p1695-1709>

Autor correspondente: Bruno Zanuto brunoszanuto@gmail.com





INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é uma patologia neurodegenerativa lentamente progressiva caracterizada pela presença de placas β -amiloides e emaranhados neurofibrilares. Essa doença é a principal causa de demência em pacientes senis na atualidade, ocasionando diversos distúrbios que afetam a qualidade de vida desses indivíduos, como perda progressiva da memória e prejuízos cognitivos, podendo evoluir para um estado vegetativo do paciente e a morte.

A DA foi relatada pela primeira vez pelo médico alemão Alois Alzheimer em 1906, ao estudar por alguns anos a paciente Auguste Deter levada pelo marido com queixas de distúrbios emocionais e perda da memória recente. Alois descreveu a presença de placas amiloides e perda maciça de neurônios ao examinar o cérebro de Auguste Deter e descreveu como uma doença grave do córtex cerebral (BREIJYEH et al., 2020).

A causa da DA ainda é bem discutida, mas os principais estudos indicam que a patogênese está relacionada à presença de aglomerados de proteína beta-amiloide ($A\beta$) extracelular e emaranhados de proteínas tau. Além disso pesquisas recentes mostraram que a DA possui fatores genéticos intimamente relacionadas a manifestação da doença, como o gene APOE e mutações no gene dominante, como proteína precursora amiloide (APP), Preselina-1 (PSEN-1) e Preselina-2 (PSEN-2) (KNOPMAN et al., 2021).

Desse modo, o objetivo desse estudo foi avaliar por meio da literatura atual a epidemiologia, a patogênese, as manifestações clínicas, bem como o diagnóstico e o tratamento instituído na doença de Alzheimer. Assim, contribuindo para a maior divulgação dessas doenças.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no período de agosto de 2023, por meio de pesquisas na base de dados Pubmed. Na busca, foram utilizados os descritores: “alzheimer 's disease” . Foram recuperados 8357 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados no período de 2020 a 2023, artigos de revisão de literatura, que abordaram as temáticas propostas para esta pesquisa, disponibilizados na íntegra, não havendo restrição quanto à linguagem dos artigos. Os critérios



de exclusão foram: artigos duplicados e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção, restaram 13 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: epidemiologia, patogênese, manifestações clínicas, classificação, diagnóstico e tratamento.

RESULTADOS

Epidemiologia

Os números relacionados à doença de Alzheimer ainda são bastante controversos, possuindo diversos fatores que interferem para que se chegue em valores únicos e universais.

Em 2015 o número de pessoas com demência era de mais de 40 milhões em todo o mundo, sendo que 60-70% desses indivíduos possuíam Alzheimer, e a estimativa é que esse número dobre a cada 20 anos, podendo chegar na próxima década a 75 milhões de pessoas (PERKOVIC et al.,2021).

A prevalência de DA aumenta conforme a idade e varia de acordo com as regiões do globo, alguns estudos mostraram que essa doença pode afetar cerca de 3-4% dos adultos em seus últimos anos de trabalho ou no início da aposentadoria. Alguns estudos mostraram que o sexo tem importante relação com a prevalência de demência na doença de Alzheimer, indicando que mulheres são mais suscetíveis a essa condição (MONFARED et al.,2022).

A demência, independente de suas causas, é uma das principais causas de mortes globais, sendo responsável, no ano de 2016, por mais de 4% de todas as mortes naquele ano. Uma pesquisa europeia, realizada em 2013, mostrou que a taxa de mortalidade padronizada por idade relacionadas à demência da doença de Alzheimer foi de mais de 45 por 100.00 (MONFARED et al.,2022).

Alguns estudos demonstram que a prevalência de DA atípico, mais comum em indivíduos menores de 65 anos, cujo primeiro sintomas é a perda de memória, é em torno de 15-



65/100.000 entre as idades de 45 e 64 anos, sendo que destes pacientes 8-13% apresentam dificuldades visuais ou motoras, enquanto que uma média de 8% apresentam dificuldades motoras e 2% possuem disfunção executiva (GRAFF-RADFORD et al.,2021)

Patogênese

Os principais estudos sobre a patogênese da doença de Alzheimer abordam como causa dessa patologia a presença de aglomerados de proteína beta-amiloide ($A\beta$) extracelular, chamados de placas neuríticas, que se encontram espalhados em várias partes do córtex cerebral. Além disso, outro importante fator para o estudo da patogênese da DA, são os emaranhados de proteínas tau, que inicialmente se formam na região do lobo temporal medial e depois se espalham para áreas como os lobos temporal, parietal e frontal do cérebro (KNOPMAN et al., 2021). As placas neuríticas, formadas por aglomerados de beta-amiloide ($A\beta$) insolúveis, são produzidos a partir da proteína precursora de amilóide (APP) através da ação da enzima β -secretase 1 (BACE-1) e da clivagem pelo γ -secretase. Enquanto isso, os emaranhados neurofibrilares consistem principalmente de proteína tau que sofre hiperfosforilação excessiva (PERKOVIC et al.,2021)

Na patogênese da DA relacionada aos aglomerados de proteína beta-amiloide ($A\beta$), temos que por meio de monômeros ($A\beta$), não tóxico em quantidades fisiológicas, são originados oligômeros instáveis ($oA\beta$). Estas $oA\beta$ então se agrupam para formar estruturas conhecidas como protofibrilas, que são pequenas, flexíveis e irregulares. Com o tempo, essas protofibrilas se estendem para criar fibrilas insolúveis que consistem em repetições de cadeias beta orientadas perpendicularmente ao eixo da fibra. As agregações de $A\beta$ em sua forma fibrilar, quando encontradas fora das células, são resistentes à quebra por enzimas hidrolíticas. (GUO et al.,2020)

Diante disso, o aumento desses oligômeros instáveis pode resultar na elevação dos níveis extra-sinápticos de glutamato, levando a uma situação de superexcitação das células nervosas, mediada pelo receptor extra-sináptico do ácido N-metil-D-aspartico (NMDAR). Isso, por sua vez, resulta na inibição da potenciação de longo prazo no hipocampo, causando depressão nas conexões entre as células nervosas e perda de estruturas dendríticas. Além disso, a $oA\beta$ pode perturbar o equilíbrio de cálcio dentro das células, prejudicar a função das mitocôndrias e induzir a produção de espécies reativas de oxigênio. Esses eventos, em conjunto, levam à morte programada das células nervosas, conhecida como apoptose, resultando em



perda de células cerebrais (GUO *et al.*,2020).

Em relação a neurotoxicidade da proteína tau, estudos mostraram que a forma patológica da tau pode se espalhar para as regiões pré e pós-sinápticas em compartimentos cerebrais relacionados à sinapse em casos de doença de Alzheimer. Assim, a tau pode prejudicar a formação de microtúbulos e interromper o transporte axonal, principal local de distribuição dessa proteína, prejudicando as funções pré e pós sinápticas e induzindo a morte de neurônios (GUO *et al.*,2020).

Outro importante fator no estudo da patogênese da DA é a relação entre a proteína tau e A β . De acordo com alguns estudos recentes, o A β foi capaz de desencadear a formação de emaranhados de tau em vários modelos animais transgênicos de Alzheimer. Ademais, a neurotoxicidade da A β mostrou-se dependente da tau, pesquisas mostraram que a remoção da tau pode prevenir a morte de células nervosas induzida pelo A β em experimentos *in vitro*. Além disso, estudos em animais demonstraram que a falta de tau protege contra déficits de aprendizado e memória em camundongos que produzem A β em excesso. Dessa maneira, pode-se dizer que esses dois fatores atuam de forma sinérgica para causar danos às células nervosas (GUO *et al.*,2020).

Outro importante fator predisponente de DA que tem sido estudado recentemente são os biometais, como ferro, cobre e zinco. De acordo, com essas novas pesquisas a desregulação, nutricional ou genética, desses metais poderia causar toxicidade ao sistema nervoso e colaborar com o aparecimento de DA (LEI *et al.*, 2021).

Na década de 90, descobriu-se que o zinco iônico é capaz de acelerar a formação de placas amiloides a partir da proteína A β solúvel. Posteriormente, também foi constatado que o cobre iônico e o ferro desempenham papéis semelhantes, promovendo a agregação da A β e catalisando a geração de espécies reativas de oxigênio a partir dos complexos formados. Com o tempo, foram acumuladas evidências de que esses elementos têm impacto na produção, modificação pós-traducional, agregação e toxicidade tanto da A β quanto da proteína tau, duas proteínas associadas à doença de Alzheimer (LEI *et al.*, 2021).

Fatores genéticos também estão intimamente relacionados à patogênese da doença de Alzheimer. Diversos casos de DA foram relacionados a genética e dentre os genes mais importantes para o aparecimento dessa patologia temos o gene APOE e mutações no gene



dominante, como proteína precursora amiloide (APP), Preselina-1 (PSEN-1) e Preselina-2 (PSEN-2).

Em relação aos fatores genéticos predisponentes de DA temos que a apolipoproteína E (ApoE), oriunda do gene APOE e produzida no cérebro por astrócitos e micróglia, é um fator de risco genético para DA após 65 anos. A presença do alelo APOE ϵ 4 em heterozigose aumenta o risco de desenvolver demência cerca de 3 a 4 vezes, no entanto, indivíduos homocigotos para esse gene as chances são ainda maiores, podendo chegar a 15 vezes, em comparação com indivíduos de alelo APOE ϵ 3. Existem vários mecanismos pelos quais a ApoE pode desencadear a DA, porém a principal delas diz respeito à depuração e sementeira de $A\beta$, podendo causar acúmulo precoce de $A\beta$ (KNOPMAN et al., 2021).

A proteína APP é uma proteína inserida na membrana celular, de classe I, que sofre processamento por enzimas conhecidas como α -, β - e γ -secretase, resultando na liberação de $A\beta$ e outras proteínas. Essa proteína é codificada pelo gene APP, localizado no cromossomo 21. Foram identificadas vinte e cinco mutações do gene APP que têm uma associação com a doença de Alzheimer, levando a um acúmulo significativo de $A\beta$ em níveis elevados. Enquanto outras mutações como A673T é considerada protetora contra DA, haja vista que diminui os níveis de $A\beta$ secretados (BREIJYEH et al., 2020).

O PSEN-1, localizado no cromossomo 14, é uma proteína central ativadora do complexo γ -secretase e têm função importante na produção de $A\beta$ a partir de APP. Estudos mostraram o seu papel na regulação da memória. Mutações nesse gene aumentam a proporção $A\beta$ 42/ $A\beta$ 40, o que pode se manifestar com a DA mais precoce. Por outro lado, as mutações do gene PSEN-2 são mais raras, porém quando ocorre temos uma elevação significativa na ação na atividade da γ -secretase com elevação no nível da razão $A\beta$ -42 e $A\beta$ 42/40 (BREIJYEH et al., 2020).

Manifestações clínicas

O paciente típico de DA é aquele com comprometimento cognitivo leve amnésico evoluindo para distúrbios na linguagem, cognição espacial e funções executivas que culmina com um significativo déficit no funcionamento diário desse paciente. É comum pacientes com DA em estado inicial de demência apresentarem depressão, ansiedade e retraimento social, enquanto nos casos avançados torna-se frequente episódios de alucinação, descontrole emocional e comportamentos agressivos (KNOPMAN et al., 2021).



A principal manifestação clínica associada a DA é a perda de memória. Recentes estudos mostraram que essa condição está relacionada com a neurodegeneração do locus coeruleus e o hipocampo.

A noradrenalina produzida pelo núcleo cerúleo, localizada no tronco cerebral, desempenha um papel importante na regulação da plasticidade sináptica e no fortalecimento das conexões entre neurônios, processos fundamentais para a memória e a aprendizagem. Quando a produção de noradrenalina é reduzida devido à neurodegeneração do núcleo cerúleo, a plasticidade sináptica pode ser comprometida, tornando mais difícil para o hipocampo e outras regiões do cérebro formar e consolidar memórias eficazmente. Estas alterações do núcleo cerúleo foi achada em pacientes com DA, o que explica o declínio na memória desses indivíduos, uma vez que esta regulação catecolaminérgica modula a codificação, consolidação e restauração da memória baseada no hipocampo (JAMES et al.,2020).

Outro fator que explicaria essa perda de memória nesses pacientes é o acúmulo de placas e emaranhados neurofibrilares no córtex entorrinal que com o tempo se espalharia para o hipocampo e outras regiões prejudicando a memória na DA (RAO et al.,2022).

Embora a Doença de Alzheimer seja frequentemente associada a perda de memória, a patologia da DA também diz respeito a síndromes focais não amnésicas, estando presentes de 6 a 14% dos casos de DA (FERRARI et al.,2021).

Uma manifestação focal bastante comum em indivíduos portadores de DA é a chamada atrofia cortical posterior, que envolve déficits visuoespaciais progressivos. Indivíduos com esse acometimento, geralmente, possui dificuldades em tarefas básicas e comuns do dia a dia, por exemplo, dirigir, vestir, escrever, julgar distâncias e dificuldades em perceber objetos no campo visual. Assim que a atrofia cortical posterior evolui surgem problemas relacionados à memória episódica e à linguagem (GRAFF-RADFORD et al.,2021).

Além disso, o acometimento assimétrico frontotemporais dominantes em pacientes com DA, demonstrou ter íntima relação com distúrbios relacionados à fala, sendo chamada de afasia progressiva primária (APP). A APP mostrou-se mais prevalente em pacientes menores de 70 anos e do sexo feminino. Esse acometimento se manifesta de três formas, podendo estar presente simultaneamente no paciente, são elas : afasia progressiva primária agramaticais,



afasia progressiva primária semântica e afasia progressiva primária logopênic. Dessas formas de afasia a de maior incidência em pacientes com DA é a APP logopênica, que se manifesta por dificuldade de encontrar palavras na formulação de frases e deficiências fonológicas (GRAFF-RADFORD et al.,2021).

A síndrome corticobasal, pode estar presente em 15-50% dos casos de DA, se manifestando com bradicinesia, distonia, mioclonia, apraxia, déficit sensorial cortical e o fenômeno de membro estranho. Além disso, é comum o aparecimento de memória episódica proeminente, mioclonia e afasia. Estudos mostraram que pacientes com DA acometidos pela síndrome corticobasal possuem uma relativa preservação das regiões frontais superiores em comparação com uma maior perda de volume nas regiões occipital e temporoparietal (GRAFF-RADFORD et al.,2021).

Estágios da Doença de Alzheimer

Um importante fator para a compreensão e rápido diagnóstico da DA é saber a fase em que encontra o paciente acometido dessa patologia. A Doença de Alzheimer é dividida em três estágios, são eles a fase pré-clínica, caracterizada por perda leve de memória, sem prejuízo funcional nas atividades diárias; fase leve e inicial de DA que tem como característica a perda de atenção e memória com importantes prejuízos em atividades cotidianas, além de mudança no humor e depressão; o terceiro estágio dessa doença é a fase de DA moderada, no qual a doença se espalha pelo córtex, manifestando-se com perda acentuada na memória, dificuldade de reconhecer pessoas, ler, escrever; e por último temos a DA grave, que envolve a progressão da doença para toda área do córtex e o acúmulo de emaranhados neurofibrilares e placas neuríticas, nessa fase o paciente não reconhece mais a família e pode ficar acamado com dificuldades de engolir, urinar, defecar, levando o paciente à morte. (BREIJYEH et al.,2020).

Diagnóstico

O processo de diagnóstico de um paciente com suspeita de DA começa com a avaliação da presença e gravidade do comprometimento cognitivo. Essa avaliação é conduzida por um médico qualificado com o auxílio de alguém familiarizado com a vida diária do paciente, além de um exame do estado mental do paciente. Para pacientes leves ou com funcionamento cognitivo relativamente bom, testes neuropsicológicos podem ser úteis para avaliar a extensão do comprometimento cognitivo e identificar quais áreas cognitivas estão afetadas, auxiliando



no prognóstico e na identificação da causa subjacente. O diagnóstico provisório pode ser confirmado por meio de biomarcadores (KNOPMAN *et al.*,2021).

Apesar de o diagnóstico da doença de Alzheimer (DA) ser predominantemente baseado em avaliações clínicas, a confirmação depende da presença de biomarcadores que indicam os processos fisiopatológicos associados à DA. De fato, os novos critérios de diagnóstico agora requerem a utilização de biomarcadores presentes no líquido cefalorraquidiano (LCR), como as proteínas Tau total e hiperfosforilada, bem como a razão entre A β 42 ou A β 42/A β 40, além da tomografia por emissão de pósitrons (PET) para tau e amiloide (PASSERI *et al.*,2022).

Atualmente, a tomografia por emissão de pósitrons (PET) e a análise da proteína do líquido cefalorraquidiano (LCR) possuem importante papel no diagnóstico da DA. A tau 181 fosforilada (P-tau181), depositada no cérebro e secretada no LCR, pode ser utilizada como biomarcador da DA. Esse método tem precisão de 85-90% no diagnóstico de Alzheimer. A PET é uma técnica de imagem médica avançada que permite a visualização de processos metabólicos e funcionais no cérebro. No caso da DA, o PET é frequentemente utilizado com moléculas traçadoras específicas que se ligam a proteínas anormais encontradas no cérebro de pacientes com DA. Ao injetar uma dessas moléculas traçadoras marcadas com radioisótopos no paciente e, em seguida, realizar a varredura PET, os médicos podem detectar e mapear a acumulação de placas de beta-amiloide no cérebro. Essa informação é valiosa porque as placas de beta-amiloide são um dos principais marcadores da DA. Isso pode ajudar os médicos a fazer um diagnóstico mais preciso da DA e a distinguir a doença de outras condições que podem causar sintomas semelhantes (KHAN *et al.*,2020)

Os biomarcadores são reconhecidos pela sua excelente utilidade diagnóstica na DA. Entre esses biomarcadores o p-Tau 181 se relaciona fortemente com o t-tau no líquido cefalorraquidiano e está consideravelmente aumentada na DA, porém ambos marcadores possui pequena relevância no estadiamento da gravidade do Alzheimer. Outro biomarcador que se apresenta alterado é o A β 42, encontrando-se reduzido no LCR em pacientes com DA sintomática (KHAN *et al.*,2020)

Um importante exame de imagem utilizado no diagnóstico de Alzheimer é a ressonância magnética . Um achado de extrema relevância nesse tipo de exame nos pacientes com DA é a atrofia hipocampal, porém em pacientes com demência da DA é comum a preservação do hipocampo. A ressonância magnética estrutural também é útil na visualização de micro



hemorragias, uma vez que esses sangramentos estão relacionados com os níveis de A β (KNOPMAN et al.,2021).

A tomografia com emissão de pósitrons com fluorodesoxiglicose (FDG-PET) nos pacientes com DA revela um padrão de hipometabolismo temporal-parietal e hipocampal, antecedendo a perda de volume dessas regiões. O grau de hipometabolismo medido pelo FDG-PET tem relação com o comprometimento cognitivo da DA (KNOPMAN et al.,2021).

Tratamento

O manejo e cuidado da maioria dos pacientes que sofrem com o comprometimento cognitivo leve e demência na DA ocorre por familiares próximos. Portanto, é fundamental a orientação desses cuidadores, a fim de abordarem essa situação de maneira compreensiva e com o máximo de compaixão, haja vista que para muitos familiares lidar com um membro que enfrenta dificuldades cognitivas é uma tarefa nova e desafiadora (KNOPMAN et al.,2021).

O tratamento de comorbidades associados a DA é de fundamental importância para a qualidade de vida desses pacientes. Indivíduos que possuem transtornos cognitivos e demência associados à depressão e ansiedade podem se beneficiar com intervenções farmacológicas. Dessa maneira, nesses indivíduos o tratamento se difere da população em geral, uma vez que é contraindicado o uso de medicações anticolinérgicas e fármacos com efeitos psicoativos devem ser prescritos em baixas doses (KNOPMAN et al.,2021).

A abordagem farmacológica na DA consiste em três medicamentos, aprovados desde a década de 90, são eles : três inibidores da acetilcolinesterase (donepezil, rivastigmina, galantamina) e um inibidor glutamato (memantina), utilizada apenas em caso de demência moderada a grave (FERRARI et al.,2021). Os inibidores da anticolinesterase atuam aumentando o nível de acetilcolina, uma vez que se encontra em baixos níveis no sistema nervoso central (SNC) de pacientes com DA, esta molécula atua na neurotransmissão e desempenham fundamental papel na memória. Por outro lado, a memantina tem efeito antagonista não competitivo dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), atuando na regulação dos níveis de glutamato, haja vista que altos níveis de glutamato podem causar morte de neurônios (PASSERI et al.,2022).

Atualmente, vem sendo considerado pela Federal Drug Administration (FDA) e pela



Agência Europeia de Medicamentos (EMA) o uso de anticorpo monoclonal que possuem como alvo as protofibrilas A β , o aducanumab. Sua eficácia ainda está em estudo, mas alguns ensaios clínicos comprovaram seu benefício na desaceleração do declínio na escala de avaliação clínica da demência. O Donanemabe, cujo o alvo são placas A β , mostrou-se eficaz na redução dessas placas (KNOPMAN *et al.*,2021).

Além do tratamento farmacológico, o uso de estratégias, como a mudança no estilo, é de fundamental importância para a prevenção dessa doença.

Um estudo feito com 160.000 participantes mostrou uma redução de 45% no risco de desenvolver Alzheimer devido à prática regular de atividade física. Outro estudo feito com camundongos transgênicos para DA evidenciou que os exercícios físicos contribuem para a diminuição de placas A β . Além disso, dietas consideráveis saudáveis para o coração, como a dieta mediterrânea, dietas cetogênicas mostraram-se ter grandes benefícios na prevenção e tratamento da DA (ROSA *et al.*,2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com este estudo, conclui-se que a doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa, provocada, principalmente, pela presença de aglomerados de proteína beta-amiloide (A β) extracelular e emaranhados de proteínas tau. Ao longo dos anos foram feitos avanços significativos no estudo da origem dessa doença, evidenciando que certos fatores genéticos estão intimamente relacionados à patogênese dessa doença. A DA apresenta como principal manifestação clínica a perda de memória, mas é comum apresentarem déficits neurovisuais, ataxia e afasia. O diagnóstico é baseado na avaliação clínica e a presença de biomarcadores, como proteínas Tau total e hiperfosforilada, presentes no LCR, bem como a razão entre A β 42 ou A β 42/A β 40, além da tomografia por emissão de pósitrons (PET) para tau e amiloide. A DA possui como principal tratamento o uso de medicamentos inibidores do glutamato e inibidores da acetilcolinesterase, porém diversos outros fármacos tem sido estudado na terapia desta patologia, o'que evidencia que a doença de Alzheimer ainda requer um maior nível de evidência científica e uma atenção especial de estudos especializados na área.

REFERÊNCIAS



ROSA, Adrian De la *et al.* Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. **Journal of Sport and Health Science** , [s. l.], 4 fev. 2020. DOI 10.1016/j.jshs.2020.01.004. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7498620/>. Acesso em: 28 ago. 2023.

RAO , Y. Lakshmisha *et al.* Hippocampus and its involvement in Alzheimer's disease: a review. **Biotech**, [s. l.], 1 fev. 2022. DOI 10.1007/s13205-022-03123-4. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8807768/>. Acesso em: 28 ago. 2023.

MONFARED, Amir Abbas Tahami *et al.* Alzheimer's Disease: Epidemiology and Clinical Progression. **Neurology and Therapy** , [s. l.], 11 jun. 2022. DOI 10.1007/s40120-022-00338-8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9095793/>. Acesso em: 28 ago. 2023.

PASSERI, Elodie *et al.* Alzheimer's Disease: Treatment Strategies and Their Limitations. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], 23 nov. 2022. DOI 10.3390/ijms232213954. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9697769/>. Acesso em: 28 ago. 2023.

KHAN, Sahil *et al.* Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. **Current neuropharmacology**, [s. l.], 18 nov. 2020. DOI 10.2174/1570159X18666200528142429. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7709159/>. Acesso em: 29 ago. 2023.

LEI, Peng *et al.* The essential elements of Alzheimer's disease. **Journal of Biological Chemistry** , [s. l.], 27 nov. 2020. DOI 10.1074/jbc.REV120.008207. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7948403/>. Acesso em: 31 ago. 2023.

FERRARI, Camila; SORBI, Sandro. The complexity of Alzheimer's disease: an evolving puzzle. **American physiological society**, [s. l.], 24 maio 2021. DOI 10.1152/physrev.00015.2020. Disponível em: https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00015.2020?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org. Acesso em: 1 set. 2023.

BREIJYEH, Zeinab; KARAMAN, Rafik. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease:



Causes and Treatment. **Molecules**, [s. l.], 25 dez. 2020. DOI 10.3390/molecules25245789. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7764106/>. Acesso em: 1 set. 2023.

GRAFF-RADFORD, Jonathan *et al.* New Insights into Atypical Alzheimer's Disease in the Era of Biomarkers. **HHS Public Access**, [s. l.], 20 mar. 2021. DOI 10.1016/S1474-4422(20)30440-3. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8056394/>. Acesso em: 1 set. 2023.

PERKOVIC, Matea Nikolac *et al.* Epigenetics of Alzheimer's Disease. **Biomolecules**, [s. l.], 30 jan. 2021. DOI 10.3390/biom11020195. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7911414/>. Acesso em: 31 ago. 2023.

GUO, Tiantian *et al.* Molecular and cellular mechanisms underlying the pathogenesis of Alzheimer's disease. **Molecular Neurodegeneration**, [s. l.], 16 jul. 2020. DOI 10.1186/s13024-020-00391-7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7364557/>. Acesso em: 1 set. 2023.

KNOPMAN, David S. *et al.* Alzheimer disease. **HHS Public Access**, [s. l.], 13 maio 2021. DOI 10.1038/s41572-021-00269-y. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8574196/>. Acesso em: 28 ago. 2023.

JAMES, Tony *et al.* Locus coeruleus in memory formation and Alzheimer's disease. **The European Journal of Neuroscience**, [s. l.], 27 nov. 2020. DOI 10.1111/ejn.15045. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8121900/>. Acesso em: 1 set. 2023.