Neurologia
Edição VII
Diagnósticos, Tratamentos e Cirurgias

Capítulo 11

AVANÇOS NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

ANA JULIA DA SILVA ZSCHORNAK[1]
ANDREZZA VERRI LUCCA[1]
CAROLINA GUZZO[1]
DÉBORA WAINSTEIN PAIVA[1]
GUILHERME GONÇALVES[1]
JOÃO VINÍCIUS HELLESHEIM[1]
LAURA MARIA OLIVEIRA DE CARVALHO PESSOA COSTA[1]
LEONARDO BUENO PEREIRA[1]
SOFIA REIS DADAM[1]
THIAGO COLPO[1]

[1]Discente - Curso de Medicina da Universidade do Vale do Itajaí

Palavras-chave: *Doença de Alzheimer; Biomarcadores; Terapias-alvo*

DOI 10.59290/978-65-6029-205-5.11

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma desordem neurodegenerativa progressiva e multifatorial, considerada uma das principais causas de demência no mundo. Afetando milhões de pessoas globalmente, a DA compromete progressivamente funções cognitivas, como memória, linguagem e pensamento, gerando impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes e desafios emocionais, sociais e financeiros para familiares e cuidadores (RADANOVIC, 2012).

Essa condição, predominantemente associada ao envelhecimento, pode manifestar-se em duas formas principais: genética, geralmente antes dos 65 anos, e esporádica, que ocorre após essa idade, com um risco de incidência que dobra a cada cinco anos. A forma esporádica, foco deste capítulo, está associada a processos complexos no sistema nervoso central (SNC), como a formação de placas beta-amiloides e agregados de proteína TAU hiperfosforilada, que resultam em danos estruturais e funcionais ao longo do tempo (LOPES, 2019.).

Embora os avanços científicos tenham ampliado o entendimento sobre os mecanismos da DA, o tratamento atual permanece essencialmente sintomático, reforçando a importância do diagnóstico precoce, da prevenção e da redução de fatores de risco. A abordagem eficaz exige a colaboração de equipes multiprofissionais e o constante aprimoramento de estratégias diagnósticas e terapêuticas.

Neste capítulo, discutiremos os avanços recentes no diagnóstico e no manejo da Doença de Alzheimer, explorando perspectivas futuras para enfrentar essa condição desafiadora e melhorar o cuidado aos pacientes. Os objetivos principais baseiam-se em buscar atualizações nos tratamentos e diagnósticos, com o intuito de complementar lacunas no conhecimento científico e, assim, contribuir para o aprimoramento da prática clínica, beneficiando diretamente pacientes e profissionais envolvidos no cuidado da DA.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de dezembro de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed e SciELO. Foram utilizados os descritores: "*Alzheimer's Disease*", "*Advances*", "*Diagnosis*", "*Treatment*". Desta busca foram encontrados 1.368 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês, português e espanhol; publicados no período de 2015 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo caso-controle, ensaios clínicos, meta-análise, revisão, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção, restaram 657 artigos, que foram triados para a seleção final do estudo do capítulo. Desses, 14 artigos foram submetidos a uma leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva e organizados em categorias temáticas, abordando: fisiopatologia e manifestações clínicas, avanços no diagnóstico e avanços no tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O aumento global da expectativa de vida tem sido acompanhado por uma maior prevalência e incidência de doenças neurodegenerativas. Estima-se que, atualmente, cerca de 50 milhões de pessoas em todo o mundo vivam

com algum tipo de demência. Dessas, aproximadamente 60% estão relacionados à doença de Alzheimer (SCHILLING *et al*, 2022). Esse cenário impulsiona o avanço das pesquisas, que têm se concentrado tanto na melhoria do diagnóstico quanto no desenvolvimento de tratamentos mais eficazes.

Fisiopatologia e Manifestações Clínicas

A fisiopatologia da doença de alzheimer é caracterizada principalmente pela presença de placas extracelulares de beta-amiloide e emaranhados neurofibrilares intracelulares compostos pela proteína TAU hiperfosforilada. A produção de beta-amiloide resulta do processamento anômalo da proteína precursora amiloide pelas secretases β e γ, levando à formação de monômeros Aβ40 e Aβ42, que se oligomerizam e formam placas senis. Esses depósitos de beta-amiloide desencadeiam uma cascata patogênica que inclui estresse oxidativo, inflamação, disfunção sináptica e morte neuronal (ILIYASU, 2023).

Além disso, a disfunção do cálcio intracelular tem sido implicada na patogênese da doença de alzheimer, onde a via amiloidogênica afeta a homeostase do cálcio, contribuindo para a disfunção neuronal. A perda de homeostase sináptica e a disfunção nos caminhos de depuração endossômica/lisossômica também desempenham papéis importantes na biologia da doença de alzheimer. A disrupção da proteostase e o acúmulo de células senescentes no cérebro exacerbam a neuroinflamação e a degeneração neuronal. Clinicamente, a doença de alzheimer se manifesta em comprometimento cognitivo amnéstico, com progressão de alterações cognitivas, como disfunções linguísticas, habilidades visuoespaciais e funções executivas (YARNS, 2022).

A partir disso, entende-se que caracteriza-se por lesões que afetam posteriormente a memória e a habilidade de aprendizado. Entre os prejuízos cognitivos observados na doença, destacam-se déficits em funções executivas, atenção, apraxia, agnosia e raciocínio. A agnosia, dificuldade de reconhecer pessoas, objetos e partes do próprio corpo, causa imbróglios perceptivos e atencionais. Já a afasia, que envolve alterações na linguagem, gera disfunções em âmbitos fonológicos e de comunicação. A apraxia, a incapacidade de executar tarefas motoras voluntárias adquiridas durante a vida, resulta na dificuldade em realizar ações complexas de maneira correta. Essa condição, progressiva no Alzheimer, está associada ao comprometimento do lobo parietal dominante. Por fim, é mister citar os sintomas neuropsiquiátricos, como depressão, apatia e agitação, pois se tornam comuns durante a progressão da doença (ARAGÃO, 2018).

Avanços no Diagnóstico

O diagnóstico precoce e preciso da doença de Alzheimer é crucial para o seu manejo adequado e para a implementação de intervenções terapêuticas que possam retardar sua progressão. Nos últimos anos, diversos avanços têm sido feitos nas áreas de biomarcadores, neuroimagem e avaliação clínica, proporcionando uma abordagem mais robusta e confiável para o diagnóstico (JACK *et al*., 2018).

Primeiramente, sobre os biomarcadores, esses têm se mostrado fundamentais na identificação precoce. A pesquisa tem foco nas três principais categorias de biomarcadores. Sobre as Proteínas Amiloides, a acumulação de placas de beta-amiloide no cérebro é uma característica patológica da doença A utilização de tomografia por emissão de pósitrons (PET) com ligantes específicos para amiloide, como o florbetapir, permite a visualização não invasiva

dessas placas, contribuindo para o diagnóstico diferencial (JACK *et al*., 2018).

As Proteínas TAU, por sua vez, sua hiperfosforilação leva à formação de emaranhados neurofibrilares, outra característica marcante. Estudos recentes têm demonstrado que a quantificação de TAU em líquido cefalorraquidiano (LCR) pode ser um indicador precoce da doença, mesmo antes do aparecimento dos sintomas clínicos. Ademais, a análise de citocinas e outros mediadores inflamatórios no LCR também está sendo investigada como potenciais biomarcadores para essa patologia, refletindo a resposta inflamatória associada à neurodegeneração (JACK *et al*., 2018).

Já em relação aos avanços em técnicas de neuroimagem, alguns destaques têm revolucionado o diagnóstico, como a Ressonância Magnética (RM) estrutural, que é utilizada para avaliar alterações morfológicas no cérebro, como atrofia hipocampal. A análise volumétrica automatizada tem melhorado a precisão na detecção dessas alterações. Da mesma forma, a Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET): além da visualização de depósitos de amiloide, a PET também pode ser utilizada para avaliar a atividade metabólica cerebral através do uso de fluorodesoxiglicose (FDG), permitindo identificar padrões de hipometabolismo associados à doença (DUBOIS *et al*., 2016). Já a Ressonância Magnética Funcional (fMRI) é uma técnica que tem sido explorada para entender as redes neurais envolvidas na cognição, oferecendo insights sobre a conectividade cerebral em estágios iniciais da doença (DUBOIS *et al*., 2016).

Nesse sentido, é indubitável também que a avaliação clínica continua a ser um componente essencial no diagnóstico da Doença de Alzheimer. Ferramentas padronizadas, como o *Mini-Mental State Examination* (MMSE) e a Escala de Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA), são amplamente utilizadas para detectar déficits cognitivos. No entanto, a integração de avaliações neuropsicológicas mais abrangentes e entrevistas estruturadas com familiares pode proporcionar uma compreensão mais completa do impacto funcional da doença (DUBOIS *et al*., 2016).

Por conseguinte,as diretrizes atuais, como as publicadas pelo *National Institute on Aging-Alzheimer's Association* (NIA-AA), enfatizam a importância de um diagnóstico multidimensional que combine dados clínicos, biomarcadores e neuroimagem. O processo diagnóstico deve ser individualizado, levando em consideração idade, histórico familiar e comorbidades (DUBOIS *et al*., 2016).

Avanços no Tratamento

Os tratamentos disponíveis atualmente ainda têm como objetivo o alívio dos sintomas, com vistas a retardar o processo neurodegenerativo. No entanto, já existem ensaios clínicos explorando medicações com possíveis efeitos curativos.

Terapia Genética

A terapia genética busca tratar doenças na sua origem, corrigindo genes, proteínas ou DNA defeituosos para permitir que as células se reparem. No caso do Alzheimer, avanços identificaram genes associados à patologia, abrindo possibilidades para intervenções genéticas com vírus adenoassociados recombinantes (rAAVs). Os estudos mostraram resultados promissores (KHAN *et al*, 2020).

Tuszynski e colaboradores (2015) usaram terapia gênica para introduzir o gene NGF em pacientes com Alzheimer precoce, resultando em respostas neuronais positivas, como crescimento axonal e ativação funcional, com efeitos durando até 10 anos. Outro estudo administrou o gene PGC1-alfa em camundongos, reduzindo placas amiloides e preservando a memória e células cerebrais. Ensaios clínicos mais recentes

relataram que a administração intracerebral do gene AAV2-NGF foi segura, mas sem benefícios clínicos claros, apontando a necessidade de maior precisão (KHAN *et al*, 2020).

Descobertas recentes no Instituto de Tecnologia de Massachussets destacaram o potencial de edição genética, como transformar o gene APOE4, relacionado ao Alzheimer, em APOE3, menos prejudicial. Esses avanços indicam um futuro promissor para a terapia genética no combate ao Alzheimer (KHAN *et al*, 2020).

Imunoterapia

A imunoterapia mostra-se como uma nova estratégia promissora no tratamento do Alzheimer, haja vista que tem o potencial de combater os elementos relacionados diretamente à fisiopatologia da doença, como as placas de amiloide-β (Aβ) e a proteína TAU. Em relação às placas Aβ, o ensaio clínico de fase 3 TRAILBLAZER-ALZ 2 observou as respostas clínicas dos pacientes submetidos ao tratamento com Donanemab, um anticorpo monoclonal direcionado à forma insolúvel do N-terminal da Aβ. Nesse sentido, verificou-se que o respectivo medicamento reduziu significativamente os níveis de placas Aβ no cérebro, alcançando níveis limpos em 80,1% dos pacientes do grupo com baixa/média TAU. Ou seja, evidenciou-se que o Donanemab é mais eficaz em frear a progressão da doença quando esta se encontra em estágios mais precoces (SIMS *et al*., 2023).

Outros mecanismos propostos incluem equilíbrio solúvel, que são anticorpos que neutralizam e solubilizam a Aβ tanto no cérebro quanto na periferia e fagocitose, que são anticorpos que estimulam a microglia a fagocitar placas de Aβ. Outros mecanismos incluem bloqueio de propagação e desagregação direta e drenagem periférica, consistindo em ligação a sementes amiloides para evitar sua disseminação e remoção de Aβ do cérebro para o plasma, respectivamente (KHAN *et al*, 2020).

Além disso, duas estratégias principais estão em investigação: imunização ativa e imunização passiva. A primeira usa fragmentos de Aβ para estimular células B, T e microglia, gerando respostas imunes, e a segunda envolve anticorpos monoclonais (mAbs), como bapineuzumab, solanezumab e aducanumab. Apesar de promissores, muitos desses anticorpos de primeira geração causaram efeitos colaterais graves, como edema vasogênico (ARIA-E) e micro-hemorragias (ARIA-H) (KHAN *et al*, 2020).

Atualmente, anticorpos de segunda geração estão em desenvolvimento, como BAN2401 e SAR255952, projetados para minimizar efeitos colaterais ao reduzir a atividade na região Fcγ, que estão principalmente envolvidas nos efeitos colaterais dos anticorpos monoclonais de primeira linha. Essas terapias continuam em estudo para aumentar a eficácia e segurança no tratamento do Alzheimer (KHAN *et al*, 2020).

Peptidomiméticos

Peptidomiméticos são análogos de proteínas naturais que interagem com alvos biológicos para replicar ou melhorar efeitos biológicos. No contexto da doença de Alzheimer (DA), eles podem inibir a agregação de Aβ e TAU, proteínas-chave na progressão da doença. Os principais alvos incluem o núcleo hidrofóbico central de Aβ (KLVFF) e TAU (VQIVYK ou VQIINK). Esses compostos podem prevenir a deposição e, em alguns casos, dissolver agregados pré-formados. Como inibir apenas a agregação não impede a DA, peptidomiméticos multifuncionais foram desenvolvidos, por exemplo o Thy-KSrVSrFSr (P5) que inibe Aβ e

ativa a degradação via autofagia e o GHKSrVS-rFSr (P6) que reduz toxicidade por ROS e protege DNA (KHAN *et al*, 2020).

Diversos peptidomiméticos foram projetados, incluindo aqueles baseados no núcleo hidrofóbico central (como Aβ[16-23], LPFFD, PPI-368) e no terminal C (como Gly-Val-Val-Ile-Ala-NH_2 e derivados com aminoácidos modificados). Esses compostos mostram potencial terapêutico na DA ao atuar multifuncionalmente contra agregação, toxicidade e outros fatores associados à doença (KHAN *et al*, 2020).

Probióticos, Prebióticos e Exercícios

Alterações na microbiota intestinal estão associadas à progressão da doença de Alzheimer (DA), pois os micróbios intestinais influenciam a modulação de neurotransmissores e respostas imunológicas através do eixo intestino-cérebro. Estudos em humanos e animais sugerem que probióticos, frequentemente combinados com prebióticos, podem ter um papel importante na prevenção e alívio dos sintomas da DA (KHAN *et al*, 2020).

Alguns microrganismos-chave estudados foram Lactobacillus e Bifidobacterium, sendo as principais classes investigadas. Probióticos como Bifidobacterium breve A1 mostraram redução no comprometimento de memória, inflamação neuronal e respostas imunes em modelos animais. Tratamentos com probióticos como Lactobacillus acidophilus e Bifidobacterium longum, associados a ácidos graxos ômega 3, vitaminas (A, D, B1, B3, B6, B9, B12) e exercícios físicos, demonstraram prevenir a progressão da DA e melhorar funções cognitivas (KHAN *et al*, 2020).

A suplementação com probióticos dos gêneros Lactobacillus e Bifidobacterium, junto com vitamina D, ativou o sistema imunológico. No entanto, doses excessivas podem desregular a microbiota intestinal e causar neuroinflamação (KHAN *et al*, 2020).

Assim, mais pesquisas são necessárias para confirmar a eficácia e segurança dessas estratégias na inibição da patogênese da DA.

Tratamentos em Avaliação

A pesquisa sobre medicamentos para a doença de Alzheimer (DA) é regularmente acompanhada por publicações lideradas por Jeffrey Cummings, que categorizam os tratamentos em estudo de acordo com seus mecanismos de ação e fases clínicas (NITRINI, 2024).

Na última publicação (2024), foram identificados 164 ensaios clínicos avaliando 127 medicamentos, sendo que 32 estão na fase 3, próximos da aprovação, caso sejam bem-sucedidos. Desses, os alvos terapêuticos incluem neurotransmissores/receptores sinápticos, proteína β-amiloide, plasticidade sináptica e neuroproteção, neuroinflamação, metabolismo/bioenergia e proteostase/proteinopatias, proteína TAU, neurogênese, fatores de crescimento e ritmo circadiano (NITRINI, 2024).

A maioria dos estudos foca na fase inicial da DA, buscando prevenir a progressão da doença e melhorar sintomas cognitivos em casos de comprometimento cognitivo leve (DCL) ou demência. Ensaios clínicos em fases 1 e 2, baseados em abordagens inovadoras, estão sendo investigados como potenciais tratamentos futuros (NITRINI, 2024).

CONCLUSÃO

A Doença de Alzheimer é uma condição neurodegenerativa progressiva, marcada por mudanças complexas no cérebro, como o acúmulo de placas de beta-amiloide e emaranhados da proteína TAU, que afetam a comunicação entre os neurônios. Essas alterações, além de modificações no metabolismo do cálcio e inflamação cerebral, geram os sintomas típicos da

doença. Inicialmente, o comprometimento da memória é o sinal mais comum, mas com o tempo, a doença pode afetar outras funções cognitivas e motoras, como a capacidade de reconhecer objetos e pessoas (agnosia), a dificuldade em realizar movimentos complexos (apraxia) e até mudanças na linguagem (afasia).

O diagnóstico precoce é fundamental para o manejo adequado da Doença de Alzheimer. Com o auxílio de biomarcadores como proteínas amiloides, proteínas TAU e marcadores inflamatórios e neurodegenerativos, neuroimagem e uma avaliação clínica cuidadosa, é possível identificar a doença nos estágios iniciais e acompanhar sua progressão. Avanços importantes têm sido feitos na identificação de biomarcadores, como as proteínas amiloide e TAU, além do uso de técnicas de neuroimagem, como PET e ressonância magnética, que ajudam a mapear de forma mais precisa as alterações no cérebro.

Embora os tratamentos disponíveis hoje ajudem a controlar os sintomas, a pesquisa está avançando para oferecer opções mais eficazes. Terapias genéticas, imunoterapia e peptidomiméticos são algumas das abordagens promissoras que podem, no futuro, oferecer alternativas mais eficazes ou até curativas. Além disso, intervenções como a modulação da microbiota intestinal e a prática de exercícios físicos têm mostrado efeitos benéficos na redução dos sintomas e na desaceleração da progressão da doença.

Apesar de ainda não existirem curas definitivas, os constantes avanços na ciência, aliadas à combinação de diferentes abordagens terapêuticas, trazem esperança de que seja possível retardar ou até mesmo prevenir a progressão dessa doença devastadora.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAGÃO, RF. *et al*. As Manifestações Clínicas e Implicações no Cotidiano do Idoso com Doença de Alzheimer. Revista Interdisciplinar em Saúde, Cajazeiras, v. 5, n. 2, p. 198-207, abr./jun. 2018. ISSN: 2358-7490.

DUBOIS, B.; HAMPEL, H.; FELDMAN, HH. *et al*. Preclinical Alzheimer's Disease: Definition, Natural History, and Diagnostic Criteria. Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association, v. 12, n. 3, p. 292–323, 2016. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.002.

ILIYASU, MO. *et al*. Amyloid-beta Aggregation Implicates Multiple Pathways in Alzheimer's Disease: Understanding the Mechanisms. Frontiers in Neuroscience, v. 17, p. 1-33, 11 abr. 2023. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1081938.

JACK, CR.; BENNETT, DA.; BLENNOW, K. *et al*. NIA-AA Research Framework: Toward a Biological Definition of Alzheimer's Disease. Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association, v. 14, n. 4, p. 535–562, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018.

KHAN, S.; BARVE, KH.; KUMAR, MS. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. Current Neuropharmacology, v. 18, p. 1106-1125, 2020. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32484110/.

KUMARAN, KR.; YUNUSA, S.; PERIMAL, E. *et al*. Insights into the Pathophysiology of Alzheimer's Disease and Potential Therapeutic Targets: A Current Perspective. Journal of Alzheimer's Disease, v. 91, n. 2, p. 507-530, 17 jan. 2023. SAGE Publications. Disponível em: http://dx.doi.org/10.3233/jad-220666.

NITRINI, R. Alzheimer's Disease: part 2 – The Present. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 82, n. 06, p. 001–009, 2024. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39529357/. Acesso em: 19 dez. 2024.

PAULA, VJ. *et al*. Alzheimer's Disease. Subcell Biochem, v. 65, p. 329-52, 2012. DOI: 10.1007/978-94-007-5416-4_14. PMID: 23225010.

PASSERI, E. *et al*. Alzheimer Disease Treatment Strategies and their Limitations. International Journal of Molecular Sciences, v. 23, 2022. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9697769/pdf/ijms-23-13954.pdf.

SCHILLING, LP.; BALTHAZAR, MLF.; RADANOVIC, M. *et al*. Diagnóstico da Doença de Alzheimer: Recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. Dementia & Neuropsychologia, São Paulo, v. 16, n. 3, supl. 1, p. 25-39, set. 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2022-S102PT. Acesso em: 11 jan. 2025.

SIMS, JR.; ZIMMER, JA.; EVANS, CD. *et al*. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease. JAMA, v. 330, n. 6, p. 512, 8 ago. 2023. American Medical Association (AMA). Disponível em: http://dx.doi.org/10.1001/jama.2023.13239.

THAPA, R.; BHAT, AA.; SHAHWAN, M. *et al*. Proteostasis Disruption and Senescence in Alzheimer's Disease Pathways to Neurodegeneration. Brain Research, v. 1845, p. 149202, dez. 2024. Elsevier BV. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2024.149202.

TIWARI, S.; ATLURI, V.; KAUSHIK, A. *et al*. Alzheimer's Disease: Pathogenesis, Diagnostics, and Therapeutics. International Journal of Nanomedicine, v. 14, p. 5541-5554, jul. 2019. Informa UK Limited. Disponível em: http://dx.doi.org/10.2147/ijn.s200490.

YARNS, BC.; HOLIDAY, KA.; CARLSON, DM. *et al*. Pathophysiology of Alzheimer's Disease. Psychiatric Clinics of North America, v. 45, n. 4, p. 663-676, dez. 2022. Elsevier BV. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.psc.2022.07.003.