



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

DIÓGENES SAMPAIO GALVÃO NETO

**INTERVENÇÃO TERAPÊUTICA NA DOENÇA DE ALZHEIMER:
PARAMÊTROS DOS TRATAMENTOS ATUAIS E PERSPECTIVAS**

Barreiras-BA

2023

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**INTERVENÇÃO TERAPÊUTICA NA DOENÇA DE ALZHEIMER:
PARÂMETROS DOS TRATAMENTOS ATUAIS E PERSPECTIVAS**

DIÓGENES SAMPAIO GALVÃO NETO

Professor(a) Orientador(a): CAROLINA CARVALHO DE SOUZA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade Federal do Oeste da Bahia como
requisito parcial para a obtenção do título de
Bacharel em Medicina.

Barreiras-BA

2023

FICHA CATALOGRÁFICA

G182 Galvão Neto, Diógenes Sampaio.

Intervenção terapêutica na doença de Alzheimer: Parâmetros dos tratamentos atuais e perspectivas. / Diógenes Sampaio Galvão Neto. – 2023.

32f. il.

Orientador: Prof.^a Dr.^a Carolina Carvalho de Souza..

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) – Universidade Federal do Oeste da Bahia. Centro das Ciências Biológicas e da Saúde. Barreiras, BA, 2023.

1. Doença de Alzheimer. 2. Terapêutica. 3. Perspectivas. I. Souza, Carolina Carvalho de. II. Universidade Federal do Oeste da Bahia - Centro das Ciências Biológicas e da Saúde. III. Título.

CDD 616.8311

ATA DE DEFESA PÚBLICA DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos 11 dias do mês de dezembro de 2023, às 16:30 horas, em sessão pública no auditório 2 do prédio um, na presença da Banca Examinadora presidida pela Professora Carolina Carvalho de Souza e composta pelos examinadores: Camila Almenara Cruz Pereira e Eduardo Fernandes, o aluno DIÓGENES SAMPAIO GALVÃO NETO apresentou o Trabalho de Conclusão de Curso, intitulado: “ **INTERVENÇÃO TERAPÊUTICA NA DOENÇA DE ALZHEIMER: PARAMÊTROS DOS TRATAMENTOS ATUAIS E PERSPECTIVAS** ” como requisito curricular indispensável para a integralização do Curso de Medicina. Após reunião em sessão reservada, a Banca Examinadora deliberou e decidiu pela aprovação com nota 7,33 do referido trabalho, divulgando o resultado formalmente ao aluno e demais presentes e eu, na qualidade de Presidente da Banca, lavrei a presente ata que será assinada por mim, pelos demais examinadores.



Documento assinado digitalmente
CAROLINA CARVALHO DE SOUZA
Data: 15/12/2023 18:23:37-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Presidente da Banca Examinadora



Documento assinado digitalmente
Eduardo Fernandes Barbosa
Data: 12/12/2023 17:07:21-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Examinador 01



Documento assinado digitalmente
CAMILA ALMENARA CRUZ PEREIRA
Data: 12/12/2023 06:27:37-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Examinador 02

RESUMO

Introdução: A doença de Alzheimer é a doença degenerativa mais comum do mundo, sendo a causa mais frequente de demência. Sua etiologia ainda se encontra desconhecida e o diagnóstico confirmatório limitado a *post-mortem*.

Objetivos: O objetivo deste estudo foi realizar uma busca na literatura que permita a elaboração de uma síntese da abordagem terapêutica atual e perspectivas.

Metodologia: Foi um estudo descritivo embasado na literatura presente na base de dados do PubMed e Scielo com data de publicação de até 10 anos atrás entre os idiomas inglês e português. Após a pesquisa classificaram-se 20 artigos para a realização do trabalho.

Resultados: A fisiopatologia da doença está intrinsecamente ligada ao desenvolvimento de aglomerados proteicos derivados do acúmulo de placas de A β e proteína TAU.

Conclusão: Os resultados mostraram que não somente abordagens farmacológicas são eficientes como terapêutica da doença, tratamentos não convencionais que estimulam parte sensitiva e motora auxiliam em demasia no tratamento do Alzheimer.

Considerações finais: É necessária uma compreensão mais aprofundada não somente dos tratamentos mais eficazes, mas também no entendimento dos mecanismos subjacentes à doença e na promoção de mais formas de prevenção.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, Terapêutica, Perspectivas.

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease is the most common degenerative disease in the world, being the most common cause of dementia. Its etiology is still unknown and confirmatory diagnosis is limited to post-mortem. **Objectives:** The objective of this study was to carry out a literature search that allows the elaboration of a synthesis of the current therapeutic approach and perspectives. **Methodology:** It was a descriptive study based on the literature present in the PubMed and Scielo databases with a publication date of up to 10 years ago in English and Portuguese. After the research, 20 articles were classified to carry out the work. **Results:** The pathophysiology of the disease is intrinsically linked to the development of protein clusters derived from the accumulation of A β plaques and TAU protein. **Conclusion:** The results showed that not only pharmacological approaches are efficient in treating the disease, but non-conventional treatments also that stimulate sensory and motor parts greatly help in the treatment of Alzheimer's. **Final considerations:** A deeper understanding is needed not only of the most effective treatments, but also in understanding the mechanisms underlying the disease and promoting more forms of prevention. **Keywords:** Alzheimer's disease, Therapeutics, Perspectives.

LISTA DE ABREVIATURAS

UFOB – Universidade Federal do Oeste da Bahia

CCBS – Centro de Ciências Biológicas

ABNT – Associação Brasileira de Normas Técnicas

DA – Doença de Alzheimer

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

Figura 1: Fluxograma de busca	15
Figura 2: Processamento proteolítico da APP e A β	18
Figura 3: Hiperfosforilação da proteína TAU.	19
Figura 4: Esquema de interação da ApoE, A β e fatores de risco ambientais podem desencadear a DA.....	20

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 PERGUNTA NORTEADORA	12
3 OBJETIVOS	13
3.1. OBJETIVO GERAL.....	13
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	13
4 METODOLOGIA	14
5 RESULTADOS	17
6 DISCUSSÃO	21
7 CONCLUSÕES	25
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	26
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) foi descoberta pelo psiquiatra alemão Alois Alzheimer na paciente Auguste Deter, a qual apresentava sintomas incomuns relacionados a alterações de humor, perda de memória e desorientação espacial e temporal. Em 1906, com a autópsia, Alzheimer descobriu uma atrofia cerebral junto a formação de placas e fibras proteicas retorcidas, caracterizando assim, o distúrbio neurodegenerativo de forma macroscópica (OZBEN e OZBEN, 2019).

Atualmente, a DA atinge cerca de 50 milhões de pessoas no mundo de acordo com os dados do Ministério da Saúde e afeta majoritariamente idosos, com prevalência de 7,7% em indivíduos com mais de 65 anos (CÂMARA, 2019). Além disso, esse panorama tende a ser agravado pela evolução demográfica, pois, à medida que a expectativa de vida da população aumenta, a proporção de idosos na sociedade também se eleva (CAMARGOS e GONZAGA, 2015). Sendo, portanto, um desafio significativo para a saúde mundial.

É uma doença de caráter progressivo e compromete tanto as funções cognitivas quanto psiquiátricas, resultando em demência. Além disso, exerce impacto na vida dos pacientes, cuidadores e familiares, pois é marcada por alterações comportamentais expressivas, como aumento de agressividade, desconexão com a realidade e difícil de comunicação (FETER, *et al*, 2021). Por outro lado, a não existência de cura somada à complexidade em seu diagnóstico e tratamento, contribuem para o agravamento do quadro clínico e da situação dos familiares.

Uma das principais dificuldades para o desenvolvimento de uma cura reside na compreensão da origem exata da doença. Essa limitação, em parte, relaciona-se com a predominância das análises *post-mortem* na investigação da DA, que comprometem o estudo do quadro de desenvolvimento da doença ao longo do tempo. Porém, apesar dessas dificuldades, há um consenso na literatura que fatores genéticos e ambientais estão intrinsecamente ligados ao desenvolvimento da doença, como a exposição aos metais tóxicos e às infecções virais que podem resultar em neuroinflamação (ERATNE, *et al* 2018).

Ademais, o acúmulo das proteínas descobertas por Alzheimer têm em sua composição, principalmente, aglomerados de beta-amilóide (A β) e proteína TAU hiperfosforilada. Dessa forma, provoca alterações multifatoriais, como o aumento

da neurointoxicação, difícil transporte de nutrientes, isquemia, hipóxia e morte neuronal (MACHADO, *et al*, 2020).

Sendo assim, a degradação neuronal dita a fase de progressão da doença. Normalmente o acúmulo de placas A β ou emaranhados neurofibrilares de proteína TAU se iniciam na região do hipocampo, 15 a 20 anos antes da apresentação de sintomas (período pré-clínico da doença), tendendo a se proliferar por outras regiões do cérebro ligadas às áreas associativas. (ERATNE, *et al*, 2018). Resultando, assim, em três fases distintas da doença, períodos prodrômico ou pré-clínico, moderado e tardio.

À medida que a DA evolui começam a aparecer os sintomas característicos da fase prodrômica da doença como a perda de memória de curto prazo, sendo apatia e depressão leve outras manifestações comuns entre os pacientes (OBOUDIYAT, *et al*, 2013).

O estágio moderado é representado pela progressão dos emaranhados proteicos para outras regiões cerebrais, os quais desencadeiam novos sintomas, como apraxias e agnosias. Além disso, o declive cognitivo começa a ficar evidente, pois o paciente apresenta raciocínio lógico prejudicado em paralelo a constantes alterações de humor e distúrbios de personalidade. (YILMAZ, 2015).

Na fase final ou tardia da doença, ocorre uma perda severa da capacidade de comunicação, reconhecimento de entes queridos e desorientação espacial. Esse é o estágio característico da demência, resultante da incapacidade de o paciente cuidar de si mesmo, ou seja, com a necessidade de assistência constante para a manutenção de seu estilo de vida. Logo, tal cenário afeta, significativamente, a qualidade de vida dos familiares e/ou possíveis cuidadores. (BORGHI, *et al*, 2011).

É necessário salientar que por conta da ausência de uma cura e da alta complexidade da DA, é difícil padronizar a profilaxia. Para isso, os estudos indicam a existência de um conjunto de alterações patológicas provocadas pela DA que podem ser retardadas e até evitadas com a mudança de estilo de vida. (SOUSA *et al*, 2017).

Sendo assim, há dois principais objetivos na prevenção do Alzheimer, reduzir a incidência da doença e evitar sua progressão em fases pré-clínicas. Logo, caracterizam-se os seis pilares da prevenção da Doença de Alzheimer:

exercícios regulares, gestão do stress, alimentação saudável, qualidade de sono, vida social ativa e estimulação cognitiva (BRUCKI, 2009).

A gestão do stress é de grande importância, visto que, estudos apontam uma reatividade menor do cortisol a um estressor físico em pacientes com DA, evidenciando a ligação da doença ao stress crônico. Além disso, também é comum pacientes com DA desenvolverem uma desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) que piora as alterações nos níveis de cortisol, tanto basal como reativo (BESERRA, *et al*, 2022).

Ademais, estudos recentes comprovaram a importância da irisina (proteína liberada, principalmente, durante o exercício físico) no Alzheimer, visto que, é uma proteína com função na plasticidade neuronal. Portanto, pode ajudar impedindo a desregulação de proteína TAU e melhorando o prognóstico da problemática. Assim, salienta-se a notoriedade da prática de exercício físico na prevenção da DA (LOURENÇO *et al*, 2019).

É certo que dentre os fatores de risco da DA estão hipertensão arterial, obesidade e diabetes. Parâmetros esses que desencadeiam grande carga inflamatória na corrente sanguínea, afetando também o tecido nervoso e, conseqüentemente, aumentando as chances do desenvolvimento da doença. Diante disso, a alimentação torna-se fator profilático importante. (TONET e NÓBREGA, 2008).

O diagnóstico da DA é alvo de muitos estudos, visto que, o prognóstico da doença é melhorado quando descoberta de maneira precoce. Entretanto, a confirmação diagnóstica se dá apenas através do estudo histopatológico encefálico *post-mortem*, o que limita esse quesito a suspeitas clínicas de Alzheimer ao longo da vida do paciente. Além disso, o diagnóstico diferencial é dificultado tanto pela semelhança entre muitas doenças neurodegenerativas quanto pela presença de casos mistos, particularizando os padrões de sintomas da DA (BALLARD *et al*, 2019).

A partir de 1984 muitos biomarcadores (parâmetros fisiológicos, bioquímicos e anatômicos que podem ser avaliados *in vivo*) foram introduzidos nas pesquisas na tentativa melhorar a acurácia do diagnóstico da DA. Sendo esses elaborados a partir do que se sabe da fisiopatologia da DA, ligando fases da doença a possíveis manifestações clínicas (JACK JR. *et al*, 2011).

Entre os principais biomarcadores adotados estão: o (1) acúmulo de A β – retenção de amiloide em líquido detectado por PET, (2) a degeneração ou lesão neuronal – representada em proteína TAU elevada em LCR, (3) diminuição da captação de fluorodesoxiglicose no PET em um padrão topográfico específico envolvendo o córtex temporoparietal e (4) atrofia cerebral na ressonância magnética estrutural em padrão topográfico específico, envolvendo medial, basal, e lobos temporais laterais e parietal medial e lateral. Substancialmente, cada biomarcador está ligado a uma fase da patologia e propõe um prognóstico específico do paciente, sendo os dois primeiros característicos da fase inicial da doença, o terceiro do início da morte neuronal e último da fase mais tardia (JACK JR., *et al*, 2011).

Além disso, alguns testes rápidos informais são realizados na prática clínica com o intuito de identificar alterações sutis na cognição do paciente. De forma que, mesmo não confirmando um diagnóstico assertivo o resultado do teste pode direcionar o médico para suspeitas de estados precursores da demência. Dois testes bastante utilizados são o “*teste mini-cog*” e o “*teste do desenho do relógio*” (TDR) (FERNANDES e ANDRADE, 2017).

O TDR é um teste simples, em que o paciente pode realizá-lo em cerca de 3 minutos e se baseia no desenho de um relógio com horário específico (normalmente, 08:20 ou 11:10), estimulando a concentração, capacidade motora e memória do paciente. A partir disso, uma escala é aplicada sobre o desenho e se avaliam forma, numerologia, hora, simetria, presença e apropriação dos ponteiros do relógio (cada critério é correspondente a 01 ponto). Dessa forma, caso o paciente atinja uma média abaixo de 04, o teste apontará um declive cognitivo (BEBER *et al*, 2016).

É importante que alternadamente ao TDR seja aplicado o *mini-cog*, que é dividido em 2 fases, na primeira o médico deve citar 3 palavras aleatórias (sem nenhuma semelhança entre si) e na segunda o paciente deve ditá-las. Por isso, normalmente, entre as duas fases, é proposto que o paciente realize o desenho do relógio. Nesse caso o exame apontará debilidade cognitiva caso o paciente não se recorde de alguma das 3 palavras (LARNER, 2020).

Assim, para um bom diagnóstico de DA, a história detalhada do paciente, o curso dos sintomas apresentados (descritos tanto pelo paciente como pelo cuidador ou ente querido) e uma avaliação neuropsicológica são necessários.

Além disso, em estágios já avançados da doença, a utilização de exames de imagem como TC ou RM, podem auxiliar no diagnóstico diferencial, distinguindo lesões intracranianas ou contribuindo para a suspeita de síndrome demencial, através dos biomarcadores apresentados (BALLARD *et al*, 2019). Sendo assim, com o fim de direcionar essa avaliação, critérios/protocolos são desenvolvidos constantemente para aumentar a assertividade diagnóstica.

Dessa forma, diante do aumento da prevalência de declínios cognitivos na população (principalmente em idosos), investigações contínuas que identifiquem quais fatores estão associados a esse aumento e ao desenvolvimento das doenças tornam-se cada vez mais relevantes. Pois, a probabilidade de se desenvolver uma demência a partir dos 65 anos chega, atualmente, a quase 10% (SMALL, 2016).

Além disso, tendo a DA como a doença que mais desencadeia demência no mundo (VITAL, *et al*, 2008) estudos que forneçam atualizações a respeito de seu desenvolvimento e tratamento são de grande valia. Sendo assim, um estudo que revise o tratamento atual da DA, faz-se de fundamental para a comunidade acadêmica.

2 PERGUNTA NORTEADORA

A pergunta que norteou essa revisão foi: “*Como as terapêuticas atuais impactam pacientes com a doença de Alzheimer e quais são as perspectivas resultantes dessas intervenções?*”

3 OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Investigar o impacto das intervenções terapêuticas atuais na DA, bem como perspectivas para a evolução terapêutica.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Revisar o mecanismo de desenvolvimento da doença.
- Identificar terapêuticas farmacológicas e alternativas para o tratamento da doença.
- Identificar qual melhor forma de abordagem terapêutica.

4 METODOLOGIA

Esta pesquisa utilizou o método descritivo, devido à natureza do trabalho. Sendo assim, o foco está presente na documentação minuciosa dos aspectos diversos e mecanismos da DA.

A revisão de literatura foi o método utilizado para embasar o trabalho, através de uma pesquisa extensa realizada para identificar dados e resultados já obtidos por outros pesquisadores e publicados nos meios científicos.

Dessa forma, trata-se de uma revisão narrativa, já que se propõe a discutir questões amplas do tema apresentado, partindo de uma análise literária embasada na interpretação crítica do pesquisador.

A busca do estudo foi direcionada às plataformas Scielo e PubMed, sendo notadas por sua amplitude e pertinência no domínio da saúde.

A estratégia de busca empregada foi desenvolvida na tentativa de otimizar a pertinência dos documentos recuperados. Sendo assim, empregou-se algumas palavras-chaves norteadoras da pesquisa: “Doença de Alzheimer”, “Terapêutica” e “Tratamento”, e suas respectivas traduções para o inglês.

Todas retiradas dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), já que é uma ferramenta de indexação que auxilia na busca bibliográfica específica para a literatura científica.

Mais além, para manter a coesão linguística e assegurar a compreensão dos materiais revisados, foram estabelecidas restrições temporal, temática e linguística em que apenas foram considerados artigos de 2013 – 2023 em que a DA era tema principal da proposta, disponíveis em inglês ou português.

Ademais, na tentativa de aumentar a capacidade descritiva do presente estudo, foram incluídos alguns trabalhos citados pelos estudos incluídos, visto que, complementaram a pesquisa.

Estabelecidos, então, os critérios para a seleção dos estudos, tornou-se imperativo não apenas focar em artigos que se alinham diretamente com o objetivo da pesquisa, mas também definir explicitamente aqueles que seriam excluídos.

Primeiramente, fez-se necessário excluir duplicatas, editoriais e revisões não sistemáticas, que, embora possam oferecer valiosas perspectivas e comentários sobre temas atuais, não apresentam dados substanciais pertinentes

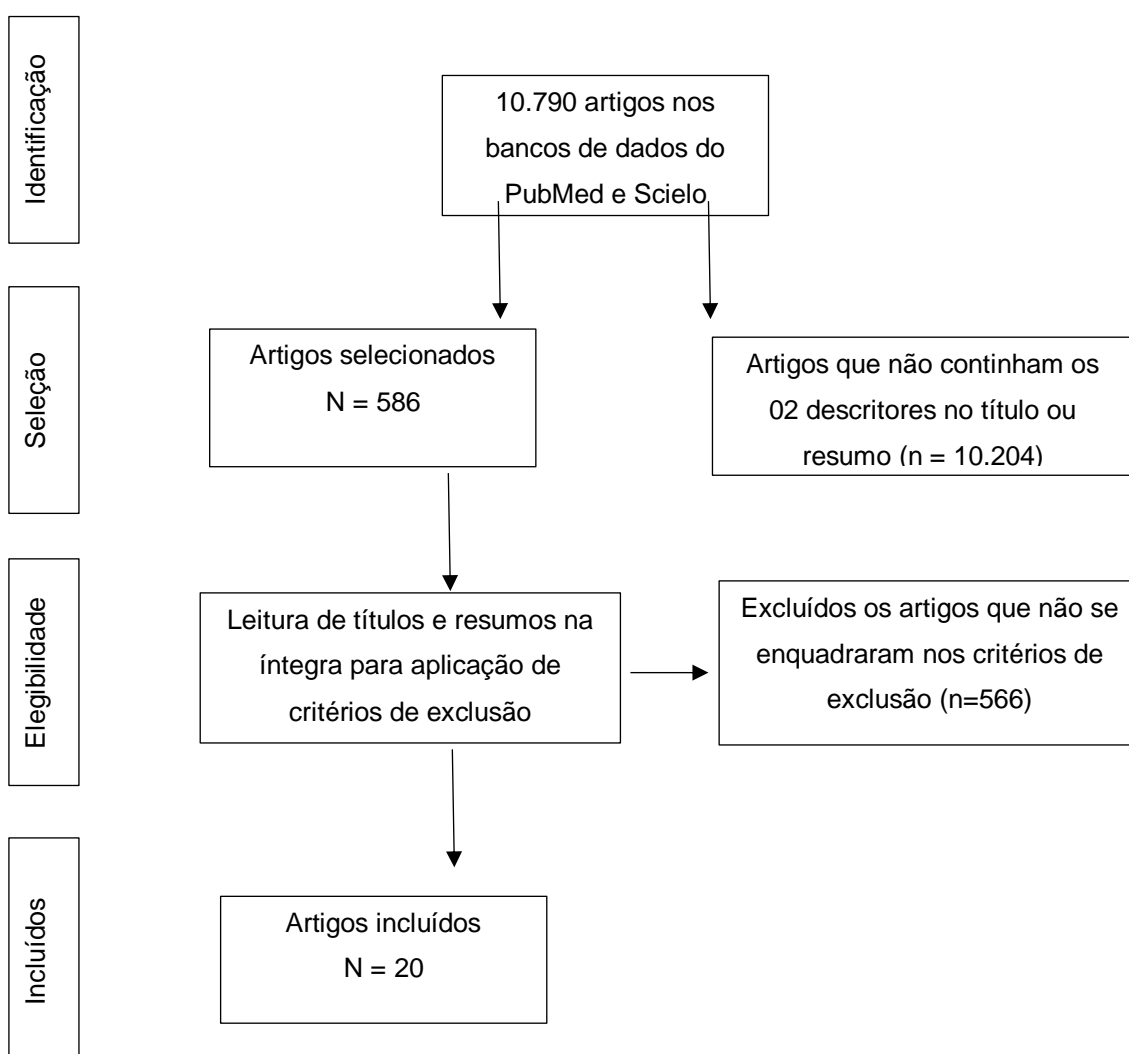
sobre as intervenções farmacológicas na DA. No mesmo viés, relatos ou séries de casos, foram excluídos por abordarem situações individuais e não fornecerem base sólida para generalizar os efeitos ou intervenções do tratamento.

Mais uma decisão foi a exclusão de ensaios pré-clínicos, já que são conduzidos em modelos *in vitro* ou animais, fazendo com que seus resultados não tenham impacto para o presente estudo. Da mesma forma, relatos de experiência que descrevem percepções e reflexões pessoais sem metodologia de pesquisa rigorosa.

Por fim, a qualidade e integridade dos estudos foi crucial para essa revisão. Assim todo e qualquer artigo que não possuir resumo disponível ou sua metodologia e/ou resultados claramente apresentados foi descartado.

Sendo assim, a busca foi realizada conforme o fluxograma:

Figura 1: Fluxograma de busca.



Fonte: Elaborado pelo próprio autor

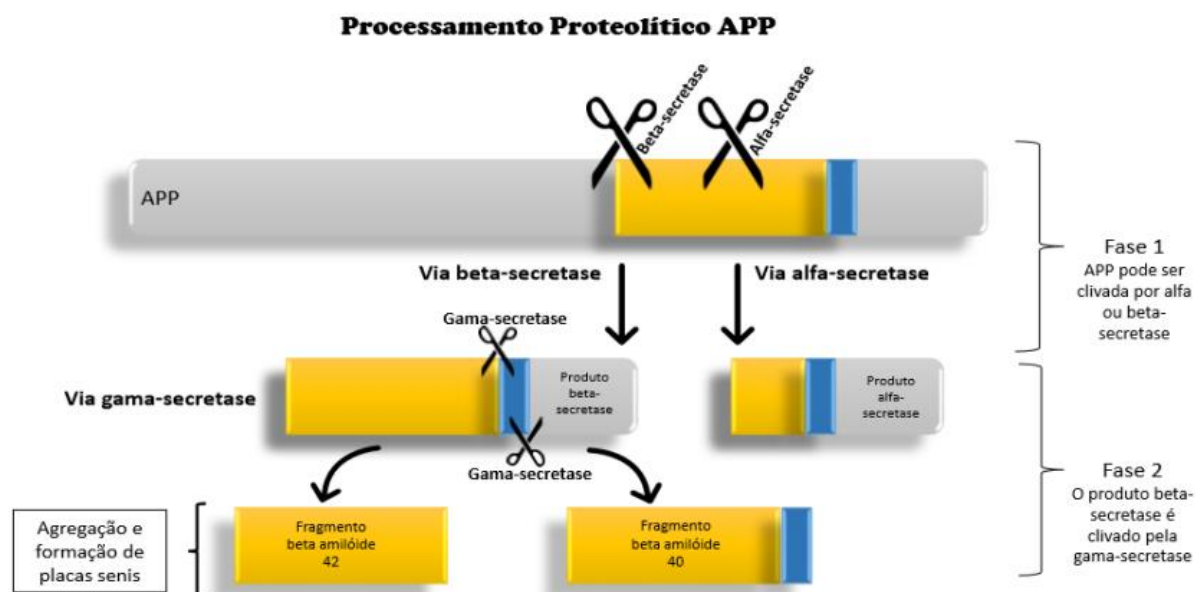
5 RESULTADOS

As incertezas acerca das etiologias da Doença de Alzheimer ainda são muito expressivas. Diante disso, há diversas possibilidades, as quais vão desde fatores genéticos a ambientais, passando por questões ligadas ao estresse oxidativo, mutações na proteína precursora da amilóide (APP), hiperfosforilação da proteína TAU e disfunções na enzima beta-secretase ou mesmo problemas relacionados ao metabolismo da glicose.

Acredita-se que a fisiopatologia da DA está fortemente associada à incapacidade de eliminar de maneira adequada a beta-amilóide (A β). Esse peptídeo é o produto da cascata de clivagem da APP que, por sua vez, pode ser realizada de duas vias, a via de alfa-secretase e a de beta-secretase. Na via da alfa-secretase, ela cliva a APP em alfa-amilóide e posteriormente A β . Já a via da beta-secretase é mediada por duas enzimas, a beta-secretase, que cliva um fragmento inicial da APP que após a ação da gama-secretase origina a A β (MACHADO, *et al*, 2020).

A beta-amilóide é um peptídeo presente no cérebro e no líquido, possuindo função estrutural e de marcador de neurotoxicidade. Na DA, há um problema no processo de clivagem da APP. Essa falha desencadeia um processo acumulativo, em que a A β passa a formar oligômeros, fibrilares e, posteriormente, placas senis. O acúmulo desse peptídeo provoca ativação dos componentes da imunidade inata neural (como ativação de microglíocitos e astrócitos) aumentando destruição e a neurointoxicação do paciente. (MEISL, *et al*, 2021).

Figura 2: Processamento proteolítico da APP e A β



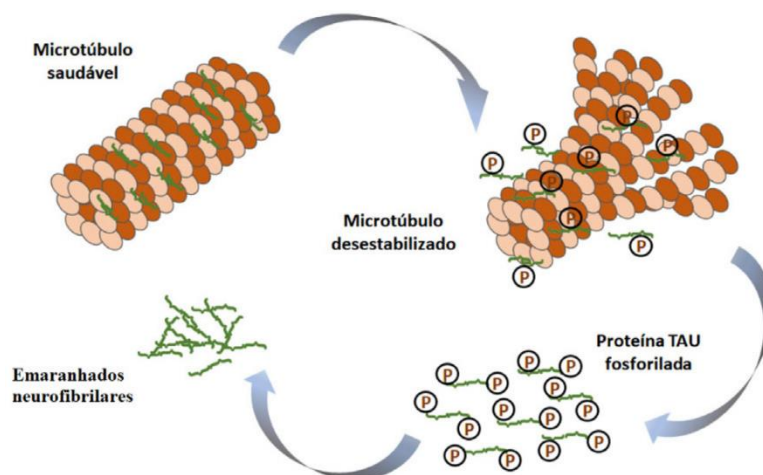
Além disso, acredita-se que a hiperfosforilação da proteína TAU tem grande impacto no desenvolvimento de DA. Visto que, a TAU é uma proteína que tem função estrutural, na formação dos microtúbulos axonais, sendo assim, quando hiperfosforilada, essa proteína tende a comprometer a estabilidade dos microtúbulos, o transporte axonal e, por consequente, a viabilidade neuronal, possuindo, assim, impacto cognitivo (DE PAULA, *et al*, 2009).

Em condições fisiológicas a proteína TAU interage com a tubulina e promove a formação dos microtúbulos, contribuindo para a estabilização axonal. Sua desestabilização pode ocorrer devido às alterações na ação das proteínas TAU cinases e TAU fosfatases. As fosfatases têm papel importante no processo de desfosforilação, principalmente a proteína fosfatase 2 (PP2A), alterações nessas proteínas podem comprometer o processo, sendo desencadeadas principalmente pela inibição de sua atividade e aumento na expressão das cinases (MEISL, *et al*, 2021).

Dessa forma, a desestabilização da proteína TAU induz na célula produção de mais TAU, por um efeito compensatório, desencadeando a formação dos emaranhados hiperfosforilados e morte celular. Sendo assim, os efeitos provocados por esses acúmulos são multifatoriais e dependem das áreas cerebrais afetadas, mas de acordo com a hipótese, a formação de emaranhados

neurofibrilares, contendo proteína TAU, as placas de A β , provocam um aumento na atividade astrocitária microglial e na neurointoxicação, desencadendo a DA (KNOPMAN, *et al*,2021).

Figura 3: Hiperfosforilação da proteína TAU.

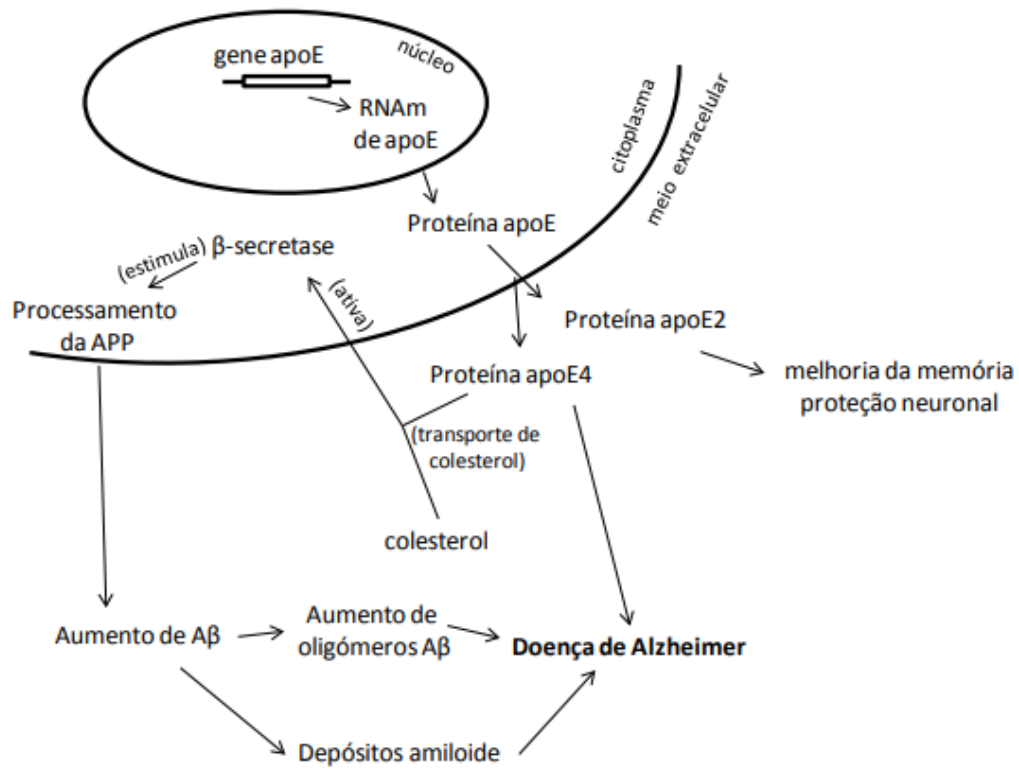


Fonte: VELLOSA, 2022

Além disso, a apolipoproteína E (ApoE) vem sendo associada à Doença de Alzheimer. Essa proteína está envolvida na redistribuição de triglicerídeos e colesterol em diversos tecidos do corpo, sendo um dos principais componentes das lipoproteínas de baixa densidade e das de alta densidade. A ApoE possui 317 aminoácidos e é produzida em sua maioria no cérebro (pelos astrócitos e micróglia) e fígado, onde é excretada para o sangue (OJOPI, *et al*, 2004).

Nos humanos, existem três variantes da ApoE, sendo ApoE2, ApoE3 e ApoE4, sendo a última, mais propícia ao desenvolvimento do Alzheimer. Isso ocorre porque quando presente essa variante favorece a formação e o acúmulo de placas amilóides, além de contribuir para o aumento da toxicidade neuronal e intensificar a resposta inflamatória responsável pela neurodegeneração da DA. Entretanto, cabe salientar que a relação entre a ApoE4 e Alzheimer é relacionada a fatores de risco, ou seja, é apenas um dos componentes de uma complexa rede de fatores genéticos, ambientais e de estilo de vida que influenciam no risco de desenvolvimento da doença (GROSSI, *et al*, 2018).

Figura 4: Esquema de interação da ApoE, A β e fatores de risco ambientais podem desencadear a DA.



Fonte: PRADO e CARDOSO, 2012.

6 DISCUSSÃO

A intervenção terapêutica na DA é um campo complexo e que necessita de constante evolução. Sendo assim, segundo a literatura uma abordagem multifuncional para o tratamento da DA é de grande importância, considerando, principalmente, os estágios iniciais da doença, já que, a estimulação motora e sensitiva pode diminuir a progressão da doença, através de esportes, terapias, meditação ou mesmo manutenção das atividades diárias dos pacientes. (TOKGOZ *et al*, 2021 e QUINTANA-HERNANDEZ *et al*, 2023 e PEDRINOLLA *et al*, 2019).

Além disso, na literatura é dito que a estimulação motora e sensitiva através de terapias e esportes não só ajuda na terapêutica da doença, mas também de maneira profilática. (LOURENÇO *et al*, 2019).

Os medicamentos, no geral, visam aliviar os sintomas ou retardar a progressão da doença, melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Por isso, o acompanhamento multiprofissional é de suma importância para o paciente, pois além do médico que pode ajudar com a prescrição de medicamentos, outras áreas da saúde como a fisioterapia e a psicologia podem ajudar no tratamento, através de uma reabilitação cognitiva multidisciplinar (MADUREIRA *et al*, 2018).

É dito que a doença é caracterizada por uma perda significativa da atividade colinérgica dos tecidos afetados. Essa baixa, ocorre por conta dos altos níveis de acetilcolinesterase presentes no cérebro de pacientes, provocando uma alta hidrólise da acetilcolina, que é o neurotransmissor mais presentes em sinapses colinérgicas, responsáveis por controle da movimentação, regulação da memória, atenção e sono (BÁRBARA MARTINS, 2017).

Há fármacos que agem na inibição dessa hidrólise, atuando no aumento da concentração sináptica de acetilcolina, para a melhoria da memória e capacidade cognitiva, o que atrasa o desenvolvimento da demência. Os dois principais fármacos responsáveis pela terapêutica são: donepezil e a rivastigmina (LIU, *et al*, 2021).

O donepezil é um inibidor competitivo reversível e altamente específico da acetilcolinesterase, que quando ligado ao sítio adequado inibe a hidrólise da acetilcolina, aumentando sua concentração livre e minimizando os sintomas da DA. Entretanto, a literatura trás que os grandes problemas do fármaco estão

ligados aos efeitos adversos (náuseas, vômito e diarreia) e a grande dificuldade em se estabelecer uma dose adequada ao paciente, pois há uma grande variabilidade de acordo com idade, peso, estado de gravidade da doença e duração do tratamento (KUMAR *et al*, 2023).

A rivastigmina é um inibidor irreversível da acetilcolinesterase, devido às ligações covalentes estabelecidas no sítio ativo da enzima. Ligação essa, formada por uma reação com um hidróxido serínico. Esse fármaco atua principalmente na DA leve a moderada, tendo ação bem seletiva e pouca possibilidade de interação com outras drogas. Por isso, nos últimos anos tem-se explorado bastante a possibilidade de derivados da rivastigmina biodegradáveis que ao ultrapassarem a barreira hemato-encefálica sejam oxidados pelo sistema nervoso central e a direcionados ao sistema colinérgico pela sua afinidade ao sítio. (MARUCCI *et al*, 2021).

Além disso, os trabalhos indicaram a 3-n-Buftalida como opção crescente no mercado e quando combinada com inibidores de colinesterase (Donepezil, Galantamina e Rivastigmina) emergiu como uma alternativa promissora, de maneira que, pacientes mostraram melhoras nas escalas do Miniexame do Estado Mental (MMSE) e *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA). (LIU *et al*, 2021; ZHOU *et al*, 2022; ZHANG *et al*, 2020 e FORLENZA, 2005). Entretanto, a literatura diz que os inibidores de colinesterase, quando escalonado há outros fármacos atuantes no sistema nervoso, naturalmente têm seu efeito aumentado (KUMAR, *et al*, 2023).

A memantina é um antagonista não competitivo do N-Metil-D-Aspartato (NMDA) e um bloqueador de canal dos receptores nicotínicos, sendo aprovada no tratamento da DA moderada e severa. Sua ação está ligada com o bloqueio do NMDA, visto que, durante a DA as concentrações de glutamato aumentam e ao ligar-se com o receptor NMDA conduzem a um aumento da neuroinflamação, consequente, neuro degeneração e morte neuronal. Sendo assim, existem vários estudos que mostram um progresso na combinação de inibidores dos receptores de glutamato e os fármacos colinérgicos (CARAMELLI *et al* 2014; LIU, *et al*, 2021 e ZHANG, *et al*, 2020).

Além disso, a eficácia da via de tratamento principal, com inibidores de colinesterase e Memantina também foi comprovada, visto que, o escalonamento

desses fármacos se fez impactante nos sintomas das fases leve e moderada da doença. (ARAÚJO e PONDÉ, 2006).

Percebeu-se, também, que o tratamento escalonado de múltiplos fármacos tem impactos maiores na fase inicial da doença (ARAÚJO e PONDÉ, 2006). Todavia, há de se questionar, até que ponto a polifarmácia prejudicaria a vida do paciente e não seria benéfica no combate à DA.

A discussão sobre otimização de doses dos fármacos como Galantamina, Donepezila, Memantina e Rivastigmina, oferece orientações claras para uma administração eficiente, sempre lembrando, também a importância de individualizar o tratamento para cada paciente. Dessa forma, os estudos apontam que uma manutenção de fármacos eficaz e personalizada, especialmente em pacientes com DA leve a moderada é de suma importância. Pois, há um efeito considerável em mecanismos neurobiológicos, como metabolismo da beta-amiloide. Medicamentos alternativos como lítio e antidiabéticos ampliam o escopo terapêutico, principalmente em pacientes com DA leve a moderada (LOU *et al* 2023).

Os estudos indicaram que a eficácia de agentes como Quetiapina, Brexipiprazol, Citalopram, Nuedexta, Prazosina e Nabilona no tratamento sintomático é inegável, embora seja necessário ressaltar que esses fármacos provocam alguns efeitos adversos e não impedem a progressão da doença, confirmando, assim, como aquilo que é dito na literatura. (FALCI, *et al*, 2019).

Quanto às terapêuticas não convencionais, a manutenção da nutrição, suplementação adequada e incentivo ao exercício físico, foram destacadas nos estudos como de suma importância nas fases iniciais da doença, mesmo se mostrando como desafios a serem enfrentados na DA, visto a dificuldade de adaptação a um novo estilo de vida em pacientes idosos (SANCHEZ, *et al*, 2019).

Essa perspectiva integrativa, que vai além do tratamento farmacológico tradicional, promove uma compreensão mais completa da doença e aponta para um futuro em que a qualidade de vida dos pacientes pode ser significativamente aprimorada. (TOKGOZ *et al*, 2021). Assim como a prática de exercício físico, segundo a literatura a regulação da alimentação é indicada não só em pacientes com a doença já estabelecida, mas também de maneira profilática, visto que,

apresenta benefícios não só para a DA mas para outras doenças crônicas, como diabetes, hipertensão e obesidade (TONET e NÓBREGA, 2008).

Ademais, os estudos indicaram que os seis pilares da profilaxia são de grande valia não apenas para a profilaxia da DA, mas também nas fases iniciais da doença, visto que incentivam a redução da neuroinflamação e ajudam na manutenção da cognição, estimulando parte sensitiva e motora (BRUCKI, 2009). Sendo importante ressaltar o exercício físico com papel importante não apenas através da ação da irisina (LOURENÇO *et al*, 2019), mas também está associado à redução dos depósitos de beta-amiloide, à diminuição da perda de volume de massa cinzenta no hipocampo e melhoria no metabolismo da beta-amiloide. Esses pontos sugerem que estratégias não farmacológicas, como a promoção de um estilo de vida ativo, podem desenvolver-se como novas abordagens terapêuticas em meio ao tratamento da DA (SÁNCHEZ *et al*, 2019 e TOKGOZ, *et al*, 2021).

Além disso, a terapia *mindfulness* demonstrou, nos estudos, poder retardar o declínio cognitivo associado ao humor nos estágios iniciais da doença. Essa maneira mais holística não apenas visa preservar a função cognitiva, mas reconhece, também, a importância do bem-estar físico e emocional dos pacientes, sendo promissor na parte inicial do tratamento da DA. Sendo assim, os benefícios dessa abordagem não se limitam apenas ao alívio sintomático, mas também pode ser constatado uma diminuição da pressão arterial e dos níveis de cortisol, o que auxilia na diminuição da neuroinflamação, corroborando ainda mais para o retardamento da doença (QUINTANA-HERNANDEZ, *et al*, 2023 e PEDRINOLLA, *et al*, 2019).

Apesar de tudo, na literatura é dito que maneiras tão holísticas de tratamento não se mostraram tão eficientes quando não associadas a tratamentos não farmacológicos. Dessa forma, fica evidente que a abordagem terapêutica deve ser multifatorial, diante a complexidade da doença (LOU *et al*, 2023).

Este estudo apresenta algumas limitações, incluindo a generalização dos resultados pela heterogeneidade entre os estudos, com variações em populações, intervenções e desfechos.

7 CONCLUSÕES

A Doença de Alzheimer é a maior causa de demência no mundo, sendo um problema que não se sabe a origem, dificultando tratamento e estudos a seu respeito.

Este estudo objetivou investigar o impacto das intervenções terapêuticas atuais na DA, bem como perspectivas para a evolução do tratamento. Desse modo, observou-se que a compreensão da fisiopatologia da doença é crucial não apenas para fundamentar a escolha dos tratamentos, mas também para direcionar melhores e mais eficazes estratégias terapêuticas, diante a complexidade do processo de manifestação da doença.

Diante disso, tratamentos com anticolinérgicos ou inibidores do glutamato, não devem ser tidos como única forma de terapêutica para a DA, visto que, incentivos a atividades que promovam atividade cognitiva motora e sensitiva (como *mindfulness*, exercício físico, terapia) mostraram-se de grande valia no tratamento da doença.

Ademais, é crucial realizar revisões periódicas dos medicamentos utilizados por pacientes com DA, visando evitar a ocorrência de polifarmácia. Pois, frequentemente, durante o curso terapêutico há um acúmulo significativo de fármacos indicados (como psicofármacos, anticolinérgicos, inibidores do glutamato e outros medicamentos relacionados a diferentes condições do paciente). Essa prática é essencial para assegurar não só a eficiência medicamentosa e do tratamento, mas como diminuir possíveis efeitos adversos durante a terapêutica.

Sendo assim, a abordagem multiprofissional individualizada e acompanhada por familiares/cuidadores em pacientes com DA é de suma importância, visto que, é uma doença que não só descaracteriza o paciente, como também afeta sua família e cuidadores.

Dessa forma, a otimização de doses de medicamentos, seu escalonamento no diagnóstico precoce e o incentivo a práticas alternativas para estímulo motor e sensitivo, além da atuação de múltiplos profissionais no tratamento ao paciente, caracterizam a melhor abordagem atual para o tratamento da doença.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DA é um problema de saúde mundial, uma doença que afeta milhões de idosos e que não se sabe qual etiologia exata ou como se fabricar a cura. Entretanto, apesar dos muitos mistérios a respeito do problema, sabe-se que sua fisiopatologia está intrinsicamente ligada ao acúmulo de A β e a hiperfosforilação da proteína TAU, que comprometem o sistema nervoso através da formação dos emaranhados proteicos e causam a debilidade cognitiva dos pacientes.

Diante a dificuldade na descoberta de uma cura, os tratamentos ficam restritos a tentativa de diminuir a sintomatologia ou diminuir o avanço da doença. Sendo assim, psicofármacos que atuem nos transtornos comportamentais e de humor são rotineiramente prescritos, além de medicamentos como os anticolinérgicos e os inibidores de glutamato que tentam diminuir a progressão da DA.

Dessa forma, à medida que a ciência avança no estudo da DA, é evidente que há uma evolução quanto as perspectivas das descobertas de melhores abordagens para a doença neurodegenerativa, como o surgimento de novos tratamentos com anticorpos monoclonais (como o Aducunumabe), não abordados por esse estudo.

Sendo assim, a crescente necessidade de compreensão da doença não pode ser deixada de lado, visto a imprescindibilidade de novos trabalhos do problema apresentado.

Nesse contexto, os estudos da DA não podem apenas residir na busca por tratamentos mais eficazes, mas também na compreensão aprofundada dos mecanismos subjacentes e na promoção de formas de prevenção. Visto que, a cada avanço, a ciência torna-se mais próxima de transformar o paradigma de cuidado dos pacientes afetados por essa condição debilitante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAÚJO, Rosana Soares; PONDÉ, Milena Pereira. Eficácia da memantina na doença de Alzheimer em seus estágios moderado a grave. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, [S. l.], v. 55, n. 2, p. 147-153, 15 mar. 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpsiq/a/qqZNVhdq49ZvTmcgByDNqJL/#>. Acesso em: 15 dez. 2023.

BALLARD, C; GAUTHIER, S; BRAYNE, A; AARSLAND, D; JONES, E. Alzheimer's disease. *The Lancet*, [S. l.], ano 9770, v. 19, n. 377, p. 1019-1031, 19 mar. 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21371747/>. Acesso em: 23 nov. 2022.

BÁRBARA MARTINS, Sousa. Abordagem Terapêutica na Doença de Alzheimer. 2012. 60 p. Tese (Mestrado Integrado de Ciências Farmacêuticas) - Universidade do Algarve, [S. l.], 2017. Disponível em: <https://sapientia.ualg.pt/bitstream/10400.1/10408/1/Tese.pdf>. Acesso em: 11 out. 2023.

BEBER, Bárbara Costa *et al.* The Clock Drawing Test: Performance differences between the free-drawn and incomplete-copy versions in patients with MCI and dementia. *Dement. neuropsychol*, [S. l.], v. 10, n. 03, p. 227 - 231, 15 jun. 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/dn/a/vGDF9qGNkSp5B9HznNhTdzh/?lang=en>. Acesso em: 1 dez. 2022.

BESERRA, Ana *et al.* REATIVIDADE DO CORTISOL A UM ESTRESSOR FÍSICO EM PACIENTES COM DEPRESSÃO E DOENÇA DE ALZHEIMER. *Dementia & Neuropsychologia*, [S. l.], v. 16, n. 1, p. 61-68, jan. 2022. Disponível em: <https://scielo.br/j/dn/a/Nt5YYMMrtB9wvJmfTjBZzGR/abstract/?lang=pt#>. Acesso em: 6 dez. 2023.

BORGHI, Ana Carla *et al.* QUALIDADE DE VIDA DE IDOSOS COM DOENÇA DE ALZHEIMER E DE SEUS CUIDADORES. *Rev Gaúcha Enferm, Porto Alegre*, v. 32, n. 04, p. 751 - 758, 4 dez. 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rngenf/a/r8kHnHm8n5PZnGPW98yggqFk/?lang=pt>. Acesso em: 30 nov. 2022.

BOTTINO, Cássio M. C. *et al.* Eabilitação cognitiva em pacientes com doença de Alzheimer: Relato de trabalho em equipe multidisciplinar. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, [S. l.], v. 60, n. 1, p. 70-79, 11 abr. 2002. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/KNGGvdNK7KnF3F756gvn9Gw/#>. Acesso em: 6 dez. 2023.

BRUCKI, Sonia Maria Dozzi. A prevenção da doença de Alzheimer existe? *Dementia & Neuropsychologia*, [S. l.], v. 3, n. 3, p. 209-213, 3 set. 2009. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/dn/a/CmhNHKzh3vCFx9svrnfJ9fM/abstract/?lang=pt#>. Acesso em: 6 dez. 2023.

CÂMARA, Alice Barros. Receptores neurais e a doença de Alzheimer: uma revisão sistemática da literatura sobre as famílias de receptores mais associadas a doença, suas funções e áreas de expressão. *J Bras Psiquiatr*, [S. l.], p. 161 - 176, 13 ago. 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpsiq/a/zhR54Rdjf7b8DtThLzp5HYJ/?lang=en>. Acesso em: 30 nov. 2022.

CAMARGOS, Mirela Castro Santos; GONZAGA, Marcos Roberto. Viver mais e melhor? Estimativas de expectativa de vida saudável para a população brasileira. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 31, n. 7, p. 1460 - 1472, 7 jul. 2015. Disponível em: <https://scielosp.org/article/csp/2015.v31n7/1460-1472/>. Acesso em: 30 nov. 2022.

DE FALCO, Anna *et al.* DOENÇA DE ALZHEIMER: HIPÓTESES ETIOLÓGICAS E PERSPECTIVAS DE TRATAMENTO. *Quím. Nova*, [S. l.], v. 39, n. 1, p. 63-80, 29 dez. 2023. Disponível em: DOENÇA DE ALZHEIMER: HIPÓTESES ETIOLÓGICAS E PERSPECTIVAS DE TRATAMENTO. *Quím. Nova*, [S. l.], v. 39, n. 1, p. 63-80, 29 jan. 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/6QpByS45Z7qYdBDtD5MTNcP#>. Acesso em: 6 dez. 2023. Acesso em: 6 dez. 2023.

DE PAULA, Vanessa J. R. *et al.* PAPEL da proteína Tau na fisiopatologia da demência frontotemporal. *Arch. Clin. Psychiatry (São Paulo)*, [S. l.], ano 5, n. 36, p. 212-217, 13 mar. 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpc/a/8rY9xx4R3tPsNj7yxT9Y94N/#>. Acesso em: 6 dez. 2023.

DE SOUZA, Marcela Tavares; DA SILVA, Michelly Dias; DE CARVALHO, Rachel. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*, São Paulo, ano 1, n. 8, p. 102 - 106, 1 mar. 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eins/a/ZQTBkVJZqcWrTT34cXLjtBx/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 30 nov. 2022.

ERATNE, Dhamidhu; LOI, Samantha M; FARRAND, Sarah; KELSO, Wendy; VELAKOULIS, Dennis; LOOI, Jeffrey CL. Li L, Qiao X, Wang X, Liu D, Xue Q, Han L, Dai F, Ma G, Yang Z, Zhang T, Yang S, Cai S, Gao M, Yang J. The Asociación between apolipoprotein E and gallstone disease: an updated meta-analysis. *BMC Med Genet*. 2019 Jun 14;20(1):109.: 10. PMID: 31200656; PMCID: PMC6570961. *Austral psychiatry*, [S. l.], p. 1-11, 1 mar. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29614878/>. Acesso em: 23 nov. 2022.

FALCI, Denise Mourão *et al.* Uso de psicofármacos prediz incapacidade funcional entre idosos. *Rev Saúde Pública*, [S. l.], v. 53, n. 21, p. 1-12, 29 mar. 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/5KvKhwnbsMMDSc8jWjgYmJ/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 15 dez. 2023.

FERNANDES, Janaína da Silva Gonçalves; ANDRADE, Márcia Siqueira de. REVISÃO SOBRE A DOENÇA DE ALZHEIMER: DIAGNÓSTICO, EVOLUÇÃO E CUIDADOS. *Psicologia Saúde e Doenças*, [S. l.], v. 18, n. 1, p. 131 - 139, 19 jan. 2017. Disponível em: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=36250481011>. Acesso em: 1 dez. 2022.

FETER, Natan *et al.* Who are the people with Alzheimer's disease in Brazil? FindiWho are the people with Alzheimer's disease in Brasil? Findings from the Brazilian Longitudinal Study of Agingngs from the Brazilian Longitudinal Study of Aging. *Rev bras Epidemiol*, [S. l.], n. 210018, p. 1-13, 24 out. 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbepid/a/Gj8VfsHw7hZ4z7LhcFcn6DH/?lang=en>. Acesso em: 23 nov. 2022.

FORLENZA, Orestes V. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, [S. l.], v. 32, n. 03, p. 137-148, 12 ago. 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpc/a/RtsYhwhHPBmSvpXgJHzdVWs/#>. Acesso em: 6 dez. 2023.

GALVÃO, Taís Freire; PEREIRA, Maurício Gomes. Revisões sistemáticas e outros tipos de síntese: comentários à série metodológica publicada na *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. *Epidemiol. Serv. Saúde*, [S. l.], v. 3, n. 31, p. 1-6, 19 dez. 2022. Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/ress/2022.v31n3/e2022422/>. Acesso em: 9 out. 2023.

GROSSI, Marina Felipe *et al.* OxLDL plasma levels in patients with Alzheimer's disease. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, [S. l.], v. 76, n. 4, p. 241-246, 17 dez. 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/d9SKK7QVGG8Jz49k4TQkVVJ/?lang=en>. Acesso em: 9 out. 2023.

Jack, JR, *et al.* Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*, [S. l.], p. 257-262, 7 maio 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21514247/>. Acesso em: 23 nov. 2022.

Knopman DS, Amieva H, Petersen RC, Chételat G, Holtzman DM, Hyman BT, Nixon RA, Jones DT. Alzheimer disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 May 13;7(1):33. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33986301/> Acesso em: 23 nov. 2022.

Kumar A, Gupta V, Sharma S. Donepezil. 2023 Aug 17. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513257/>. Acesso em: 9 nov. 2023

LARNER, Andrew J. Mini-Cog versus Codex (cognitive disorders examination) Is there a difference? *Dement. neuropsychol*, [S. l.], v. 14, n. 2, p. 128 - 133, 14 jun. 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/dn/a/RLg5wsFzg5G77hNtf5ywXrr/?lang=en>. Acesso em: 1 dez. 2022.

LOURENÇO, M.V. *et al.* Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models. *Nat Med*, [S. l.], v. 25, p. 165-175, 2019. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41591-018-0275-4>. Acesso em: 23 nov. 2022.

MACHADO, Annelisa Pimentel Rezende *et al.* Neuroinflamação na doença de Alzheimer. *Revista Brasileira Militar de Ciências*, [S. l.], v. 06, n. 14, p. 30-38, 3 fev. 2020. Disponível em: <https://rbmc.emnuvens.com.br/rbmc/article/download/33/27>. Acesso em: 6 dez. 2023.

MADUREIRA, Bruna Guimarães *et al.* Efeitos de programas de reabilitação multidisciplinar no tratamento de pacientes com doença de Alzheimer: uma revisão sistemática. *Cad. saúde colet*, [S. l.], p. 518, 2 abr. 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cadsc/a/f5HGg8NjBHMxZ3njY9dTZnJ/?lang=pt#>. Acesso em: 18 jul. 2023.

MARUCCI, Gabriella *et al.* Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *ELSEVIER*, [S. l.], ano 2021, v. 190, n. 108352, p. 1-15, 1 jun. 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028390820304202?via%3Di> hub. Acesso em: 9 nov. 2023.

Meils G, Hidari E, Allinson K, Rittman T, DeVos SL, Sanchez JS, Xu CK, Duff KE, Johnson KA, Rowe JB, Hyman BT, Knowles TPJ, Klenerman D. In vivo rate-determining steps of tau seed accumulation in Alzheimer's disease. *Sci Adv*. 2021 Oct 29;7(44):eabh1448. PMID: 34714685; PMCID: PMC8555892. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34714685/> Acesso em: 23 nov 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Conhecer a demência, conhecer o Alzheimer: o poder do conhecimento – setembro, Mês Mundial do Alzheimer. *Biblioteca Virtual em Saúde*, [S. l.], set. 2021. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/conhecer-a-demencia-conhecer-o-alzheimer-o-poder-do-conhecimento-setembro-mes-mundial-do-alzheimer/>. Acesso em: 23 nov. 2022.

OBOUDIYAT, Carly *et al.* Alzheimer's Disease. *Semin Neurol*, [S. l.], v. 33, p. 313-329, 4 nov. 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24234352/>. Acesso em: 23 nov. 2022.

OJOPI, Elipa P. Benquique *et al.* Apolipoproteína E e a doença de Alzheimer. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, [S. l.], v. 31, n. 1, p. 26-33, 24 jul. 2004. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/rpc/a/65R3XfvGzKZPXK7ddbLLxsP/#>. Acesso em: 6 dez. 2023.

OZBEN, Tomris; OZBEN, Serkan. Neuro-inflammation and anti-inflammatory treatment options for Alzheimer's disease. *ELSEVIER*, 74, p. 87 - 89, 4 abr. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30954437/>. Acesso em: 30 nov. 2022.

PAULO, Caramelli *et al.* Effects of galantamine and galantamine combined with nimodipine on cognitive speed and quality of life in mixed dementia: a 24- week, randomized, placebo-controlled exploratory trial (the REMIX study). *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, [S. l.], v. 72, n. 4, p. 411-417, 4 jun. 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/W7ZByRSsbgT8kG3F6M7hSLN/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 11 out. 2023.

PRADO, Denise; CARDOSO, Inês Lopes. Apolipoproteína E e Doença de Alzheimer. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, [S. l.], p. 118-125, 12 nov. 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpc/a/65R3XfvGzKZPXK7ddbLLxsP/>. Acesso em: 6 dez. 2023.

SÁ, Camila de Carvalho, *et al.* Eficácia da reabilitação cognitiva na melhoria e manutenção das atividades de vida diária em pacientes com doença de Alzheimer: uma revisão sistemática da literatura. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, [S. l.], v. 68, n. 3, p. 153-160, 21 out. 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpsiq/a/LB5qdpzsyDxtPJDnn6CvwSz/?lang=pt#>. Acesso em: 6 dez. 2023.

SERENIKI, Adriana; VITAL, Maria Aparecida Barbato Frazão. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. *Rev. Psiquiatr RS.*, Rio Grande do Sul, v. 30, n. 1, p. 1-17, 18 dez. 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rprs/a/LNQzKPVKxLSsjbTnBCps4XM#>. Acesso em: 6 dez. 2023.

SMALL, G.W. Detection and prevention of cognitive decline. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, v. 24, n. 12, p. 1142-1150, 2016. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1064748116302202>>. Acesso em: 4 de outubro de 2023

SMITH, Gwen S. Molecular imaging of the association between serotonin degeneration and beta-amyloid deposition in mild cognitive impairment. *ELSEVIER*, [S. l.], v. 37, n. 103322, p. 1-13, 5 jan. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36680976/>. Acesso em: 8 nov. 2023.

TONET, Andrey Cecília; NÓBREGA, Otávio de Toledo. Imunossenescência: a relação entre leucócitos, citocinas e doenças crônicas. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, [S. l.], v. 11, n. 2, p. 259-273, 21 maio 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbgg/a/hYKx9yM6KfDR7ygsFLJPTsR/?format=pdf>. Acesso em: 6 dez. 2023.

VELLOSA, Ana Beatriz Silva et al. Atividade anti-Alzheimer de substâncias oriundas de produtos naturais e de origem sintética: alguns exemplos importantes dos últimos 20 anos. *Química Nova*, [S. l.], v. 45, n. 4, p. 435-454, 8 jun. 2022.

YILMAZ U. Alzheimer-Demenz [Alzheimer's disease]. *Radiologe*. 2015 May;55(5):386-8. German. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25957008/> Acesso em: 23 nov 2022