



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

JÚLIA GABRIELA DE MELO SILVA

DOENÇA DE ALZHEIMER: FISIOPATOLOGIA, ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS
ATUAIS E PERSPECTIVAS DE NOVOS TRATAMENTOS

Brasília - DF
2025

JÚLIA GABRIELA DE MELO SILVA

**DOENÇA DE ALZHEIMER: FISIOPATOLOGIA, ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS
ATUAIS E PERSPECTIVAS DE NOVOS TRATAMENTOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
à Faculdade de Ciências da Saúde –
Departamento de Farmácia, com requisito
parcial à obtenção do título de Bacharel em
Farmácia.

Orientador: Profa Dra. Paula Maria Quaglio
Bellozi

Coorientador: Dr. Wellington de Medeiros
Barros

Brasília - DF

2025

AGRADECIMENTOS

A minha jornada acadêmica foi possível graças ao apoio, incentivo e colaboração de muitas pessoas e instituições, às quais expresso minha profunda gratidão.

À Deus, que me guiou e me sustentou ao longo de toda minha vida, especialmente nos momentos mais difíceis da jornada acadêmica. Sou imensamente grata pela Sua misericórdia, amor e bondade para comigo. Certamente, não teria chegado até aqui se não fosse por Ele.

Aos meus pais, agradeço pelo exemplo de dedicação e amor, pelos sacrifícios feitos, pelo cuidado, suporte, conselhos e compreensão. Sou quem sou graças a vocês. Sou grata a Deus por suas vidas e por todo apoio incondicional.

Aos meus irmãos, que sempre me ofereceram conselhos valiosos e foram fonte de incentivo para que eu seguisse meus sonhos e me tornasse uma pessoa melhor. Obrigada por vibrarem comigo a cada conquista, por suportarem meus momentos de ansiedades e crises e por me arrancarem sorrisos mesmo nos momentos difíceis.

Aos meus amigos, por estarem ao meu lado em todos os momentos e serem uma fonte de alegria e alívio nos períodos em que a pressão acadêmica parecia insuportável.

À professora Dra. Paula Maria Quaglio Bellozi, pela orientação dedicada, e ao Dr. Wellington de Medeiros Barros, pela coorientação. Agradeço por suas correções, pelo auxílio prestado e pelo suporte constante durante a elaboração deste projeto.

Aos docentes e colegas de curso, pela troca de conhecimento, pelo suporte e pelas experiências compartilhadas ao longo dessa caminhada.

A todos, o meu mais sincero agradecimento.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAT	<i>Animal assisted therapy</i>
A β	Beta-amiloide
A β Os	Oligômeros β -amiloide
ACh	Acetilcolina
AChE	Acetilcolinesterase
AChEi	Inibidor da acetilcolinesterase
ADAS-Cog	<i>Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale</i>
AFRS	Atividade física regular e sistematizada
Ag-ADNI	<i>Argentine-Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative</i>
AINEs	Anti-inflamatórios não esteroidais
APOE	Apolipoproteína E
APP	Proteína precursora amiloide
ARIA	Anormalidades de imagem relacionadas à amiloide
ARIA-E	ARIA-Edema
ARIA-H	ARIA-Hemorrágica
ASOs	Oligonucleotídeos <i>antisense</i>
AVE	Acidente vascular encefálico
β APP	Fragmento solúvel A β
BACE1	Proteína β -secretase
BChE	Butirilcolinesterase
BDNF	<i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i>
BHE	Barreira hematoencefálica
CAMCOG	<i>Cambridge Cognition Examination</i>
CCL	Comprometimento cognitivo leve
CDR	<i>Clinical Dementia Rating</i>
CDR-SOB	Dementia Rating–Sum of Boxes
ChAT	Acetiltransferase
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
CTF	Fragmento C terminal
DA	Doença de Alzheimer

DeCS/MeSH	Descritores em Ciências da Saúde
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DMCD	Droga modificadora do curso da doença
EC	Estimulação cognitiva
ERK	Quinase regulada por sinais extracelulares
ERO	Espécies Reativas de Oxigênio
ERN	Espécies Reativas de Nitrogênio
FBM	Fotobiomodulação
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GDO	Global Dementia Observatory
GFAP	<i>Glial Fibrillary Acidic Protein</i>
GSH	Glutationa
GSK-3	Glicogênio sintase quinase-3
GST	Glutationa S-transferase
5-HT	5-hidroxitriptamina
iBACE1	Inibidores da β -secretase 1
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IFN- γ	Interferon-gama
IGF-2	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 2
IL-6	Interleucina-6
IL-1 β	Interleucina-1beta
ISRS	Inibidores seletivos da recaptação da serotonina
ITBS	<i>Intermittent theta-burst stimulation</i>
LCR	Líquido cefalorraquidiano
MAO-B	Monoamina oxidase tipo B
MBI	Comprometimento comportamental leve
MDA	Malondialdeído
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
MoCA	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
MSCs	<i>Mesenchymal Stem Cells</i>
NfL	Neurofilamentos de cadeia leve
NFTs	Emaranhados neurofibrilares
NGF	<i>Nerve Growth Factor</i>

NIA-AA	National Institute on Aging-Alzheimer's Association
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NMDAR	Receptor N-metil-D-aspartato
NO	Óxido nítrico
Nrg1	Neuregulina 1
OMS	Organização Mundial da Saúde
PC	Proteína carboniladas
PDL-1	<i>Programmed-Death Ligand 1</i>
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
PSEN1	Presenilina 1
P-tau	Tau-fosforilada
QAF	Questionário de Atividades Funcionais
RAVLT	Rey Auditory Verbal Learning Test
RM	Ressonância magnética
RNA _m	RNA mensageiro
rTMS	Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva
SAGE LEAF2	<i>Social Augmentation of self-Guided Electronic delivery of the Life Enhancing Activities for Family caregivers</i>
siRNAs	Pequenos RNAs interferentes
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Periférico
SOD	Superóxido dismutase
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Tomografia computadorizada
TC	Treinamento cognitivo
tDCS	Estimulação transcraniana por corrente contínua
TNF- α	Fator de necrose tumoral-alfa
TO	Terapia Ocupacional
TR	Terapia de reminiscência
T-tau	Tau-total
VGLUT	Transportador vesicular de glutamato
WHO	<i>World Health Organization</i>

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Número de pessoas vivendo com demência em 2019, 2030 e 2050 (em milhões) pelo crescimento de renda por país..	16
Figura 2. Genes cujas mutações são fatores de risco para DA..	21
Figura 3. Fatores de risco modificáveis e não modificáveis para o desenvolvimento da DA.	24
Figura 4. Esquema de clivagem da proteína APP.	26
Figura 5. Características da proteína tau.....	30
Figura 6. Testes cognitivos.....	33
Figura 7. Conformação química da donepezila.	58
Figura 8. Conformação química da rivastigmina.....	60
Figura 9. Conformação química da galantamina..	62
Figura 10. Conformação química da memantina.	64

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Correlação da mortalidade com fatores de risco da DA no Brasil.....	18
--	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Classificação dos biomarcadores de acordo com o sistema ATN.....	37
Quadro 2. Descrição dos benefícios encontrados no manejo da DA pelas intervenções não farmacológicas.....	41
Quadro 3. Algumas intervenções farmacológicas em fase 0 e fase 1 segundo o ClinicalTrials.gov.....	78
Quadro 4. Algumas intervenções não farmacológicas em fase 0, fase I ou não aplicável segundo o ClinicalTrials.gov.	80

Sumário

1. Introdução	14
1.1 Definição e epidemiologia	14
1.2. Epidemiologia	15
1.3 Fatores de risco	18
1.4 Hipóteses	25
1.4.1 Hipótese amiloide	25
1.4.2 Hipótese colinérgica	28
1.4.3 Hipótese glutamatérgica	28
1.4.4 Hipótese de invasão de lipídeos	29
1.4.5 Hipótese dos emaranhados neurofibrilares de tau	30
1.5 Diagnóstico	31
2. Tratamento	40
2.1 Tratamento não farmacológico	44
2.1.1 Atividade física	44
2.1.2 Musicoterapia	46
2.1.3 Estimulação cognitiva e treinamento cognitivo	48
2.1.4 Estimulação cerebral não invasiva	49
2.1.5 Arteterapia	51
2.1.6 Terapia Ocupacional	52
2.1.7 Fotobiomodulação	53
2.1.8 Terapia de Reminiscência	54
2.1.9 Terapia assistida por animais	55
2.2 Tratamento farmacológico	57
2.2.1 Inibidores da Colinesterase	57
2.2.1.1 Donepezila	57
2.2.1.2 Rivastigmina	59
2.2.1.3 Galantamina	61
2.2.2 Memantina	63
2.2.3 Terapias combinadas	66
2.2.4 Terapias direcionadas às placas de beta-amiloide	67
2.2.4.1 Anti-A β MABs	68
2.2.4.1.1 Aducanumabe	68
2.2.4.1.2 Lecanemabe	69
2.2.4.1.3 Donanemabe	71

2.2.4.2 Inibidores de BACE1	72
2.2.4.3 Vacinas anti-A β	74
2.2.5 Estratégias para modulação de tau	75
2.2.6 Inovações terapêuticas.....	77
2.2.7 Tratamentos das comorbidades	81
3. Conclusão	85
Referências	86

RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa progressiva e multifatorial, caracterizada como uma forma de demência, que afeta milhões de pessoas, com sua incidência aumentada com o avanço da idade. A DA é acompanhada de sinais e sintomas decorrentes de declínios cognitivos, como perda de memória; funcionais, como redução das funções executivas; e comportamentais, como agressividade e agitação. Seu surgimento resulta de uma interação complexa entre fatores genéticos, ambientais e de estilo de vida. Sua fisiopatologia é complexa e não é completamente compreendida, o que dá origem a diversas hipóteses sobre os mecanismos subjacentes, como a hipótese amiloide, a invasão de lipídeos, as disfunções glutamatérgicas e colinérgicas e a hipótese dos emaranhados neurofibrilares de tau. O diagnóstico é baseado em exames clínicos, laboratoriais, avaliações cognitivas e funcionais, exames de imagem e biomarcadores da doença. A DA ainda não tem cura, assim os tratamentos buscam modificar o curso da doença ou tratar a sintomatologia. Ele pode ser feito por intervenções farmacológicas ou em conjunto com métodos não farmacológicos. No Brasil, atualmente o tratamento é feito com inibidores da acetilcolinesterase e memantina. Recentemente, esforços têm se concentrado no desenvolvimento de novas terapias, como os anticorpos monoclonais, com três representantes já aprovados pela FDA, além de abordagens inovadoras, como o uso de tecnologias e realidade virtual para terapias cognitivas. Diante disso, o objetivo deste estudo foi revisar o conhecimento atual sobre a DA, com ênfase nos tratamentos disponíveis e emergentes para a doença. Para tanto, realizou-se uma revisão bibliográfica utilizando bases de dados como PubMed, SciELO e Periódicos Capes. A análise permitiu explorar os avanços no entendimento da fisiopatologia e destacar os desafios e progressos nos tratamentos. Apesar dos avanços, ainda há uma necessidade de pesquisas que permitam o diagnóstico precoce, intervenções com menos efeitos adversos e o desenvolvimento de terapias que atuem através de múltiplos mecanismos. Assim, a busca por estratégias mais eficazes e personalizadas segue sendo essencial para o enfrentamento dos impactos da DA na sociedade.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; neuropatologia; tratamento farmacológico; terapias complementares.

ABSTRACT

Alzheimer's Disease (AD) is a progressive and multifactorial neurodegenerative condition, characterized as a form of dementia, affecting millions of people, with its incidence increasing with age. AD is accompanied by signs and symptoms resulting from cognitive decline, such as memory loss; functional impairments, such as reduced executive functions; and behavioral issues, such as aggression and agitation. Its onset results from a complex interaction between genetic, environmental, and lifestyle factors. Its pathophysiology is complex and not fully understood, giving rise to various hypotheses regarding the underlying mechanisms, such as the amyloid hypothesis, lipid invasion, glutamatergic and cholinergic dysfunctions, and the tau neurofibrillary tangle hypothesis. Diagnosis is based on clinical, laboratory, cognitive, and functional assessments, as well as imaging and disease biomarkers. AD currently has no cure, and treatments aim to modify the disease course or manage its symptoms. Treatment can involve pharmacological interventions or a combination of pharmacological and non-pharmacological methods. In Brazil, treatment currently includes acetylcholinesterase inhibitors and memantine. Recently, efforts have focused on developing new therapies, such as monoclonal antibodies, with three representatives already approved by the FDA, in addition to innovative approaches such as the use of technology and virtual reality for cognitive therapies. Thus, the objective of this study was to review the current knowledge on AD, with emphasis on available and emerging treatments for the disease. A bibliographic review was conducted using databases such as PubMed, SciELO, and Capes Periodicals. The analysis allowed exploration of advances in understanding the pathophysiology of AD and highlighted the challenges and progress in treatment approaches. Despite advancements, there is still a need for research that enables early diagnosis, interventions with fewer adverse effects, and the development of therapies targeting multiple mechanisms. Therefore, the pursuit of more effective and personalized strategies remains essential to address the societal impacts of AD.

Keywords: Alzheimer's Disease; neuropathology; pharmacological treatment; complementary therapies

1. Introdução

1.1 Definição e epidemiologia

A doença de Alzheimer (DA), nomeada em homenagem ao médico alemão pioneiro no estudo da doença, Dr. Alois Alzheimer, é uma condição neurodegenerativa progressiva. A DA foi primeiramente descrita em 1906, em uma paciente de 51 anos chamada Auguste Deter, internada em um manicômio em Frankfurt. A paciente exibia sinais de perda de memória, desorientação no espaço e tempo, delírios, demência pré-senil, dentre outros sinais. Após a morte da paciente, a autópsia revelou atrofia do cérebro, alterações nas neurofibrilas, depósitos anormais dentro das células e em seu entorno, alterações na glia e desintegração neuronal (Stelzmann *et al.*, 1995).

Os achados no cérebro de Auguste Deter mostraram algumas das características marcantes da DA, incluindo a presença de agregados do peptídeo β -amiloide ($A\beta$) na superfície celular, juntamente com a tau hiperfosforilada intracelularmente, que se organizam em emaranhados neurofibrilares (NFTs) (Nelson *et al.*, 2009, Butterfield, 2019; Zhang, 2021). Além dos agregados proteicos, evidências sugerem que a neuroinflamação influenciada pela ativação da glia também desempenha um papel importante na fisiopatologia da doença (Rauchmann *et al.*, 2022).

A DA é definida, portanto, como uma condição neurodegenerativa progressiva que causa disfunção e perda sináptica (Taoufik *et al.*, 2018), morte neuronal e, eventualmente, redução do volume cerebral (Butterfield, 2019), além de comprometer diferentes regiões neuroanatômicas ao longo do seu curso (Nelson *et al.*, 2009). Portanto, essa patologia se apresenta como uma forma de demência. A demência é um termo guarda-chuva para um conjunto de sintomas causados pela perda das funções cognitivas de forma progressiva e incapacitante, de tal modo que interfira no cotidiano. Ela afeta o pensamento, memória, raciocínio, linguagem e comportamentos, dentre outros aspectos (National institute on Aging, 2023; Alzheimer association, 2024; OMS, 2021).

A DA pode ser dividida em três estágios: pré-clínico, comprometimento cognitivo leve (CCL) e demência do tipo DA. A fase pré-clínica da doença corresponde ao período em que não há sinais e sintomas clínicos, entretanto, já há a presença de

biomarcadores, como as placas amiloides. Depois desta fase, a DA pode progredir para um CCL ou comprometimento comportamental leve (MBI, do inglês “*mild behavioral impairment*”), e, por fim, para a demência (Porsteinsson *et al.*, 2021). Entretanto, não necessariamente uma pessoa com os biomarcadores ou com CCL irá desenvolver a demência pela DA (Porsteinsson *et al.*, 2021).

Segundo Jack Jr. e colaboradores (2024), os estágios clínicos da DA no contínuo da doença podem ser divididos em seis fases progressivas. Os estágios 0 e 1 são assintomáticos, sendo que no estágio 1 já há evidência de biomarcadores da doença. Na fase 2, surgem alterações cognitivas sutis, porém com impacto funcional mínimo. No estágio 3, o comprometimento cognitivo torna-se mais evidente, com impactos funcionais detectáveis. Já nos estágios 4, 5 e 6, ocorre um declínio cognitivo e funcional progressivo, variando, respectivamente de leve a grave, acompanhado de uma redução crescente na independência do indivíduo (Jack *et al.*, 2024). Dessa forma, os pacientes com DA apresentam sinais e sintomas decorrentes do declínio cognitivo, funcional e comportamental, evidenciados pela perda de memória, perda da capacidade de julgamento, perda de funções executivas, agnosias, dentre outros (Nelson *et al.*, 2009; Butterfield, 2019). Com a progressão da doença, podem ocorrer desorientação espacial-temporal, modulações do humor, alucinações, agitação e agressividade (Monfared *et al.*, 2022).

1.2. Epidemiologia

A DA é a forma mais comum de demência, responsável por 60-80% de todos os casos, de acordo com a Alzheimer's Disease International (2014). O Global Dementia Observatory (GDO) estimou que, em 2019, havia cerca de 55,2 milhões de pessoas vivendo com demência. Estima-se que esse número irá quase triplicar até 2050, atingindo cerca de 139 milhões (WHO, 2021). Tais projeções podem ser visualizadas na figura 1. Em 2021, ela se tornou a sétima principal causa de morte global, chegando a 1,8 milhões de mortes, atingindo principalmente os países de alta renda (WHO, 2024). As regiões que têm o maior número de pessoas com demência são a região pacífico ocidental (20,1 milhões), a região europeia (14,1 milhões) e as américas (10,3 milhões) (WHO, 2021).

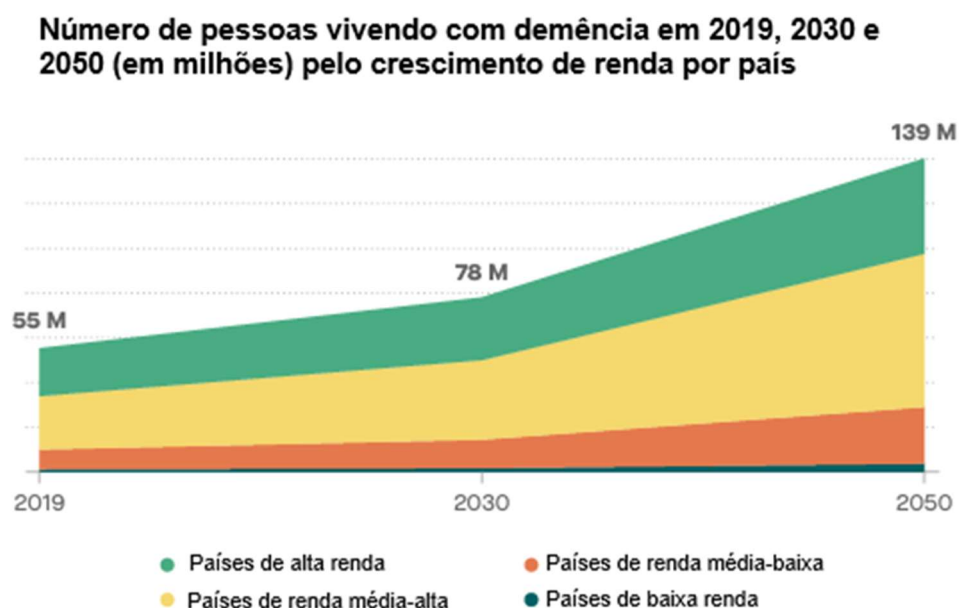


Figura 1. Número de pessoas vivendo com demência em 2019, 2030 e 2050 (em milhões) pelo crescimento de renda por país. Projeção retirada do *Global status report on the public health response to dementia*. Fonte: WHO, 2021.

Em 2019, segundo o painel de mortalidade de causa específica da Organização Mundial da Saúde (OMS) (*World Health Organization* - WHO), os países que mais tiveram mortes referentes a DA e outras demências foram a Finlândia (201,01 por 100.000) e o Reino Unido (145,38 por 100.000), seguidos da Suécia e dos Países Baixos (109,17 e 106,13 por 100.000, respectivamente). Apesar de ser mais prevalente em idosos, o número estimado de jovens entre 30 e 64 anos que possuem demência pré-senil é de 119,0 a cada 100.000 pessoas (Hendriks *et al.*, 2021).

O número de casos de DA continua a aumentar, impulsionado pelo envelhecimento populacional, pela expectativa de vida mais longa e pelo aumento da exposição a alguns dos fatores de risco para a doença (WHO, 2021). Em 2023, estimou-se que 6,7 milhões de americanos entre 65 e 85 anos estavam vivendo com DA nos Estados Unidos. Projeções indicam que até 2060, aproximadamente 13,84 milhões de americanos estarão vivendo com DA, com uma incidência que aumenta com a idade. Também é possível observar uma prevalência clinicamente diagnosticada mais alta entre afro-americanos (18,6%), seguidos por hispânicos (14%) e brancos (10%) (Rajan *et al.*, 2021).

Além disso, mulheres acima de 65 anos têm uma tendência maior a desenvolver DA. Os indivíduos do sexo feminino responderam por 65% das mortes por Alzheimer em 2019 (WHO, 2021). Isso pode ser atribuído a fatores hormonais e à maior longevidade (Aggarwal, Mielke., 2023). Além disso, mulheres são mais expostas a fatores de risco, como depressão, insônia e riscos vasculares na gravidez (O'Neal, 2023). Diferenças na prevalência de fatores de risco genéticos, como o gene APOE4, assim como o encurtamento dos telômeros relacionados à idade, também desempenham um papel importante (Liu *et al.*, 2016).

Há poucos estudos relacionados à prevalência da DA no Brasil. Segundo o consenso de Delphi, a prevalência da demência no Brasil, em 2019, estava em 8,5% entre indivíduos com 60 anos ou mais, sendo sua prevalência ligeiramente mais alta em mulheres. Também em 2019, foi estimado que cerca de 1,85 milhões de brasileiros estariam vivendo com alguma demência, de acordo com o Estudo Carga Global de Doenças, sendo estimado um aumento de 206% até 2050 (Ministério da saúde, 2024).

No Brasil, um estudo de desenho ecológico¹ demonstrou que a prevalência da DA é de 313 por 100.000 pessoas. Tais dados foram variados de acordo com o sexo e a região. Esses números foram correlacionados com a escolaridade, o Índice de desenvolvimento humano (IDH), além de alguns fatores de risco da DA, como a ausência de atividade física, alimentação rica em alimentos ultraprocessados, diabetes e obesidade (Bastos *et al.*, 2023) (**Tabela 1**). Outro estudo demonstrou que entre 2010 e 2020 houve cerca de 188 mil mortes pela DA (Piovesan *et al.*, 2023). Segundo a OMS, em 2019, a doença de Alzheimer se tornou a 10ª maior causa de morte no Brasil, atingindo cerca de 14,56 mortes por 100.000, proporção diferente do estudo realizado por Bastos (WHO, 2021).

Neste sentido, ao aumentar a prevalência da DA, também é aumentado o número de hospitalizações geradas por ela. No Brasil, entre 2010 e 2020, a DA causou cerca de 13.882 hospitalizações, gerando um gasto de R\$ 25.953.019,40 (Piovesan *et al.*, 2023). No cenário mundial não é diferente, sendo estima-se que serão necessários US\$ 360 bilhões para tratar os acometidos por essa doença em

¹ Estudos ecológicos ou correlacionados são estudos que usam dados sobre uma população ou grupo para comparar a ocorrência da doença/condição relacionada à saúde e a exposição de interesse entre grupos para verificar associação entre elas (Lima-Costa *et al.*, 2003). Link: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742003000400003

2024, e US\$ 1 trilhão em 2050 (Alzheimer's association, 2024). Assim, a crescente incidência da DA não apenas gera um aumento no número de hospitalizações, como também produz um ônus econômico significativo para os sistemas de saúde no mundo inteiro.

Tabela 1. Correlação da mortalidade com fatores de risco da DA no Brasil. Há uma relação entre a DA e o perfil sociodemográfico e estilo de vida. Adaptado de Bastos et al., 2023.

Variáveis	Prevalência			Mortalidade		
	Geral	Homens	Mulheres	Geral	Homens	Mulheres
Sociodemográfico						
Alto nível de escolaridade	0,13 (p = 0,52)	0,07 (p = 0,73)	0,12 (p = 0,54)	0,54* (p < 0,01)	0,48* (p = 0,01)	0,63* (p < 0,01)
IDH	0,13 (p = 0,52)	0,10 (p = 0,63)	0,13 (p = 0,53)	0,59* (p < 0,01)	0,48* (p = 0,01)	0,60* (p < 0,01)
Índice de Gini	0,11 (p = 0,58)	0,07 (p = 0,72)	0,09 (p = 0,66)	0,08 (p = 0,68)	-0,22 (p = 0,91)	0,03 (p = 0,89)
Renda per capita	-0,04 (p = 0,83)	-0,13 (p = 0,54)	-0,04 (p = 0,83)	0,48* (0,01)	0,43* (p = 0,03)	0,54* (p < 0,01)
Idosos que vivem com até 1/2 salário mínimo (%)	0,08 (p = 0,70)	0,08 (p = 0,67)	0,01 (p = 0,97)	-0,56* (p < 0,01)	-0,45* (p = 0,02)	-0,68* (p < 0,01)
APS	0,22 (p = 0,27)	0,17 (p = 0,41)	0,24 (p = 0,22)	-0,14 (p = 0,5)	-0,18 (p = 0,37)	0,08 (p = 0,70)
Insegurança alimentar	-0,07 (p = 0,71)	-0,00 (p = 0,98)	-0,07 (p = 0,70)	-0,41* (p = 0,03)	-0,41* (p = 0,03)	-0,44* (p = 0,02)
Estilo de vida						
Alimentos ultraprocessados	-0,25 (p = 0,20)	-0,31 (p = 0,12)	-0,26 (p = 0,18)	0,18 (p = 0,37)	0,11 (p = 0,60)	0,25 (p = 0,21)
Alimentos protetores	-0,00 (p = 0,99)	-0,06 (p = 0,72)	0,01 (p = 0,97)	0,37 (0,06)	0,31 (p = 0,12)	0,39 (p = 0,05)
Obesidade	-0,29 (p = 0,14)	-0,28 (p = 0,16)	-0,26 (p = 0,18)	-0,24 (p = 0,23)	-0,27 (p = 0,26)	-0,06 (p = 0,78)
Nível de atividade física	-0,08 (p = 0,68)	-0,18 (p = 0,38)	-0,07 (p = 0,72)	0,08 (p = 0,70)	-0,09 (p = 0,66)	0,00 (p = 0,99)
Doenças não transmissíveis						
Hipertensão	-0,03 (p = 0,87)	-0,18 (p = 0,35)	-0,17 (p = 0,40)	-0,01 (p = 0,94)	-0,05 (p = 0,78)	-0,02 (p = 0,93)
Diabetes	0,003 (p = 0,99)	-0,00 (p = 0,99)	0,07 (p = 0,74)	0,12 (p = 0,55)	-0,13 (p = 0,51)	0,06 (p = 0,75)

* Indica valores estatisticamente relevantes. Alto nível de escolaridade: Entre 15 a 20 anos de estudo. IDH: Índice de Desenvolvimento Humano por cidade. APS: Cobertura oferecida pela Atenção Primária à Saúde. Insegurança alimentar: Proporção da população em insegurança alimentar de acordo com a Escala Brasileira de Insegurança alimentar. Alimentos ultraprocessados: Consumo diário de no mínimo 5 alimentos ultraprocessados. Alimentos Protetores: Consumo diário de no mínimo 5 alimentos minimamente processados e/ou não processados.

1.3 Fatores de risco

O aparecimento da DA pode ocorrer em decorrência de uma predisposição genética, que levam à DA genética, também conhecida como DA familiar, ou em decorrência de fatores não genéticos, que contribuem para a DA esporádica. Ao contrário do que o senso popular acredita, menos de 5% de todos os casos de DA têm origem genética, sendo conhecido também como DA de início precoce (Bateman *et al.*, 2011; Pires, Rego., 2023). Cerca de 95% dos casos da DA se configuram como esporádica ou de início tardio (Piaceri *et al.*, 2013; Chen *et al.*, 2021, Pires, Rego., 2023), ou seja, são aquelas derivadas da interação entre fatores ambientais e de estilo de vida. Segundo a comissão *Lancet* de 2020, 40% das demências são provocadas por cerca de 12 fatores modificáveis, como menos educação, hipertensão, depressão, inatividade física, diabetes e baixo contato social (Livingston *et al.*, 2020).

Diversos fatores de risco influenciam na susceptibilidade de uma pessoa desenvolver ou não a DA. Entre esses fatores, temos aqueles não modificáveis, como por exemplo o sexo, a idade, a raça e antecedentes familiares (Alzheimer's Association, 2024; Long *et al.*, 2023, Zhang *et al.*, 2021). A DA genética ou familiar ocorre por conta de variações genéticas e mutações hereditárias, podendo manifestar-se precocemente, geralmente antes dos 65 anos (Bateman *et al.*, 2011).

Mutações em diversos genes estão associados à DA (**Figura 2**). Muitos desses genes estão relacionados ao metabolismo lipídico, respostas imunes, produção e depuração de A β , endocitose, metabolismo de tau, dentre outras funções. Algumas dessas mutações são fortemente relacionadas com o surgimento da DA, como as mutações nos genes da Presenilina 1 (PSEN1), Presenilina 2 (PSEN2) e APP, e outras são associados a um risco mais baixo de desenvolvimento do Alzheimer, como as mutações nos genes de APOE4, Clusterina (CLU), *ATP-binding cassette transporter A7* (ABCA7), e TREM2 (da sigla em inglês, *triggering receptor expressed on myeloid cells 2*), além da trissomia do cromossomo 21 (Karch, Goate., 2015). Ainda, um estudo sobre análises proteômicas na DA identificou o gene MAPK3 e os genes PPP3R1 e PPP3CA, codificadores da calcineurina, como genes relacionados à DA esporádica (Sung *et al.*, 2023).

Dentre os fatores de risco genéticos para a DA, destacam-se a presença do alelo APOE- ϵ 4 e a trissomia 21. A proteína APOE, codificada pelo gene APOE, está envolvida com o transporte de lipídios e colesterol, e está presente em diversas lipoproteínas. A APOE se liga ao A β , e influencia na sua agregação (Kim *et al.*, 2009). A presença da isoforma APOE- ϵ 4 pode aumentar os riscos de DA, enquanto a presença da variante APOE- ϵ 2 pode diminuir esses riscos (Alzheimer's Association, 2024). Um estudo envolvendo 5.765 participantes demonstrou que portadores do gene APOE- ϵ 4 tiveram maior probabilidade de diagnóstico de DA e outras demências, além de terem maiores níveis sanguíneos dos biomarcadores tau 181 fosforilada (p-tau), neurofilamento de cadeia leve (NfL) e a proteína glial fibrilar ácida (GFAP, do inglês *glial fibrillary acid protein*) (Stocker *et al.*, 2023). A GFAP é expressa em células da glia, como os astrócitos no sistema nervoso central (SNC) e as células de Schwann no sistema nervoso periférico (SNP) (Yang; Wang, 2015), portanto é incomum ser achada no sangue.

A trissomia do cromossomo 21, conhecida como Síndrome de Down, parece aumentar o risco de DA devido ao aumento da produção de fragmentos A β

(Alzheimer's Association, 2024), uma vez que os indivíduos portadores possuem 3 cópias do gene que codifica a proteína transmembrana precursora amiloide (APP, do inglês *amyloid precursor protein*) (Selkoe; Hardy, 2016). Além disso, portadores da Síndrome de Down tendem a desenvolver DA precocemente (Fortea *et al.*, 2021). Um estudo desenvolvido no hospital Sant Pau, Barcelona e a Universidade de Cambridge, Reino Unido, observou que dos 388 participantes com a síndrome, 131 apresentaram DA de forma sintomática. Nestes, a prevalência da DA até os 70 anos foi entre 90 e 100% (Fortea *et al.*, 2020).

Relacionado ao metabolismo lipídico, o gene da presenilina-1 (PSEN1) codifica a proteína PSEN1, que interage com APP, tendo um papel importante na clivagem de APP (Yang *et al.*, 2023). A PSEN1 é subunidade catalítica de γ -secretase, responsável pela clivagem dos fragmentos de APP após a clivagem inicial por α ou β -secretase (Citron, 2002), formando peptídeos A β que possuem entre 37 e 43 resíduos de aminoácidos, sendo A β 40 e A β 42 os principais resíduos produzidos (Citron, 2002; Ratan *et al.*, 2023). As mutações neste gene podem estar relacionadas à patologia da DA ao influenciar na produção de placas A β e no desbalanço entre a proporção de A β 42/A β 40 (Kelleher, Shen., 2017).

Mutações em APP, recessivas e dominantes, também podem ser um fator de risco para o desenvolvimento da DA precocemente (Reitz, 2015). Já foram descritas cerca de 103 mutações no gene APP relacionadas à DA de acordo com o banco de dados da Alzforum (<https://www.alzforum.org/mutations>). Certas mutações, como a M722K e a V717I, elevam a taxa A β 42/A β 40 ou aumentam os níveis de A β 42. Outras aumentam a oligomerização e nucleação de A β , como a mutação E693delta (Osaka). Esses processos contribuem para a patologia da DA (Reitz, 2015; Alzforum, 2024).

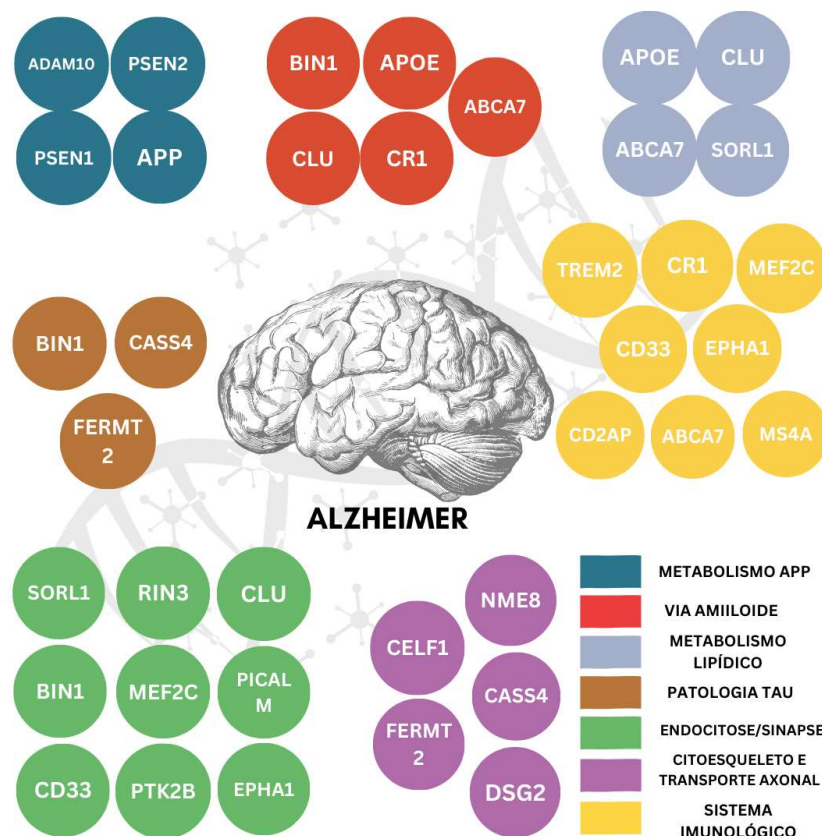


Figura 2. Genes cujas mutações são fatores de risco para DA. Adaptado de Karch, Goate et al., 2015; Reitz, 2015.

Voltado para o sistema imune, o TREM2 é um gene que transcreve a proteína TREM2, responsável pela fagocitose e controle da inflamação, expresso nas microglias, macrófagos, dendritos, dentre outras células (Reitz, 2015). Variações e mutações neste gene têm sido associadas a um aumento do risco de desenvolver doenças neurodegenerativas, incluindo a DA (Karch, Goate., 2015).

Entre os fatores de risco modificáveis (**Figura 3**) estão o sedentarismo, o consumo de dietas não saudáveis, dislipidemias, obesidade, consumo abusivo de álcool, tabagismo, entre outros. Além disso, fatores como doenças cardiovasculares, baixo envolvimento social, baixos desafios cognitivos, baixa escolaridade, histórico de traumas cranianos, distúrbios do sono, diabetes, e depressão desempenham papéis significativos que, em combinação, podem influenciar no desenvolvimento da DA esporádica (Associação Alzheimer, 2024; Long et al., 2023, Zhang et al., 2021; WHO, 2021).

O envelhecimento é, talvez, o fator de risco mais conhecido para a DA. A maioria das pessoas com DA possui idade superior a 65 anos (Alzheimer's Association, 2024). Diversas teorias buscam explicar por que os idosos estão mais

propensos à DA, sendo uma delas a da senescência das células, como astrócitos, microglia, células endoteliais e neurônios (Liu, 2022). Segundo o conceito do Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH), a senescência celular é um estado de suspensão do crescimento celular, sem morte celular. Com o envelhecimento, ocorrem mudanças no encéfalo, como diminuição do peso, atrofia, redução da quantidade de neurônios e da substância branca. Essas alterações, em associação com outros fatores já descritos e também com uma menor neuroplasticidade², podem contribuir com um ambiente encefálico menos saudável, o que acaba tornando esses indivíduos mais susceptíveis ao desenvolvimento de doenças neurológicas ao longo do tempo (Sengoku, 2020).

Pesquisas recentes têm mostrado que a escolaridade, a complexidade das atividades laborais e tanto os níveis quanto a qualidade das interações sociais são considerados fatores neuroprotetores (Rosselli *et al.*, 2022; Larsson *et al.*, 2017). A escolaridade é considerada um fator neuroprotetor por diversos motivos, que podem ser divididos em mecanismos biológicos e sociais. A educação formal e informal promove a estimulação cognitiva ao longo da vida, o que contribui para a formação de novas conexões neurais. Essa atividade cerebral constante fortalece as redes neurais e aumenta a resiliência do encéfalo contra doenças neurodegenerativas (Rosselli *et al.*, 2022). Além disso, pessoas com maior escolaridade tendem a ter hábitos de vida mais saudáveis, como praticar atividade física regularmente, manter uma dieta balanceada e evitar o tabagismo. Não obstante, a escolaridade proporciona melhor acesso à informação sobre saúde, incluindo informações sobre doenças neurodegenerativas, seus fatores de risco e medidas de prevenção. Isso permite que indivíduos com maior escolaridade tomem decisões mais conscientes sobre sua saúde e busquem ajuda médica precocemente, caso necessário (Liu *et al.*, 2012).

Além disso, o alto nível de escolaridade contribui para o aumento da reserva cerebral (Seyedsalehi *et al.*, 2023), que está relacionada com mudanças macro e microestruturais ocorridas no cérebro que podem ajudar a suportar melhor as consequências de danos celulares acumulados ao longo da vida, através de um mecanismo compensatório (Arenaza-Urquijo *et al.*, 2020). Um estudo conduzido por Seyedsalehi *et al* (2023) concluiu que a educação aumenta o volume e a área de

² A neuroplasticidade é a capacidade do cérebro de se modificar e se adaptar estrutural e funcionalmente ao longo da vida como resultado da interação com o ambiente (Gulyaeva, 2016). Link: <http://protein.bio.msu.ru/biokhimiya/contents/v82/full/82030365.html>.

superfície cerebral. Liu *et al* (2012) também observaram que o nível de escolaridade está diretamente relacionado com a espessura e o volume corticais. Estas mudanças parecem estar associadas a um limiar mais alto para danos cerebrais antes dos sinais clínicos se manifestarem, e também a uma melhor capacidade de superar os efeitos da atrofia cerebral (Liu *et al.*, 2012).

Este papel neuroprotetor está sugestivamente vinculado à reserva cognitiva, que se refere à capacidade de adaptabilidade dos processos cognitivos e funcionais, permitindo o recrutamento de redes e caminhos alternativos (Arenaza-Urquijo *et al.*, 2020). Além dos altos níveis de escolaridade, a socialização aumenta a reserva cognitiva dos indivíduos ao incentivar o uso da linguagem e da escrita, e ao evocar a memória (Sommerlad *et al.*, 2019).

O estilo de vida e os fatores dietéticos também são fatores que podem influenciar nos riscos de desenvolver DA. A obesidade está correlacionada com diversas doenças, inclusive a um risco mais elevado de desenvolver demência (Albanese *et al.*, 2017). Manter-se fisicamente ativo é benéfico ao corpo e à mente, sendo que pessoas ativas têm menos chances de desenvolver demência e DA (Stephen *et al.*, 2017). A prática regular de exercícios físicos promove mudanças estruturais no encéfalo, como um aumento no volume total, melhor perfusão sanguínea, aumento da massa cinzenta, principalmente no lobo temporal, e aumento no volume da substância branca (Rovio *et al.*, 2010).

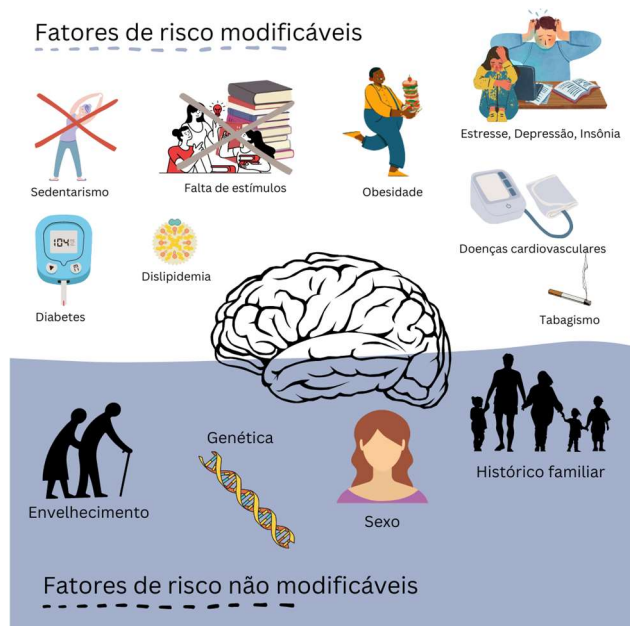


Figura 3. Fatores de risco modificáveis e não modificáveis para o desenvolvimento da DA. Fonte:, Inspirada por Ratan et al., 2023 e Zang et al., 2021.

Além disso, a prática de exercícios físicos reduz os riscos vasculares e de comorbidades como dislipidemia, hipertensão e resistência à insulina, que também são frequentemente encontrados em indivíduos com demência (WHO, 2019). Dessa forma, adotar um estilo de vida saudável e ativo pode contribuir significativamente para a prevenção da DA e outras formas de demência.

Pesquisas realizadas nas últimas décadas têm evidenciado que doenças pré-existentes como diabetes, hipertensão, doenças cardiovasculares, dislipidemias são também fatores de risco para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, como a DA. Um estudo realizado no Brasil demonstrou que a obesidade e a diabetes estão significativamente relacionados com o aumento das taxas de mortalidade da DA. Isso sugere que essas condições podem não apenas aumentar o risco do desenvolvimento da DA, mas também influenciar na gravidade da doença (Bastos *et al.*, 2023).

A Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), doença metabólica associada a resistência à insulina e altos níveis de glicose, compartilha algumas alterações fisiológicas com a DA, como o surgimento de placas A β e acúmulo da proteína tau hiperfosforilada (Bendnarz; Siuda, 2021). A ligação entre a DM2 e a DA pode ser mediada por processos inflamatórios, alterações de processos metabólicos, disfunção vascular, estresse oxidativo e disfunção mitocondrial (Bendnarz; Siuda, 2021). Além disso, a

insulina e seus receptores, diminuídos na DA e DM2 (Takeishi *et al.*, 2021), possuem um papel importante na neuroplasticidade (Chiu *et al.*, 2008), na aprendizagem e na memória (Dou *et al.*, 2005).

Outro importante fator de risco, que desempenha papel crucial em uma das hipóteses da DA, são as dislipidemias (Rudge, 2022). A hipercolesterolemia está associada a danos na barreira hematoencefálica (Rudge, 2023) e processamento anormal de APP, o que pode levar ao aumento da produção de placas A β , alterar o metabolismo energético e desencadear processos inflamatórios (Rudge, 2023; Chew *et al.*, 2020).

1.4 Hipóteses

A DA é uma condição complexa e multiforme, tendo sua causa fundamental ainda desconhecida. Assim, várias hipóteses foram propostas ao longo do tempo para tentar explicar suas causas e mecanismos subjacentes. Essas hipóteses são utilizadas como estratégias para formulação de fármacos para o tratamento da doença.

As diversas hipóteses fisiopatológicas da DA e seus sintomas estão relacionadas com as áreas cerebrais mais afetadas pela doença. Estudos indicam que áreas como o hipocampo (Rao *et al.*, 2022), córtex pré-frontal, lobo temporal, lobo parietal e o giro do cíngulo (Wabik *et al.*, 2022) são regiões impactadas pela doença. Estas áreas estão relacionadas à formação de memória (Rao *et al.*, 2022), na linguagem, processamento executivo, controle emocional (Kolk, Rakic., 2022), orientação visuoespacial (Tabi, Husain., 2023) e processamento de palavras (Petersen *et al.*, 2024).

1.4.1 Hipótese amiloide

A hipótese da cascata amiloide é a mais conhecida e estudada no contexto da DA, embora atualmente enfrente diversas objeções, principalmente pelos inúmeros fracassos como alvo terapêutico (Zhang *et al.*, 2023). A hipótese, proposta em 1992 por Hardy e Higgins, sugere que o acúmulo do peptídeo A β na sua forma solúvel desencadeia uma cascata de eventos que geram alterações sinápticas, morte celular, danos vasculares, formação de NFTs e comprometimento cognitivo, o que impulsiona a patogênese da DA (Hardy, Higgins.,1992; Frisoni *et al.*, 2021). Esta hipótese se

relaciona melhor com a DA genética do que com a DA esporádica (Frisoni *et al.*, 2021).

O A β é um pequeno peptídeo de aproximadamente 4kDa (Matuszyk *et al.*, 2022), naturalmente presente em um indivíduo saudável. Ele é um segmento da proteína APP (Voet, Voet., 2013). A clivagem de APP pode seguir dois caminhos, a via não amiloidogênica e a via amiloidogênica. Na via não amiloidogênica (**Figura 4**), a enzima α -secretase cliva a APP, resultando em um resíduo sAPP α e um fragmento C terminal (CTF) de 83 aminoácidos. Este, por sua vez, é clivado pela γ -secretase, gerando os resíduos p3 (Citron, 2002; Murphy, LeVine., 2010), que são degradados rapidamente. A via amiloidogênica ocorre pela ação de duas enzimas proteolíticas, a β -secretase (BACE1) e a γ -secretase (Voet, Voet., 2013). Nela, a BACE1 cliva a APP, gerando um fragmento solúvel (β APP) e um fragmento C-terminal contendo 99 aminoácidos (C99). Este fragmento é clivado pela γ -secretase, podendo gerar diversas isoformas e variantes, como o A β ₁₋₃₇, A β ₁₋₃₈, A β ₁₋₃₉, A β ₁₋₄₀, A β ₁₋₄₂, A β ₄₋₄₂, A β ₅₋₄₂ e A β ₃₋₄₀ (Matuszyk *et al.*, 2022), sendo o resíduo com 42 aminoácidos hidrofóbico e associado às disfunções da DA. O desequilíbrio entre a depuração e a produção do A β faz com que o mesmo se acumule no encéfalo, causando efeitos danosos (Citron, 2002).

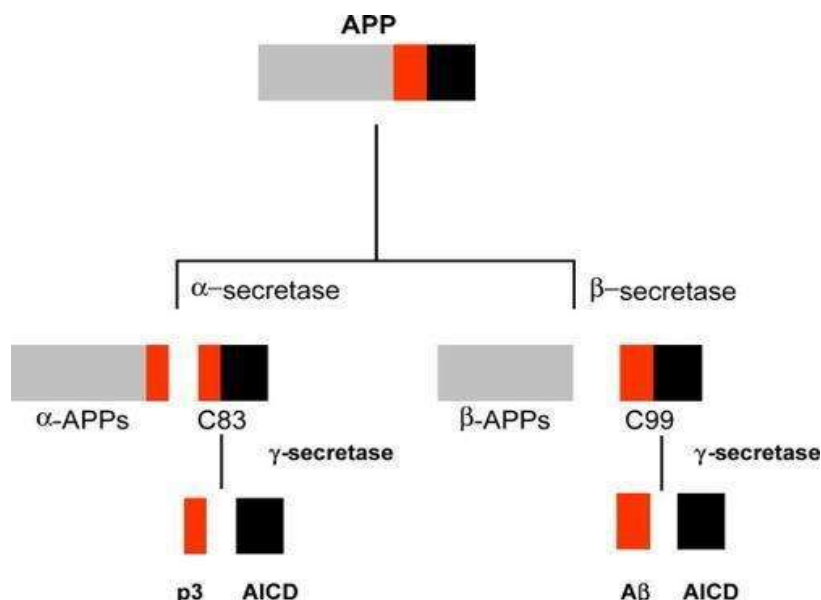


Figura 4. Esquema de clivagem da proteína APP. A via da α -secretase corresponde à via não amiloidogênica, resultando em um peptídeo terminal que será metabolizado em p3 e AICD. A via da β -secretase é a via amiloidogênica, resultando em um fragmento C99 que é metabolizado em um resíduo A β e AICD. (Citron, 2002).

A função fisiológica do A β ainda é desconhecida, mas estudos indicam que além de ser um conhecido participante da fisiopatologia da DA, possui função antimicrobiana, regula as funções sinápticas glutamatérgicas e colinérgicas no hipocampo, região fundamental para o aprendizado e formação de memórias (Rao *et al.*, 2022), pode melhorar a recuperação de lesões cerebrais e contribui para a regulação da permeabilidade da BHE, além de ter capacidade de suprimir tumores (Brothers *et al.*, 2018; Schreiner *et al.*, 2023). Os seus agregados parecem ser prejudiciais aos neurônios ao formarem poros, alterarem a estrutura celular, modificarem os potenciais de membrana e causarem inibição da função sináptica e morte celular (Reiss *et al.*, 2018). Nos astrócitos, o A β pode provocar estresse celular e impactar o desempenho de suas mitocôndrias, comprometendo assim suas funções normais (Zysk *et al.*, 2023). O desbalanço entre produção e depuração gera uma cascata de reações, como o acúmulo de A β ₄₂ em regiões relacionadas ao processamento de memória e cognição, ativação das células da glia, responsáveis pela defesa, gerando respostas inflamatórias e estresse oxidativo, culminando em morte neural (Selkoe, Hardy; 2016).

Alguns dos indícios que sustentam a teoria da cascata amiloide incluem o fato de que pessoas com síndrome de Down, um transtorno caracterizado pela trissomia do cromossomo 21, que contém o gene APP, têm uma maior propensão a desenvolver DA. Já na adolescência é evidenciado acúmulo de placas amiloides, aumento da produção de A β ₄₂, astrogliose, formação de NFTs, dentre outras características associadas à doença neurodegenerativa (Selkoe, Hardy; 2016).

Há outra linha de estudo que sugere que o A β em sua forma monomérica aparentemente não exibe neurotoxicidade, porém, seus oligômeros estão associados a problemas neurodegenerativos. A teoria da toxicidade dos oligômeros de A β (A β Os) surgiu como uma alternativa à teoria original de Hardy e Higgins (Meneghetti, 2014). Os A β Os são considerados os precursores das placas amiloides (Sousa, Caramelli, 2024). Esses oligômeros, que possuem baixo peso molecular, também parecem inibir a plasticidade hipocampal, além de serem neurotóxicos e causar toxicidade microglial (Yang *et al.*, 2017). Estudos em roedores também demonstraram que os A β Os podem induzir inflamação, hiperfosforilação da tau, degradação dos receptores β -adrenérgicos (Wang *et al.*, 2011) e distrofia neurítica (Selkoe, Hardy; 2016).

1.4.2 Hipótese colinérgica

Proposta em 1982 por Bartus e colaboradores, a hipótese colinérgica relaciona a patologia com a disfunção colinérgica. Essa teoria se baseia no papel da acetilcolina na cognição e no processamento da memória, uma vez que a característica mais proeminente da DA é o declínio cognitivo (Cheng *et al.*, 2021). Assim, a degeneração dos neurônios colinérgicos pré-sinápticos é apontada como uma das causas principais desse sinal (Boller, Forette; 1989).

Apoiando essa hipótese, estudos observaram uma diminuição nos níveis de acetilcolina (ACh) no fluido cerebrospinal dos indivíduos com DA (Manyevitch *et al.*, 2018). Além disso, na DA, o núcleo basal de Meynert, um grande produtor de acetilcolina, que está envolvido na cognição e no comportamento (Liu *et al.*, 2015), é lesionado e destruído. Isso resulta em uma redução da massa cinzenta nessa região e, conseqüentemente, do seu volume (Mielsing *et al.*, 2023).

Além da diminuição da atividade da ACh, a DA também parece afetar a enzima relacionada à sua síntese, a acetiltransferase (ChAT) (Davis *et al.*, 1999). A redução da ChAT está associada à evolução e gravidade da DA. Há também indícios do aumento da atividade da acetilcolinesterase (AChE), enzima envolvida na inativação da ACh (Semwal, Garabadu *et al.*, 2020).

1.4.3 Hipótese glutamatérgica

A hipótese glutamatérgica é fundamentada na excitotoxicidade causada pelo glutamato por sua interação com o receptor N-metil-D-aspartato (NMDAR), hiperativando-o e desempenhando um papel significativo no processo neurodegenerativo (Greenamyre *et al.*, 1988; Wang, Reddy., 2017). O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do SNC e está envolvido em diversas funções fisiológicas, como a sinalização sináptica, neuroplasticidade (Cotman, Monaghan *et al.*, 1988), sobrevivência neuronal (Hardingham, 2006), memória e aprendizagem (Kashani *et al.*, 2008).

Não obstante, a liberação exacerbada de glutamato e a hiperestimulação dos NMDARs geram efeitos tóxicos na célula (Wang, Reddy., 2017). Na DA, o neurotransmissor glutamato é liberado em grandes quantidades, se liga aos NMDARs, que se abrem e promovem o desbloqueio do bloqueio de Mg^{2+} , o que ocasiona em um influxo exacerbado de Ca^{+2} (Wang, Reddy., 2017). O excesso de

Ca^{+2} intracelular pode levar à neurodegeneração (Wang, Reddy., 2017), acompanhada pela diminuição da concentração do glutamato (Hattori *et al.*, 2003), estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e apoptose (Alberdi *et al.*, 2010). Além disso, também foi observada uma diminuição do transportador vesicular de glutamato (VGLUT) (Kirvell *et al.*, 2006), presente ainda no início da doença, estando relacionado com a progressão do declínio cognitivo da DA (Kashani *et al.*, 2008).

Ademais, sabe-se que os A β O e as proteínas p-tau também estão implicadas na disfunção glutamatérgica. Os A β O ativam os NMDARs, aumentando o influxo de Ca^{2+} , e induzindo a apoptose, gerando efeitos danosos à célula (Alberdi *et al.*, 2010).

1.4.4 Hipótese de invasão de lipídeos

Os lipídios são substâncias insolúveis ou pouco solúveis em água, mas solúveis em outros solventes orgânicos. Eles são divididos em cinco categorias: ácidos graxos, triacilgliceróis, glicerofosfolipídeos, esfingolipídios e colesterol, todos transportados pelas lipoproteínas (Voet, Voet; 2013).

A hipótese da invasão de lipídios é uma proposta recente, publicada em 2022. Proposto por Rudge, essa hipótese relaciona a DA com o influxo de ácidos graxos e lipoproteínas ricas em colesterol no cérebro e a ruptura da barreira hematoencefálica (BHE) (Rudge, 2022). A BHE, estrutura que circunda os vasos no SNC e controla a entrada de substâncias (Hiatt, Gartner., 2011), é danificada, permitindo a entrada de lipoproteínas incomuns ao cérebro (Rudge, 2023).

Também há um debate acerca da toxicidade de A β pela presença excessiva de lipídios. O colesterol é um fator que favorece a clivagem de APP, aumentando a produção de A β (Nicholson, Ferreira., 2010). Além disso, já se sabe que a dislipidemia é um fator de risco para a DA (Solomon *et al.*, 2009). Dessa forma, a desregulação lipídica desempenha um papel importante na formação na produção de A β . O influxo de ácidos graxos e lipoproteínas pela ruptura da BHE e o acúmulo de A β geram estresse oxidativo, alteração do metabolismo energético, neuroinflamação, desregulação do metabolismo de Ca^{+2} e apoptose (Markesbery, 1997; Rudge, 2022; Yao *et al.*, 2011).

1.4.5 Hipótese dos emaranhados neurofibrilares de tau

A hipótese da tau e dos NFTs sugere que a disfunção e agregação da proteína p-tau desempenha um papel importante na patogênese da DA (Arnsten *et al.*, 2021), uma vez que este é um dos principais achados no cérebro de pessoas com a doença (Zhang *et al.*, 2021). O acúmulo de tau pode levar a perdas cognitivas por meio de diversos caminhos (Bejanin *et al.*, 2017).

A tau (**Figura 5**) é uma proteína associada aos microtúbulos, proteínas que fazem parte da sustentação das células, estabilizando-os (Kadavath *et al.*, 2015). A fosforilação da proteína tau ocorre especialmente em resíduos de serina e treonina (Mazanetz, Fischer., 2007). A Tau, quando hiperfosforilada, tem redução na afinidade pelos microtúbulos (Schneider *et al.*, 1999), acarretando sua agregação em NFTs (Alonso *et al.*, 2001). A fosforilação de tau pode ocorrer por quinases direcionadas ou não à prolina (Mazanetz, Fischer., 2007). Essa tau aberrante participa de processos que levam à neurodegeneração (Frost, 2023) e neuroinflamação (Chen, Yu., 2023).

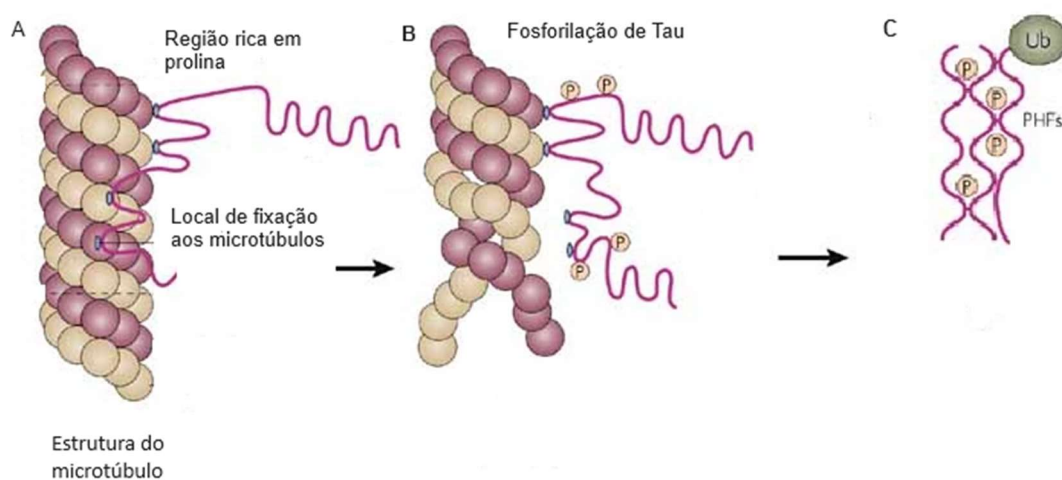


Figura 5. Características da proteína tau. A. A proteína tau dá sustentação aos microtúbulos. A proteína tau possui uma região rica em prolina que está propícia a sofrer fosforilação. B. A fosforilação de tau ocorre em vários sítios de serina/ treonina em regiões de associação aos microtúbulos, resultando na diminuição da afinidade da tau pelos microtúbulos e desestabilização dos mesmos. C. A proteína tau hiperfosforilada se dissocia dos microtúbulos e forma filamentos helicoidais pareados. O processamento leva à formação de oligômeros e NFTs (Adaptado de Mezanetz, Fischer, 2007).

As hipóteses sobre a origem da DA refletem a complexidade e o caráter multifatorial dessa doença. Novas teorias surgem constantemente, enquanto outras são ajustadas ou interligadas à medida que avanços tecnológicos e descobertas científicas ampliam nosso entendimento. Embora essas hipóteses forneçam

perspectivas diferentes sobre os mecanismos e bases moleculares da DA, ainda não há consenso sobre sua causa primária. O desenvolvimento da doença parece resultar de interações complexas entre predisposições genéticas, fatores ambientais, disfunções sinápticas e metabólicas (Rudge, 2022; Wang, Reddy., 2017; Boller, Forette; 1989), além de processos biológicos naturais ou anômalos, como estresse oxidativo, ativação exacerbada da microglia (Cortés *et al.*, 2018), estresse oxidativo e acúmulo anormal de proteínas (Hardy, Higgins.,1992; Arnsten *et al.*, 2021). Dessa forma, a DA pode ser acarretada por um desequilíbrio multifacetado que reflete a convergência de várias vias patológicas.

1.5 Diagnóstico

O diagnóstico precoce da DA é crucial para o manejo da doença e planejamento das intervenções terapêuticas. Na prática clínica, a DA pode ser investigada por meio da história clínica e familiar do paciente, bem como sua exposição a fatores de risco. Uma vez apresentados os sinais característicos, como comprometimento cognitivo e funcional, podem ser aplicados diversos testes para investigação e diferenciação do diagnóstico (Porsteinsson *et al.*, 2021). Dessa forma, as etapas para o diagnóstico da DA se resumem em anamnese, exames clínicos, exames laboratoriais, avaliações cognitivas e funcionais, exames de neuroimagem estruturais (e funcionais, se os recursos permitirem) e pesquisa de biomarcadores (Schilling *et al.*, 2022).

Entre os exames clínicos estão os testes cognitivos, como o Mini Exame do Estado Mental (MEEM) e o *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), que avaliam funções cognitivas do paciente. Também podem ser aplicados testes funcionais, como o Questionário de Atividades Funcionais (QAF), Índice de Katz, escala de Lawton e Brody, dentre outros.

O MEEM (**Figura 6.a**) é um teste neuropsicológico de rastreio. Preconizado em 1975 por Marshal F. Folstein, Susan E. Folstein e por Paul R.McHugh, é uma avaliação focada na memória, atenção, cálculo, escrita e linguagem-nomeação, a fim de detectar perdas cognitivas. Ele é um teste rápido, com duração de 5 a 10 minutos, de fácil aplicação e treinamento dos profissionais, e adaptável à população em que se é aplicado, sendo um dos poucos testes validados para a população brasileira (Benoit *et al.*, 2020; Brucki, Aprahamian, 2024; Ministério da Saúde, 2006). Ele não é

adequado para diagnóstico, indicando somente pontos dignos de atenção para investigações posteriores (Ministério da Saúde, 2006).

O MEEM é um teste com 11 questões, cada uma valendo uma pontuação específica (Folstein *et al.*, 1975), sendo que sua pontuação total varia de 0 a 30. Quanto mais baixa a pontuação for, mais grave é a demência (Benoit *et al.*, 2020). Neste teste, são feitas perguntas sequenciais. As primeiras questões devem ser respondidas oralmente, a fim de analisar orientação, memória e atenção (Folstein *et al.*, 1975). A segunda parte do teste envolve leitura e escrita, avaliando a capacidade de nomear, escrever sentenças, copiar figuras, dentre outros. As pontuações máximas do teste na primeira e na segunda parte são, respectivamente, 21 e 9 pontos (Benoit *et al.*, 2020; Folstein *et al.*, 1975). Sabe-se que o nível de escolaridade tem efeito sobre a pontuação do teste, sendo que pessoas com a escolaridade mais baixa, têm pontuações menores. Dessa forma, algumas alterações no teste e na pontuação podem ser feitas para que essa variável não prejudique a sua interpretação (Brucki *et al.*, 2003; Folstein *et al.*, 1975; Bertolucci *et al.*, 1994).

Um estudo de coorte realizado pelo *Argentine-Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (Arg-ADNI) observou que pacientes com DA apresentaram pontuações mais baixas no teste do MEEM quando comparada ao grupo controle (Allegri *et al.*, 2020). Benoit *et al.* (2020) encontrou em seu estudo que MEEM apresenta uma boa sensibilidade, de 92%, para diferenciar os estágios da DA.

O MoCA (**Figura 6.b**) é um teste de rastreio alternativo ao MEEM. Pode ser rapidamente aplicado, com duração média de 10 minutos, e aborda questões de orientação, memória, nomeação, funções visuoespaciais, atenção, linguagem e pensamento abstrato (Ciesielska *et al.*, 2016). O teste parece ter uma boa sensibilidade e especificidade, 80,48% e 81,19% respectivamente, dentro do limiar mínimo para ser considerado CCL, de 24/24 pontos (Ciesielska *et al.*, 2016).

O MoCA possui uma maior abrangência nas categorias investigadas do que os outros testes cognitivos, entretanto é mais complicado de ser aplicado e de pontuar (Galvin, 2018). Assim como o MEEM, precisa ser adaptado de acordo com o nível de escolaridade (Galvin, 2018). A pontuação máxima do teste é 30, sendo as pontuações acima de 26 consideradas normais. Quanto menor a pontuação, maior é o declínio cognitivo. A avaliação do paciente é mais robusta quando diferentes testes são combinados (Schilling *et al.*, 2022).

Os testes funcionais e comportamentais são ferramentas de rastreio para demências, avaliando a capacidade de execuções de tarefas cotidianas e comportamento dos indivíduos (Sheehan, 2012). Um declínio nessas funções pode ser indicativo de doenças neurodegenerativas, como a DA (Porsteinsson *et al.*, 2021). Uma avaliação funcional pode ser dividida em instrumental, que engloba funções afetadas logo nas fases iniciais da doença, e em atividades básicas, que são evidentes em fases avançadas da demência (Brucki, Aprahamian., 2024). Um dos testes que avalia atividades básicas é o Questionário de Avaliação Funcional (QAF). O QAF é um questionário que categoriza o paciente de acordo com a pontuação total em normal/independente (0-4 pontos) ou dependente (>5 pontos) (Porsteinsson *et al.*, 2021). Pontuações mais altas indicam um maior declínio funcional. Este questionário é rápido e fácil de ser aplicado. Diferente dos testes anteriores, o QAF é aplicado em

um acompanhante próximo. Neste teste é feita uma série de perguntas cujas pontuações de cada questão variam de 0 a 3, sendo que resposta igual a 0 indica normalidade e 3 incapacidade de realizar alguma função (Pfeffer *et al.*, 1982). O Arg-ADNI observou em seu estudo que pacientes com DA costumam ter notas maiores neste teste quando comparado ao grupo controle (Allegri *et al.*, 2020).

Os exames de neuroimagem também exercem um papel importante para o diagnóstico precoce (Brucki, Aprahamian., 2024). Os métodos mais utilizados são tomografia computadorizada (TC) do crânio, ressonância magnética (RM) encefálica e tomografia por emissão de pósitrons (PET), um método de neuroimagem funcional. Os exames de PET-tau e PET amiloide permitem identificar a deposição da tau e das placas de A β no encéfalo, respectivamente (Brucki, Aprahamian., 2024). Por meio dos exames de neuroimagem é possível identificar atrofia e diferenciar lesões, como tumores e infartos cerebrais, por exemplo, além de possibilitar detectar sinais de disfunções metabólicas (Schilling *et al.*, 2022), sendo uma ótima ferramenta para o diagnóstico da DA.

Apesar da TC ser um método mais acessível e rápido, a RM é um método mais recomendado, uma vez que traz maior resolução, além de perspectivas funcionais e estruturais (Schilling *et al.*, 2022; Risacher, Saykin., 2019). A TC utiliza o raio X para revelar imagens tridimensionais em escala cinza (Coutinho, Aranha., 2024). No RM são utilizadas radiofrequências em um campo magnético que, ao emitir energia, interagem com os átomos de hidrogênio. Essa energia é detectada e uma imagem é construída, mostrando as características do tecido e o seu volume (Risacher, Saykin., 2019). Sabe-se que na DA, ocorre atrofia cerebral ocasionada pela neurodegeneração, principalmente nos lobos temporais, parietais, giro cingulado posterior e o lobo frontal (Wabik *et al.*, 2022; Visser *et al.*, 2002). Dessa forma, o RM é útil para avaliar a estrutura cerebral e detectar atrofia, se presentes (Wabik *et al.*, 2022).

A PET-scan é uma metodologia que utiliza a medição da radioatividade para reconstruir a imagem. Este é um teste mais caro do que o rastreamento de biomarcadores no líquido cefalorraquidiano (LCR), entretanto tem outras vantagens, como não ser invasivo e poder dar informações mais precisas acerca da localização e extensão do dano (Chételat *et al.*, 2020). Nele, é injetada no paciente uma pequena quantidade de traçadores marcados com isótopos radioativos, que se acumulam em diferentes partes do cérebro e permitem a quantificação (Coutinho, Aranha., 2024;

Risacher, Saykin., 2019). Esses radiotraçadores podem mimetizar uma molécula fisiológica ou se ligar a proteínas anormais, como os NFTs (Risacher, Saykin., 2019).

A PET com traçadores radiomarcados para A β possui uma alta especificidade e sensibilidade para as placas amiloides, apesar de não ter uma boa capacidade de diferenciar a DA de outras patologias que acumulam essas placas (Chételat *et al.*, 2020). As alterações cerebrais da DA, como os agregados A β , aparecem 20 anos ou mais antes das primeiras manifestações clínicas (Barthélemy *et al.*, 2020).

A PET-FDG pode ser utilizada como um biomarcador de neurodegeneração. Na PET-FDG é utilizado um radiomarcador semelhante à glicose, o que permite identificar regiões com metabolismo de glicose reduzido (Schilling *et al.*, 2022; Risacher, Saykin., 2019). Neste sentido, ela marca o consumo de glicose e o metabolismo cerebral, identificando tanto sinais de hipometabolismo cerebral e sua extensão (Chételat *et al.*, 2020), como também de disfunção sináptica (Wabik *et al.*, 2022). Dessa forma, por meio do padrão das áreas atingidas, sendo principalmente atingidas na DA as regiões parietal, temporal e o giro cingulado posterior (Wabik *et al.*, 2022), é possível distinguir a patologia de diferentes doenças neurodegenerativas. Um estudo utilizando essa técnica identificou, na DA, um hipometabolismo de glicose em diversas áreas do córtex cerebral (Wabik *et al.*, 2022). Outro estudo identificou uma PET-FDG anormal em 100% dos participantes com DA contra 7% do grupo controle (Allegri *et al.*, 2020)

Além disso, testes genéticos podem ajudar a identificar mutações associadas à DA. A aplicação de testes genéticos levanta um dilema ético, principalmente para indivíduos que estão assintomáticos. A realização de testes genéticos a fim de identificar mutações podem ajudar a diferenciar o diagnóstico, auxiliar no aconselhamento genético e indicar possíveis riscos aos familiares (Goldman *et al.*, 2011). Os testes mais utilizados detectam mutações na APOE, PSEN1, PSEN2 e APP (Chase *et al.*, 2002).

Além dos testes cognitivos e funcionais e dos exames de neuroimagem, os biomarcadores mensurados no LCR e no plasma também podem auxiliar no diagnóstico da DA, oferecendo uma confirmação adicional aos achados clínicos (Porsteinsson *et al.*, 2021). Na DA, muitas dessas moléculas estão associadas às hipóteses ou processos patológicos, incluindo a deposição amiloide, taupatias, neurodegeneração, danos vasculares ou processos inflamatórios (Altuna-Azkargorta, Mendioroz-Iriarte., 2021).

O *Food and Drug Administration* (FDA) e o *National Institutes of Health* (NIH) definem marcadores biológicos como indicadores de processos biológicos normais ou patogênicos mensuráveis e quantificáveis. Esses marcadores podem ser utilizados para diagnóstico, monitoramento de doenças ou condições, evidenciar exposição ou resposta biológica e observar prognósticos. Além disso, são úteis para prever o desenvolvimento de doenças ou condições, ajudando a identificar indivíduos com maior predisposição para essas situações (FDA, NIH; 2020).

Um biomarcador ideal para a DA deve atender a vários critérios importantes. É ideal que ele seja direcionado aos eventos fisiopatológicos iniciais da DA no SNC, sendo eficaz nos estágios iniciais e pré-clínicos, e possuir alta sensibilidade e especificidade. Além disso, deve ser capaz de rastrear a gravidade da doença, fornecer informação acerca da eficácia de um tratamento e permitir a aplicação de critérios neuropatológicos baseados em evidências histológicas. Por fim, é desejável que seja acessível economicamente e não invasivo (Klunk, 1998).

Para auxiliar na classificação dos pacientes e no diagnóstico da doença, foi proposto o sistema AT(N), utilizado principalmente para fins acadêmicos. Esse sistema utiliza as siglas A para amiloide, T para tau e N para neurodegeneração. Os biomarcadores da DA são, então, definidos como negativo (-) quando normal ou positivo (+), quando anormal, sendo possível sua classificação em oito perfis distintos. De acordo com o *National Institute on Aging - Alzheimer's Association* (NIA-AA), para o diagnóstico da DA é necessário que os biomarcadores indiquem A+T+N- ou A+T+N+, uma vez que N configura modificações biológicas menos específica para a DA. As demais classificações podem ser "Biomarcadores normais" quando não há nenhuma anomalia (A-T-N-). Com exceção da classificação A-T-N-, as demais categorias com A- são conhecidas como "Alterações patológicas não Alzheimer", sendo um indicativo de outra causa de demência. Quando A for positivo e T e N forem negativos, fica caracterizada como "Alteração patológica da DA", sendo um possível indicativo de Alzheimer. Entretanto, se neste sequenciamento o N for positivo, é classificado como "Alzheimer ou suspeita da alteração patológica não-Alzheimer", levantando suspeita de DA ou outras demências (Hampel *et al.*, 2022; Jack *et al.*, 2018) (**Quadro 1**). Pessoas com comprometimento cognitivo leve (CCL) decorrentes da DA classificadas em A+T+N+ têm um pior prognóstico. Allegri *et al.* (2020) observaram que 85% dos participantes com CCL positivados para tais biomarcadores, desenvolveram demência pela DA em 5 anos.

Perfil AT[N]	Categoria dos biomarcadores
A-T-N-	Biomarcadores normais
A+T-N-	Alteração patológica do Alzheimer
A+T+N-	DA
A+T+N+	DA
A+T-N+	Alzheimer ou suspeita de alteração patológica não-Alzheimer
A-T+N-	Alteração patológica não-Alzheimer
A-T-N+	Alteração patológica não-Alzheimer
A-T+N+	Alteração patológica não-Alzheimer

Quadro 1. Classificação dos biomarcadores de acordo com o sistema ATN. Fonte: Adaptado de Jack *et al.*, 2018

Os biomarcadores podem ser mensurados no LCR, em outros fluidos corporais, como o sangue, ou através de técnicas de neuroimagem (Brucki, Aprahamian, 2024). Os biomarcadores mais estabelecidos para “A” incluem PET amiloide positivado e diminuição do $A\beta_{42}$ ou proporção $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ no LCR ou plasma. Para “T”, os biomarcadores incluem PET-tau e aumento da p-tau no LCR ou sangue. Em relação aos biomarcadores menos específicos (N), incluem-se PET metabólica, exame de imagem por RM, além de aumento de tau total (t-Tau) e de neurofilamento (NfL) no LCR e sangue (Brucki, Aprahamian, 2024; Hampel *et al.*, 2022).

A mensuração de biomarcadores no LCR é útil, pois mostra a relação entre a secreção e degradação de proteínas no SNC. Entretanto, é uma técnica invasiva, uma vez que é realizada uma punção lombar (Blennow, Zetterberg *et al.*, 2018), aumentando as chances de infecções. Ainda, está sujeita a diversos erros pré-analíticos, analíticos e biológicos (Hansson *et al.*, 2021). Além disso, não existe uma padronização entre laboratórios, apesar da existência de manuais. Um estudo identificou uma variabilidade global de 20 a 30% nos resultados de biomarcadores no LCR (Mattsson *et al.*, 2013). Apesar disso, as dosagens nesse fluido permitem a obtenção de dados que têm uma maior proximidade com o parênquima cerebral, se comparado com outros fluidos (Blennow, Zetterberg *et al.*, 2018).

A assinatura da DA no LCR corresponde à diminuição do $A\beta_{42}$ e da razão entre $A\beta_{42}/A\beta_{40}$. Tomando como base a hipótese $A\beta$, durante a fase pré-clínica, ou seja, aquela na qual há a presença de marcadores, entretanto não há sinais (Sperling *et al.*, 2011), à medida que o peptídeo se acumula no SNC em sua forma insolúvel, há uma diminuição no LCR (Blennow, Zetterberg *et al.*, 2018). Na maioria das vezes, há associação com o resultado da PET-amiloide. Um estudo de coorte³ realizado no Arg-ADNI encontrou uma correlação de 0,8 e 0,9 entre $A\beta_{42}$ e a PET-amiloide no LCR (Allegri *et al.*, 2020). Esse mesmo estudo encontrou que 88% dos participantes com DA possuíam um $A\beta_{42}$ diminuído. No LCR, a razão entre $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ também diminui, tendo uma melhor precisão do que a mensuração de $A\beta_{42}$ por si só (Blennow, Zetterberg *et al.*, 2018).

Outra característica da DA que pode servir como um biomarcador é o aumento da p-tau e da t-tau. A p-tau é um biomarcador mais específico para DA, enquanto o aumento de t-tau está relacionado com injúrias neuronais, como ocorre no acidente vascular encefálico (AVE) ou na doença Creutzfeldt-Jakob, sendo um marcador de neurodegeneração, ou seja, não é específico para DA (Brucki, Aprahamian, 2024). As proteínas p-tau e t-tau têm demonstrado serem úteis para predizer o risco de progressão para DA (Dage *et al.*, 2016). O estudo no Arg-ADNI encontrou aumento de p-tau em 20% dos controles saudáveis e em 86% dos participantes com DA (Allegri *et al.*, 2020). Outro estudo encontrou que o p-tau₂₃₁ é útil para identificar a DA ainda nos estágios iniciais da doença, na fase pré-amiloide, uma vez que pode ser detectada antes mesmo da PET-amiloide positivar (Ashton *et al.*, 2022).

Já a mensuração no sangue é um método menos invasivo e com menor risco de infecções, apesar de ser pouco utilizado. Entretanto, não é muito sensível, sendo preferivelmente utilizada como uma técnica de triagem (Brucki, Aprahamian, 2024; Blennow, Zetterberg *et al.*, 2018). No plasma, o $A\beta_{42}$, a proteína tau fosforilada e o NFL também podem ser utilizados como biomarcadores. A proteína $A\beta_{42}$ está reduzida no plasma de pacientes com DA, assim como a relação $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ (Thijssen *et al.*, 2021).

A mensuração da proteína p-tau no plasma está associada com a atrofia de regiões afetadas da DA (Deters *et al.*, 2017), e, conseqüentemente, se correlaciona

³ Um estudo de coorte corresponde a um tipo de estudo observacional de indivíduos expostos ou não para avaliar a incidência de uma determinada doença em um período de tempo (Oliveira *et al.*, 2015). Link: <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2015/v43n3/a5116.pdf>

com os resultados dos testes neuropsicológicos. Em um estudo de coorte feito entre 2008 e 2013 foi observado que altos níveis de t-tau estão associados com declínio cognitivo, de memória e de atenção, de maneira inespecífica para DA (Mielke *et al.*, 2017). Outro estudo encontrou relação de uma quantidade elevada de p-tau no plasma com declínio de memória e menor espessura cortical nas áreas relacionadas à DA (Dage *et al.*, 2016). Entretanto, o aumento de tau total no plasma não é uma característica específica da DA. Uma pesquisa realizada no laboratório de Zetterberg demonstrou que atletas que sofreram algum trauma agudo no cérebro também tiveram um aumento nos níveis basais da proteína. Assim, tau pode ser utilizada como um biomarcador de lesão ao SNC (Shahim *et al.*, 2014), não sendo útil o seu uso como biomarcador isolado (Dage *et al.*, 2016). A p-tau 181, por outro lado, demonstra grande valor na predição da DA, sendo encontrado elevado no plasma ainda nos estágios iniciais da doença, bem como em pessoas que progrediram de CCL para DA (Meng, Lei., 2020).

Os NfLs também podem servir como biomarcadores da DA, de maneira inespecífica, uma vez que caracterizam neurodegeneração. A presença de NfL no LCR e no plasma está aumentada na DA, especialmente nos pacientes A β -positivos e se correlaciona com a tau plasmática (Mattsson *et al.*, 2017). O aumento do NfL plasmático está relacionado com uma diminuição da cognição, atrofia de áreas relacionadas a DA e com hipometabolismo cerebral (Mattsson *et al.*, 2017).

O diagnóstico da DA se beneficia de uma abordagem multifacetada, que integra testes funcionais e cognitivos, exames de imagem e biomarcadores. A combinação desses métodos proporciona uma maior acurácia diagnóstica, possibilitando intervenções terapêuticas adequadas e personalizadas, a fim de modificar o rumo da doença e/ou melhorar os sintomas relacionados, melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

O diagnóstico da DA tem avançado significativamente, impulsionado pela crescente identificação de biomarcadores mais específicos e métodos menos invasivos que permitem uma detecção mais precoce e precisa para esta patologia. O conhecimento sobre a fisiopatologia da doença é essencial para identificação de novos biomarcadores e alternativas terapêuticas. Muitos desafios ainda devem ser superados, como encontrar traçadores PET com alta afinidade e especificidade, atingir a concordância entre validação clínica dos biomarcadores plasmáticos em diferentes laboratórios, automatizar testes no LCR, criar testes funcionais e cognitivos

eficientes que sejam adaptáveis a diferentes níveis de escolaridade e cultura, dentre outros (Brucki, Aprahamian, 2024).

2. Tratamento

O tratamento da DA pode envolver tanto alternativas farmacológicas quanto não farmacológicas, a fim de melhorar os sintomas e minimizar os impactos da doença no dia a dia do paciente, melhorando, assim, a sua qualidade de vida. As principais questões a serem gerenciadas na DA são os sintomas cognitivos, sintomas comportamentais e psicológicos, como depressão, ansiedade e agitação, além de problemas como perda de peso e distúrbios do sono (Loi *et al.*, 2018).

Os tratamentos não farmacológicos geralmente estão voltados para os sintomas comportamentais e psicológicos (Alzheimer's Association, 2023). Essas alternativas podem ser divididas em diferentes categorias: abordagens orientadas para o comportamento, como programas de treinamento e educação; abordagens orientadas pela estimulação, como a arteterapia e musicoterapia; abordagem emocional orientada, como a terapia de reminiscência; e abordagens cognitivo-orientada, que incluem a estimulação cerebral, entre outras (Caixeta, 2012; Rabins *et al.*, 2010).

O Ministério de Saúde, por meio do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da DA, recomenda intervenções como exercício físico, reabilitação cognitiva e terapia ocupacional (PCDT, 2017). Da mesma forma, a OMS incentiva o uso de intervenções não farmacológicas como parte de uma abordagem global para o tratamento de demências. Essas intervenções incluem a atividade física regular, estratégias nutricionais, atividades cognitivas e sociais (WHO, 2019). O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) também recomenda a estimulação cognitiva em grupo, terapia de reminiscência, reabilitação cognitiva e terapia ocupacional (NICE, 2018).

Os tratamentos não farmacológicos podem ser utilizados de maneira complementar aos tratamentos farmacológicos, contribuindo para uma maior qualidade de vida e um bem-estar geral. Além das já mencionadas, existem outras alternativas não farmacológicas, como as estimulações cerebrais não invasivas e as fototerapias, como a fotobiomodulação. Contudo, os resultados dessas intervenções

são bastantes heterogêneos. Os principais benefícios de cada intervenção não farmacológica estão dispostos no **quadro 2**.

As intervenções farmacológicas da DA podem ser divididas em terapias sintomáticas, que buscam o alívio dos sintomas cognitivos e comportamentais causados pela doença, ou drogas modificadoras do curso da doença (DMCD, do inglês *disease-modifying drugs*) (Sousa, Caramelli., 2024), em que se busca alterar o processo subjacente da patologia. Atualmente, as terapias sintomáticas se concentram nos inibidores da colinesterase (AChEi), como donepezila, galantamina e rivastigmina e o antagonista de receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), como a memantina.

As DMCDs estão atualmente focadas nos aspectos fitopatológicos da DA, como as placas A β e os NFTs. Dentre elas estão o anticorpo anti-A β , como o aducanumab, aprovado em 2021 pela *Food and Drug Administration* (FDA), inibidores de tau e terapias imunológicas. Outras terapias também têm sido utilizadas e pesquisadas para o tratamento da DA, como os esteróides, terapias de reposição hormonal, *Ginkgo biloba*, dentre outros (Sousa, Caramelli., 2024; Filho *et al.*, 2023). Muitas alternativas têm sido pesquisadas, uma vez que, as terapias farmacológicas existentes trazem muitos efeitos adversos, que muitas das vezes superam os benefícios do tratamento, levando a falta de adesão (Sharma, 2019).

Quadro 2. Descrição dos benefícios encontrados no manejo da DA pelas intervenções não farmacológicas.

Intervenções não farmacológicas para o tratamento da DA		
Intervenção	Benefícios	Referências
Atividade física	• Promoção da neurogênese e sinaptogênese; • Melhora no condicionamento físico, cardiovascular e metabólico; • Modulação do sistema imunológico; • Elevação dos fatores neurotróficos; • Redução dos sintomas comportamentais (depressão e	Ribarič (2022), Radak <i>et al.</i> (2016), Rosa <i>et al.</i> (2020), Belviranlı, Okudan. (2019); Öhman <i>et al.</i> (2016); Vreugdenhil <i>et al.</i> (2011); Wang <i>et al.</i> (2020); Lopéz-Ortiz <i>et al.</i> (2021); Pahlavani (2023).

	ansiedade); • Melhora cognitiva; • Redução no acúmulo de placas Aβ, NFTs e p-tau.	
Musicoterapia	• Melhora na cognição geral, humor e memória de curto prazo e de trabalho; • Aumento no bem-estar geral; • Redução de sintomas neuropsiquiátricos • Melhoria na qualidade do sono; • Promoção do bem-estar emocional	Särkämö <i>et al.</i> (2014); Innes <i>et al.</i> (2019); Gomez-Gallego <i>et al.</i> (2021); Abraha <i>et al.</i> (2017); Popa <i>et al.</i> (2021).
Estimulação cognitiva	• Retardo no declínio cognitivo; • Autonomia nas atividades diárias; • Melhora nos domínios cognitivos e executivos; • Efeitos psicossociais; • Melhoria na memória e atenção; • Modulação do humor.	Rotrou <i>et al.</i> (2006); Tsantali <i>et al.</i> (2017); Zucchella <i>et al.</i> (2018); Gonzalez-Moreno <i>et al.</i> (2022); Devita <i>et al.</i> (2021), Cafferata <i>et al.</i> (2021);
Treinamento cognitivo	• Aprimoramento na memória, atenção e raciocínio; • Bons resultados em testes cognitivos, de nomeação e reconhecimento;	Tsantali <i>et al.</i> (2017); NICE (2018).
Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva	• Aumento da plasticidade sináptica; • Melhora na cognição e sintomas neuropsiquiátricos; • Aumento dos fatores neurotróficos; • Melhora da memória e do aprendizado.	Leocani <i>et al.</i> (2021); Koch <i>et al.</i> (2018); Teselink <i>et al.</i> (2021); Zhao <i>et al.</i> (2016).
Estimulação Transcraniana por corrente contínua	• Melhora na cognição global e na linguagem; • Prevenção da diminuição da função	Im <i>et al.</i> (2019); Khedr <i>et al.</i> (2019).

	executiva; • Prevenção da diminuição no metabolismo de glicose; • Aumento de Aβ₄₂ no soro.	
Arteterapia	• Redução da ansiedade e depressão; • Melhora do bem-estar emocional; • Ganho cognitivo; • Facilitação da expressão e da comunicação; • Melhora da socialização • Redução do estresse; • Desenvolvimento de habilidades motoras; • Fortalecimento da autoestima.	Hu <i>et al.</i> (2021); Popa <i>et al.</i> (2021); Hu <i>et al.</i> (2021); Zucchella <i>et al.</i> (2018); American Arttherapy Association (2017).
Terapia Ocupacional	• Aumento da funcionalidade e autonomia; • Preservação da função física; • Redução dos sintomas comportamentais e psicológicos; • Promoção da socialização; • Melhora do humor e qualidade de vida; • Estimulação cognitiva e emocional.	Zucchella <i>et al.</i> (2018); Smallfield <i>et al.</i> (2024); Matilla-Mora <i>et al.</i> (2016); Caixeta (2010).
Fotobiomodulação	• Modulação da disfunção mitocondrial; • Redução de Tau e Aβ; • Aumento de fatores neurotróficos; • Estimulação da neurogênese; • Proteção contra a disfunção sináptica; • Modulação da neuroinflamação; • Aumento da perfusão cerebral • Prevenção da apoptose mediada por Aβ; • Melhora cognitiva e funcional.	Huynh <i>et al.</i> (2022); Huang <i>et al.</i> (2024); Su <i>et al.</i> (2023); Monteiro <i>et al.</i> (2022).

Terapia de Reminiscência	• Melhora Cognitiva; • Redução de sintomas depressivos; • Aumento da socialização e engajamento emocional; • Melhora da autoestima e bem-estar psicossocial; • Redução da apatia.	Cammissuli <i>et al.</i> (2022); Abraha <i>et al.</i> (2017); Smallfield <i>et al.</i> (2024).
Terapia assistida por animais	• Redução da agitação e agressividade; • Diminuição dos sintomas depressivos; • Melhora no comportamento social; • Melhora no equilíbrio; • Estimulação sensorial; • Estimulação da memória.	Abraha <i>et al.</i> (2017); Thirion <i>et al.</i> (2023); Olsen <i>et al.</i> (2016) Klimova <i>et al.</i> (2019).

2.1 Tratamento não farmacológico

2.1.1 Atividade física

A atividade física regular e sistematizada (AFRS) traz incontestáveis benefícios para a saúde e, por essa razão, o exercício tem sido usado não só na prevenção, mas também como alternativa não farmacológica para diversas patologias (Gabriel, Zierath., 2017), incluindo a DA. Entre os principais efeitos da AFRS estão as melhorias metabólicas, que afetam positivamente os perfis lipídico, cardiovascular, imunológico e físico (Ribarič, 2022). Além disso, a AFRS promove o aumento do fluxo sanguíneo cerebral, estimula a neurogênese (formação de novos neurônios), sinaptogênese (formação de novas conexões sinápticas) e eleva os níveis de fatores neurotróficos, fundamentais para a saúde cerebral (Radak *et al.*, 2016; Rosa *et al.*, 2020).

Em estudos experimentais com modelos de DA em roedores, induzidos por D-GAL e $AlCl_3$, observou-se que a AFRS melhora a locomoção, a capacidade exploratória e reduz os níveis de ansiedade. Além disso, essa prática atenua déficits comportamentais, favorecendo o aprendizado e a memória. Bioquimicamente, o exercício físico reduziu os níveis de $A\beta_{42}$ e tau no hipocampo, ao mesmo tempo que aumentou a expressão de fatores neurotróficos como o NGF (*Nerve Growth Factor*)

e BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*), cuja expressão estava comprometida pela exposição a D-GAL e AlCl_3 . Ademais, a AFRS demonstrou diminuir o estresse oxidativo e fortalecer as defesas antioxidantes, com a redução dos níveis de malondialdeído (MDA) e proteína carboniladas (PC), e o aumento de antioxidantes como glutatona (GSH) e superóxido dismutase (SOD) (Belviranlı, Okudan., 2019).

Estudos com modelos transgênicos de DA confirmam que a AFRS pode reduzir o acúmulo de placas $\text{A}\beta$, NFTs e p-tau no hipocampo, além de promover a neurogênese. Essas alterações são frequentemente acompanhadas por melhoras cognitivas, especialmente na aprendizagem e memória (Rosa *et al.*, 2020).

Em humanos, a AFRS também apresenta benefícios notáveis. Em um estudo envolvendo idosos com DA submetidos a um ano de AFRS, foi observada apenas uma leve melhora na cognição, mas, de forma mais significativa, demonstrou importantes melhorias físicas, como a redução dos números de quedas (Öhman *et al.*, 2016). Em outro estudo, com duração de quatro meses, pacientes com DA que praticavam exercícios apresentaram melhorias significativas em comparação com um grupo sedentário. Estes pacientes tiveram aumento na pontuação do MEEM e redução na pontuação do ADAS-Cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale*). Além disso, houve melhorias em parâmetros físicos como equilíbrio, mobilidade, força e independência nas atividades diárias (Vreugdenhil *et al.*, 2012).

Outro benefício importante observado após 24 semanas de prática de exercício foi a melhora da qualidade do sono, um fator de risco para DA, além de redução de sintomas depressivos e melhora da função cognitiva geral (Wang *et al.*, 2020).

Adicionalmente aos benefícios físicos e cognitivos, a AFRS influencia a resposta imune. Na DA, a ativação da microglia pelo acúmulo de placas amiloides leva ao aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias e moléculas neurotóxicas. A AFRS pode modular a resposta imunológica, promovendo uma redução na expressão de citocinas pró-inflamatórias (López-Ortiz *et al.*, 2021) e contribuindo para um ambiente neuroprotetor ao reduzir a inflamação crônica e o estresse oxidativo (Pahlavani, 2023).

Embora ainda haja debate sobre a extensão exata dos benefícios, as evidências indicam que a AFRS não apenas promove melhorias físicas e cognitivas em pacientes com DA, mas também interfere em processos fisiopatológicos centrais da doença, como o acúmulo de placas amiloides, a inflamação e o estresse oxidativo.

2.1.2 Musicoterapia

A musicoterapia é uma intervenção que utiliza a música e seus elementos para promover a saúde física, emocional, mental e social. Estudos apontam sua eficácia na melhora de diversos aspectos da DA (Abraha *et al.*, 2017). A música é capaz de ativar múltiplas áreas do cérebro envolvidas com processamento sintático e semântico, memória, coordenação motora, ritmo e emoções (Särkämö *et al.*, 2014). Devido a essas propriedades, a musicoterapia pode influenciar positivamente os sinais físicos, comportamentais e psicológicos dos pacientes com DA (Flo *et al.*, 2022).

No campo da ficção, o poder evocativo da música é ilustrado no filme *Viva - A Vida é uma Festa*, onde a personagem Mamá Coco recupera parte de suas memórias da infância ao ouvir uma canção familiar (*Viva - A Vida é uma Festa*, 2018). No contexto científico, estudos indicam que a musicoterapia melhora a cognição geral, o humor e a memória de curto prazo e de trabalho. Também reduz o declínio na orientação espacial e oferece benefícios mais modestos em áreas como atenção e função executiva, resultando em uma melhora na qualidade de vida (Särkämö *et al.*, 2014). Além disso, os cuidadores e familiares de pacientes que participam de sessões de musicoterapia relatam uma melhora no bem-estar geral, evidenciando os benefícios emocionais desse tipo de intervenção (Särkämö *et al.*, 2014).

Outro estudo também observou que a musicoterapia foi capaz de modificar a gravidade da doença em alguns pacientes. Houve uma redução de 15% no número de pacientes categorizados como portadores de DA severa, redução de 12% de pacientes com DA moderada e um aumento de 27% na proporção de pacientes classificados como DA leve após a intervenção (Eftychios *et al.*, 2021). Esses resultados sugerem que a musicoterapia pode desacelerar a progressão da doença em algumas pessoas.

A explicação para o benefício pode estar associada à integração de informações sensoriais e motoras diversas que o treinamento musical promove. Em músicos profissionais foi possível observar diferenças cerebrais estruturais, como um aumento do volume da matéria cinzenta em áreas relacionadas às atividades motoras e somatossensoriais, possivelmente em resposta ao uso intensivo dessas regiões (Gaser, Schlaug., 2003). Para mais, pesquisas de Leipold *et al.* (2021) indicam que

músicos apresentam maior conectividade funcional e conexões mais intensas, menor eficiência global, uma densidade de conexões locais maior e sub-redes temporais-parietais-frontais com maior conectividade. Assim, a música pode estar envolvida na neuroplasticidade, capaz de reorganizar redes neuronais (Leipold *et al.*, 2021). O treinamento musical e as alterações geradas por ele podem atuar na preservação de funções neurocognitivas e apoiar a reserva cognitiva, um fator potencialmente protetor contra a DA (Wolff *et al.*, 2023).

Existem dois tipos principais de intervenções em musicoterapia: musicoterapia passiva e ativa. A musicoterapia passiva, como a simples escuta de música, mostrou-se eficaz na melhoria da memória, do desempenho cognitivo, do humor, da qualidade do sono e do bem-estar geral (Innes *et al.*, 2018). Ela também teve impactos significativos no âmbito dos sintomas neuropsiquiátricos, como a redução da agitação e ansiedade (Gómez-Gallego *et al.*, 2021). Já a musicoterapia ativa, que envolve a criação de sons e ritmos, apresentou resultados ainda mais expressivos, com melhorias nas pontuações do MEEM, no índice de Barthel (que avalia a independência nas atividades diárias), na marcha, equilíbrio e na redução de sintomas comportamentais e psicológicos. Assim, esse tipo de intervenção demonstrou benefícios robustos nos domínios cognitivo, comportamental e funcional (Gómez-Gallego *et al.*, 2021).

Apesar dos resultados promissores, os achados dos ensaios clínicos ainda são heterogêneos. Enquanto alguns estudos apontam inúmeros benefícios, outros não encontraram melhorias significativas nos aspectos comportamentais, cognitivos ou de qualidade de vida (Huynh *et al.*, 2022). Uma metanálise constatou essa variabilidade de resultados, mas confirmou a eficácia da musicoterapia para a redução de sintomas comportamentais e psicológicos, como depressão e ansiedade. Alguns estudos descritos nesta metanálise também sugeriram efeitos positivos em aspectos cognitivos e fisiológicos (Abraha *et al.*, 2017).

De forma geral, os principais benefícios observados nos pacientes submetidos à musicoterapia incluíram aumento da verbalização e da fluência, redução de distúrbios comportamentais, como agitação, depressão e ansiedade, além de melhorias na cognição e no humor (Popa *et al.*, 2021). Esses efeitos, somados aos impactos positivos no bem-estar dos cuidadores, fazem da musicoterapia uma intervenção relevante para o manejo não farmacológico da DA.

2.1.3 Estimulação cognitiva e treinamento cognitivo

A estimulação cognitiva (EC) é uma abordagem neuropedagógica que visa retardar o declínio cognitivo, melhorar a autonomia nas atividades diárias e proporcionar uma melhor qualidade de vida a pacientes com doenças neurodegenerativas, como a DA. A EC foca em diversos domínios cognitivos, incluindo a atenção, percepção, memória, funções executivas e verbais, além de aspectos psicossociais, como motivação, emoção, socialização (Rotrou *et al.*, 2006). Essa intervenção é normalmente realizada em grupo e utiliza atividades variadas, como jogos, quebra-cabeças, desenhos e pintura, com o intuito de estimular o cérebro de forma ampla e não direcionada a uma função cognitiva específica (Tsantali *et al.*, 2017). Elementos como orientação da realidade, validação e reminiscência também são frequentemente incorporados nas sessões de EC, reforçando o engajamento dos pacientes (Cafferata *et al.*, 2021).

Os resultados da EC são variados. Enquanto alguns estudos não encontraram melhorias no MEEM, foi observada uma redução na progressão do declínio cognitivo causado pela DA (Tsantali *et al.*, 2017). Em contrapartida, outras pesquisas demonstraram melhoras significativas em memória, atenção e função executiva, com aumento considerável no escore do MEEM durante o tratamento, embora esses efeitos tenham se atenuado após o fim da intervenção (Gonzalez-Moreno *et al.*, 2022). De forma convergente, Devita *et al.* (2021) encontraram melhorias significativas nos escores do MEEM em pacientes tratados com EC, além de bons resultados na memória imediata e global, que apresentaram desempenho superior àqueles que utilizaram apenas AChEI. A combinação de EC e AChEI foi especialmente eficaz na melhora da memória tardia, sugerindo que a estimulação cognitiva, sozinha ou combinada a intervenções farmacológicas, pode ser um método potente para manter e melhorar as funções cognitivas, superando a eficácia de tratamentos farmacológicos isolados (Devita *et al.*, 2021). Além disso, evidências sugerem que a EC pode melhorar o humor, a qualidade de vida e o bem-estar dos pacientes, trazendo benefícios psicossociais importantes (Zucchella *et al.*, 2018).

Por outro lado, o treinamento cognitivo (TC) adota uma metodologia mais estruturada e focada em funções cognitivas específicas, com o objetivo de aprimorar habilidades mentais de maneira direcionada e metódica. Diferentemente da EC, o TC concentra-se no desenvolvimento de capacidades como memória, atenção e raciocínio lógico por meio de exercícios repetitivos e direcionados. Estudos indicam

que, comparado à EC, o TC pode oferecer maiores benefícios no desempenho cognitivo geral, com resultados superiores em testes como o MEEM, o *Cambridge Cognition Examination* (CAMCOG), além de testes específicos de memória, reconhecimento de faces, nomeação de objetos e raciocínio semântico (Tsantali *et al.*, 2017). No entanto, apesar de alguns estudos demonstrarem a eficácia do TC, o guia NICE não recomenda essa intervenção para o tratamento da DA leve a moderada, devido à falta de evidências robustas (NICE, 2018).

Recentemente, novas técnicas de estimulação cognitiva têm sido desenvolvidas, como o uso da realidade virtual no tratamento de injúrias cerebrais e no manejo da DA. Segundo dados de Oliveira *et al.* (2021), a realidade virtual, como uma forma de estimulação cognitiva, mostrou-se eficaz para melhorar moderadamente a cognição geral e aumentar o escore do MEEM. No entanto, os efeitos sobre outras funções, como a função executiva, foram menos significativos (Oliveira *et al.*, 2021).

Uma meta-análise abrangente, que incluiu 44 ensaios clínicos randomizados, demonstrou que a EC resulta em melhorias significativas nas funções cognitivas, com reflexos no MEEM e na qualidade de vida dos pacientes. Os efeitos variam, mas são geralmente positivos nas funções executivas e na memória, além de contribuir para a melhora dos aspectos psicossociais, como a socialização e o bem-estar emocional. No entanto, esses benefícios tendem a ser mais pronunciados a curto prazo, sugerindo que intervenções contínuas ou de longa duração são necessárias para a manutenção dos resultados a longo prazo (Cafferata *et al.*, 2021).

2.1.4 Estimulação cerebral não invasiva

Estratégias não invasivas, como a Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva (rTMS) e a Estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS) têm sido exploradas como alternativas promissoras para o tratamento da DA, oferecendo uma abordagem não farmacológica no manejo da doença.

A rTMS, amplamente utilizada no tratamento de transtornos neuropsiquiátricos como a depressão (Berlim *et al.*, 2013), também mostrou resultados promissores no manejo da DA. Esse método utiliza pulsos magnéticos repetidos aplicados sobre o couro cabeludo para estimular áreas específicas do cérebro, promovendo a despolarização neuronal e a neuromodulação (Teselink *et al.*, 2021). O mecanismo

de ação da rTMS inclui o aumento da plasticidade sináptica por meio da potencialização de longo prazo, fenômeno essencial para a formação de memória e aprendizado (Leocani *et al.*, 2021; Koch *et al.*, 2018).

Os resultados da rTMS dependem de vários fatores, incluindo a frequência dos pulsos, a localização do estímulo, a idade do paciente e o estágio da doença. Frequências altas (> 5 Hz) tendem a gerar efeitos excitatórios, enquanto baixas frequências (< 1 Hz) são associadas a efeitos inibitórios (Leocani *et al.*, 2021; Zhao *et al.*, 2017). Pacientes mais jovens e em estágios iniciais da DA, como o CCL, parecem responder melhor à rTMS, possivelmente devido a uma maior capacidade de neuroplasticidade, conforme observado por Zhao *et al.* (2017), Teselink *et al.* (2021) e Leocani *et al.* (2021). A localização da estimulação também é crucial: a estimulação do córtex-frontal dorsolateral está associada a melhorias nas funções cognitivas globais (Teselink *et al.*, 2021), enquanto a estimulação do precuneus tem sido relacionada a ganhos na memória episódica (Koch *et al.*, 2018).

Uma meta-análise de 19 estudos demonstrou que a rTMS melhora significativamente a cognição global e os sintomas neuropsiquiátricos em pacientes com CCL e DA, com aumento nos escores no MEEM e ADAS-Cog, além de elevar os níveis de BDNF, um importante fator neuroprotetor (Teselink *et al.*, 2021). Há evidências de que a rTMS também pode estimular a expressão do receptor NMDA nos neurônios corticais, promovendo efeito neuroplásticos (Leocani *et al.*, 2021). Zhao *et al.*, (2017) observaram melhorias nos escores de ADAS-Cog após 6 a 12 semanas de tratamento, bem como pequenas melhorias no MEEM e no MoCA em pacientes com CCL.

Semelhantemente, um estudo piloto duplo-cego relatou uma melhora inicial no escore do ADAS-Cog após o tratamento com rTMS, embora esse efeito tenha sido transitório e não tenha sido observado impacto significativo no MEEM (Leocani *et al.*, 2021). O estudo sugeriu que a combinação de rTMS com treinamento cognitivo, especialmente em estágios iniciais da DA, pode potencializar os resultados (Leocani *et al.*, 2021).

Em contrapartida, o estudo de Koch *et al.* (2018) não encontrou melhorias na cognição global, funções executivas ou na atenção após o tratamento com rTMS, mas observou uma melhora significativa no teste de recall tardio do Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), indicando efeitos positivos na memória episódica. Esses achados foram corroborados por Zhao *et al.* (2017), que também identificaram

benefícios em domínios da memória e linguagem, principalmente nos pacientes com comprometimento leve.

A tDCS, outra metodologia de estimulação cerebral não invasiva, utiliza correntes elétricas de baixa intensidade aplicadas por eletrodos, promovendo neuromodulação (Teselink *et al.*, 2021). Em indivíduos saudáveis, o tDCS mostrou melhorar aspectos de memória e função executiva (Im *et al.*, 2019)

Em pacientes com DA, o tDCS foi eficaz em melhorar o reconhecimento, a memória e a cognição global, além de aumentar a taxa metabólica de glicose, medida pelo PET-FDG, em pacientes com CCL. Também houve melhorias no MEEM, na capacidade cognitiva geral, e no desempenho no *Boston Naming Test*, um teste que avalia a habilidade de nomeação e recuperação lexical. O desempenho em funções executivas, como medido pelo *Contrasting Program Test*, e a atenção seletiva, avaliada pelo teste de Stroop, também apresentaram melhoras (Im *et al.*, 2019).

Além de trazer benefícios cognitivos, o tDCS foi associado ao aumento dos níveis de A β ₄₂ no soro após 10 sessões, um biomarcador relacionado ao metabolismo do amiloide, que desempenha um papel central na patogênese da DA (Khedr *et al.*, 2019). Esses achados sugerem que o tDCS pode exercer tanto efeitos neurocognitivos quanto influenciar processos biológicos subjacentes à DA.

2.1.5 Arteterapia

A arteterapia é uma abordagem terapêutica baseada na estimulação sensorial que utiliza diversas formas de expressão artística, como pintura, desenho, música, dança, teatro e escrita. A pintura e o desenho, em particular, são amplamente usados em processos terapêuticos voltados a condições psiquiátricas e psicológicas (Hu *et al.*, 2021). A arteterapia promove o bem-estar por meio do processo criativo e da interação entre teoria psicológica e as experiências humanas (American Art therapy Association, 2017), sendo uma excelente forma de comunicação e expressão quando a capacidade verbal está comprometida (Hu *et al.*, 2021). Na DA e em outras condições mentais, como esquizofrenia, autismo, depressão e ansiedade, essa intervenção demonstrou efeitos positivos, incluindo a redução da ansiedade e depressão, melhora do bem-estar emocional, aumento do nível de consciência emocional e ganhos cognitivos, como melhorias na memória. Além disso, a arteterapia foi eficaz na redução do estresse e no aumento da qualidade de vida,

influenciando positivamente a auto-consciência e senso de identidade (Hu *et al.*, 2021).

Essa abordagem também oferece aos indivíduos uma oportunidade de se expressar e de exercer a capacidade de escolha, especialmente em fases de comprometimento cognitivo. Segundo a *American Arttherapy Association* (2017), a arteterapia é capaz de promover melhorias nas funções cognitivas, sensoriais e motoras, além de estimular resiliência emocional, habilidades sociais e promover mudanças em contextos sociais e ecológicos. Em pacientes com DA, a arteterapia demonstrou potencial para melhorar a atenção, reduzir sintomas psicológicos, aumentar a socialização e elevar a autoestima (Zucchella *et al.*, 2018). Ademais, essa técnica terapêutica contribui para uma melhor qualidade de vida, proporcionando estimulação cognitiva, maior interação social, fortalecimento da autoestima e melhorias na memória episódica, humor e confiança (Popa *et al.*, 2021).

2.1.6 Terapia Ocupacional

Recomendado internacionalmente pelo NICE e, no Brasil, pelo PCDT do Ministério da saúde, a Terapia Ocupacional (TO) é uma abordagem que visa manter e melhorar a qualidade de vida, a funcionalidade e a autonomia dos pacientes com DA. Através de intervenções cognitivas e comportamentais, a TO busca compensar e amenizar as perdas ocorridas ao longo da progressão da doença, por meio de técnicas como treinamento de habilidades e simplificação de atividades do dia a dia (Zucchella *et al.*, 2018).

Para mais, a TO pode auxiliar na formação de rotinas e disciplina, estimular a comunicação, estimular novas habilidades, redirecionar energia para atividades construtivas e estimular a habilidade emocional, contornando a apatia (Caixeta, 2010). O terapeuta ocupacional escolhe as intervenções mais adequadas de forma personalizada, com uma abordagem holística e baseada em evidências (Smallfield *et al.*, 2024).

Essa intervenção é eficaz para aumentar o desempenho nas atividades cotidianas, preservar as funções físicas, reduzir os sintomas comportamentais e psicológicos associados à demência, promover maior participação nas decisões diárias e melhorar a qualidade de vida ao paciente. Além dos benefícios diretos ao paciente, a TO também tem impacto positivo sobre os cuidadores, aliviando a

sobrecarga de trabalho (Zucchella *et al.*, 2018). Programas estruturados de TO são particularmente úteis no manejo da apatia, um sintoma comum em pacientes com demência, além de melhorar habilidades funcionais, o desempenho das atividades diárias, o humor e a qualidade de vida tanto dos pacientes quanto dos cuidadores (Matilla-Mora *et al.*, 2016).

Dessa forma, a TO se destaca como uma ferramenta essencial para a manutenção da autonomia, estimulação cognitiva, treinamento de memória, prevenção de acidentes, promoção do bem-estar emocional, e preservação da mobilidade e coordenação motora (Zucchella *et al.*, 2018; Matilla-Mora *et al.*, 2016).

2.1.7 Fotobiomodulação

A fotobiomodulação (FBM), também conhecida como terapia com luz de baixa intensidade, é uma estratégia não invasiva que utiliza luz de baixa intensidade, geralmente na faixa do infravermelho, para estimular processos biológicos em nível celular. Essa terapia tem sido explorada no tratamento da DA, especialmente por sua capacidade de modular mecanismos celulares fundamentais para a patologia da DA, como a disfunção mitocondrial, o estresse oxidativo, os déficits metabólicos, a neuroinflamação e a apoptose (Huynh *et al.*, 2022). Adicionalmente, a FBM pode aumentar a perfusão cerebral, modular o sistema imunológico e regular a microbiota intestinal (Huang *et al.*, 2024).

Estudos realizados em modelos celulares e em camundongos transgênicos demonstraram que a FBM pode melhorar a função cognitiva, reduzindo os níveis das proteínas tau e A β no hipocampo e no neocórtex, regiões-chave para a memória (Huynh *et al.*, 2022; Huang *et al.*, 2024). Além disso, a terapia também aumentou a expressão das enzimas metabolizadoras de insulina, que desempenham um papel crucial na degradação de A β , sugerindo que a FBM poderia ser particularmente eficaz nas fases iniciais da doença (Huynh *et al.*, 2022). Ela também pode interferir na via amiloide, prevenindo a apoptose induzida por A β por meio da via Akt/GSK3b/ β -catenina, e alterando a via de processamento de APP amiloidogênica para a via não amiloidogênica, por exemplo (Huang *et al.*, 2024).

Além de atuar na via amiloide, a FBM também modula os níveis de fatores neurotróficos importantes para a neuroplasticidade e sobrevivência neuronal. Em modelos experimentais, foi observado um aumento nos níveis de BDNF, neurotrofina

que promove sobrevivência e plasticidade neuronal e que está reduzida em pacientes com DA (Huynh *et al.*, 2022; Huang *et al.*, 2024; Su *et al.*, 2023). Ainda, foram identificados efeitos regenerativos em estruturas dendríticas, além de aumento do NGF e do fator neurotrófico derivado das células gliais, ambos fundamentais para o suporte neuronal e resposta regenerativa (Huynh *et al.*, 2022).

A FBM também pode melhorar a memória por meio da proteção contra disfunções sinápticas e da estimulação da neurogênese (Huang *et al.*, 2024). Em modelos experimentais, observou-se que a FBM minimiza o estresse oxidativo, modula a neuroinflamação ao regular a expressão de citocinas pró-inflamatórias, melhora a perfusão cerebral e reduz a apoptose, além de induzir a neurogênese por meio dos fatores neurotróficos (Su *et al.*, 2023).

Revisões recentes, como as de Huang *et al.* (2024), Su *et al.* (2023) e Monteiro *et al.* (2022), identificaram estudos em humanos que mostraram benefícios da FBM, como a diversificação da microbiota intestinal, melhora do sono e humor, modulação de redes neuronais, melhora na atenção e memória, aumento do fluxo sanguíneo cerebral e melhoras na cognição e função executiva. Pacientes também apresentaram melhor pontuação em escalas como o MEEM e ADAS-cog, refletindo uma melhora geral na qualidade de vida.

Entretanto, a transposição desses resultados promissores dos modelos animais para a prática clínica em humanos enfrenta desafios consideráveis. A penetração da luz no tecido cerebral é limitada pelo crânio, e a dosimetria exata, ou seja, a quantidade de energia necessária para promover efeitos terapêuticos, ainda está em investigação. Além disso, a variabilidade entre indivíduos em termos de respostas a tratamentos e a necessidade de protocolos mais padronizados representam barreiras para uma aplicação clínica mais ampla (Huynh *et al.*, 2022; Huang *et al.*, 2024).

2.1.8 Terapia de Reminiscência

A terapia de reminiscência (TR), introduzida por Butler em 1963, é uma abordagem que utiliza memórias autobiográficas como recurso terapêutico (Cammisuli *et al.*, 2022). Com o uso de fotos, músicas, álbuns e objetos familiares, a TR visa estimular a evocação de lembranças do passado, promovendo discussões e troca de experiências pessoais (Caixeta, 2012; Abraha *et al.*, 2017). Essa intervenção

pode ser aplicada tanto individualmente quanto em grupo, com o objetivo de melhorar o bem-estar cognitivo e emocional. Há um alto nível de evidências suportando essa intervenção (Abraha *et al.*, 2017).

Estudos mostram que a TR é eficaz em pacientes com DA, sendo capaz de melhorar a cognição e reduzir sintomas depressivos (Smallfield *et al.*, 2024). Além de proporcionar benefícios na socialização, atenção e no engajamento emocional, a TR também promove uma sensação de controle sobre a memória e o processo cognitivo, o que ajuda a reduzir a frustração e estabilizar o humor dos pacientes (Smallfield *et al.*, 2024; Cammisuli *et al.*, 2022). Esses efeitos se traduzem em melhorias na autoestima, na qualidade de vida e no bem-estar psicossocial dos participantes (Abraha *et al.*, 2017; Cammisuli *et al.*, 2022).

Uma meta-análise sobre a TR identificou benefícios consistentes em relação à cognição, medidos pelo MEEM, e na redução de sintomas depressivos. Pacientes submetidos a sessões regulares de TR, com duração de três meses, apresentaram melhorias significativas em suas avaliações cognitivas e na qualidade de vida (Cammisuli *et al.*, 2022).

Ao permitir a evocação de memórias, a TR oferece aos pacientes com DA uma oportunidade de reconectar-se com o próprio passado, proporcionando não apenas melhorias cognitivas, mas também uma sensação de pertencimento e identidade. Isso ajuda a promover uma melhor percepção de si e uma diminuição na apatia, fatores que contribuem para uma maior autonomia e engajamento social (Cammisuli *et al.*, 2022; Abraha *et al.*, 2017).

2.1.9 Terapia assistida por animais

A intervenção assistida por animais (AAT, do inglês animal assisted therapy) envolve a interação entre seres humanos e animais propositalmente, a fim de obter algum benefício terapêutico, podendo ser em grupo ou individual. Frequentemente, são utilizados cavalos, cães ou gatos, e mais recentemente animais robóticos têm sido introduzidos na prática (Klimova *et al.*, 2019). Esta abordagem oferece uma via de comunicação e vínculo bidirecional entre o animal e o paciente, com impacto em múltiplos aspectos da saúde.

A AAT promove benefícios (1) socioemocionais, como relaxamento, diminuição da ansiedade; (2) físicos, como diminuição da dor e melhora da saúde

cardiovascular; e (3) cognitivos e comportamentais, como diminuição da solidão e aumento do engajamento social, em pacientes com diversas condições de saúde (Thirion *et al.*, 2023; Klimova *et al.*, 2019).

Na DA, a AAT demonstrou reduzir a agitação e agressividade, ainda que esses efeitos tenham sido temporários (Abraha *et al.*, 2017). Também foi eficaz na diminuição dos sintomas depressivos, no aumento do bem-estar (Thirion *et al.*, 2023) e na melhora no comportamento social (Abraha *et al.*, 2017). Outros benefícios incluem uma leve melhora da atividade motora e de alguns aspectos da memória, além de combater a solidão (Klimova *et al.*, 2019).

Em particular, o estudo de Olsen *et al.* (2016) revelou que interações com cães por 30 minutos, duas vezes por semana, ao longo de 12 semanas, resultaram em melhoras significativas no equilíbrio dos pacientes, reduzindo o número de quedas. A melhora física é justificada pelo encorajamento ao movimento, seja por meio de caminhadas ou de atividades como jogar bolinha e se abaixar, por exemplo, que melhoram o controle corporal do paciente (Olsen *et al.*, 2016).

A presença do animal gera estímulos sensoriais diversos, como o contato tátil (sentir a textura do pelo, a temperatura corporal, o peso do animal) e auditivo (sons emitidos pelo animal), ativando o sistema sensorial e promovendo a estimulação cerebral em pacientes com DA (Olsen *et al.*, 2016). Além disso, interações como acariciar ou abraçar o animal aumentam a liberação de hormônios como endorfina, ocitocina e dopamina, que estão associados à redução de estresse, relaxamento e bem-estar (Klimova *et al.*, 2019).

Essa liberação hormonal pode ajudar a modular sintomas comportamentais como depressão, ansiedade, agitação e agressividade. Ademais, a interação social é estimulada, e o animal serve como uma companhia, ajudando a combater o isolamento social, um sintoma comum em estágios avançados da DA (Klimova *et al.*, 2019). A memória do paciente também pode ser estimulada, seja pelas lembranças de nomes e rotinas associadas ao cuidado do animal, ou pela evocação de memórias autobiográficas relacionadas a experiências anteriores com animais de estimação (Klimova *et al.*, 2019).

2.2 Tratamento farmacológico

2.2.1 Inibidores da Colinesterase

Os inibidores da colinesterase agem inibindo a AChE e/ou a butirilcolinesterase (BChE), enzimas relacionadas à degradação da ACh, participando da manutenção dos níveis desse neurotransmissor na fenda sináptica, melhorando os sintomas associados à DA. A tacrina, um inibidor da AChE, foi utilizada por muito tempo no tratamento da DA, tendo sido o primeiro medicamento da classe a ser comercializado. Entretanto, foi descontinuado em 2013 por conta dos inúmeros efeitos adversos, especialmente por ser hepatotóxico (Sharma, 2019).

2.2.1.1 Donepezila

O cloridrato de donepezila, aprovado pelo FDA em 1996, começou a ser pesquisado em 1983 para superar as limitações farmacocinéticas e farmacodinâmicas da fisostigmina e a hepatotoxicidade da tacrina, ambos inibidores da AChE (Sugimoto *et al.*, 2002). A donepezila foi aprovada para o tratamento da DA branda a moderada, e em alguns países, este fármaco está aprovado para DA severa (Balázs *et al.*, 2021). No Brasil, segundo o PCDT da Doença de Alzheimer, um paciente estará sujeito ao uso do medicamento caso haja um diagnóstico provável segundo o NIA-AA, um MEEM entre 12 e 24, um CDR (*Clinical Dementia Rating*) igual a 1 ou 2, além da confirmação por TC ou RM e exames laboratoriais (PCDT, 2017). Entre os critérios de exclusão para o tratamento estão a incapacidade de adesão, lesão cerebral ou metabólica não compensada, insuficiência ou arritmia cardíaca grave (principalmente por ser um agente parassimpaticomimético) e possuir DA grave (CDR=3) (PCDT, 2017). Além de ser um tratamento sintomático, a donepezila tem sido postulada como possível DMCD (Kim *et al.*, 2017).

A donepezila é um derivado da piperidina, tendo em sua conformação química uma estrutura cíclica contendo cinco átomos de carbono e um de nitrogênio (*N*-benzilpiperadina) e uma porção indanona (**Figura 7**). Tal estrutura contribui para uma duração mais prolongada e seletiva de ação anti-AChE. A donepezila inibe de forma reversível e seletiva a AChE (IC₅₀: 6,7nM) (Sugimoto *et al.*, 2002; Drugbank, 2024; Sharma, 2019). Além disso, a donepezila possui diversos possíveis alvos que ainda estão sendo investigados, como os receptores de NMDA, inibindo a excitotoxicidade

induzida pelo glutamato; o receptor de serotonina ou 5-hidroxitriptamina (5-HT) do tipo 2A, conhecida como serotonina, tendo um papel na regulação de comportamentos; de óxido nítrico (NO) tendo um papel neuroprotetor, reduzindo o estresse oxidativo; interleucina 1- β (IL-1 β), reduzindo a neuroinflamação; além de induzir isoformas neuroprotetoras da AChE, dentre outros efeitos indiretos (Sharma, 2019; Drugbank, 2024; Balázs *et al.*, 2021; Kim *et al.*, 2017).

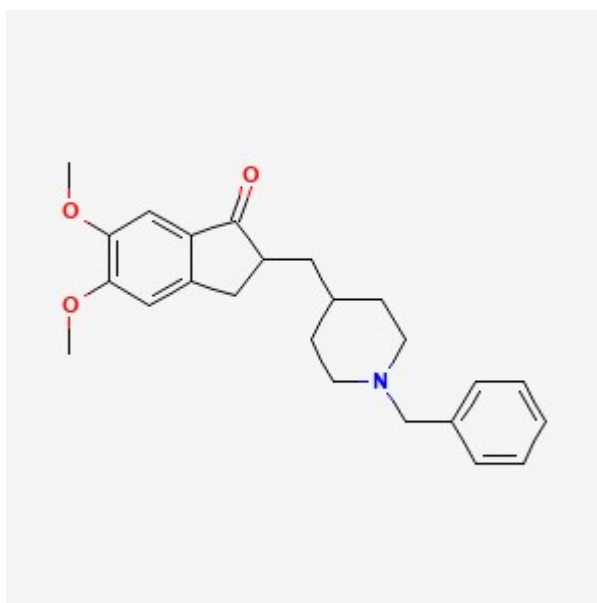


Figura 7. Conformação química da donepezila. Fonte: PubChem.

Assim como outros AChEi, possui efeitos adversos dependente de dose. Os efeitos adversos incluem alterações gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia, anorexia, dispepsia), disfunções cardíacas (síncope, bradicardia), e de maneira menos comum, alterações genitourinárias (aumento da frequência urinária), fraqueza, desmaio, insônia, câibras musculares, cefaleia, sonolência, dentre outros (Balázs *et al.*, 2021; PCDT, 2017). Por muito tempo apenas a apresentação oral da donepezila estava disponível, limitando a tolerância por conta dos seus efeitos no trato digestório. Dessa forma, dispositivos transdérmicos como o Adlarity®, têm sido desenvolvidos para melhorar a adesão ao medicamento (PCDT, 2017; Drugbank, 2024).

A donepezila apresenta uma biodisponibilidade oral de 100%, sendo eficientemente absorvida pelo organismo. Ele atinge o pico de concentração plasmática entre 3 a 4 horas após a administração. A donepezila atravessa facilmente a BHE, sendo 96% distribuída ligada às proteínas plasmáticas. Seu metabolismo ocorre predominantemente no fígado, mediado pelas enzimas CYP3A4, CYP2D6 e

por processos de glucoronidação, sendo posteriormente excretada pelos rins. A meia vida de eliminação deste fármaco é de aproximadamente 70 horas (Drugbank, 2024; Kumar *et al.*, 2025; Marucci *et al.*, 2021).

Em um estudo conduzido com pacientes chineses (Zhang *et al.*, 2018) foi observado que, após 3 meses de tratamento com donepezila, em comparação ao placebo, os pacientes apresentaram melhorias significativas nas funções cognitivas e funcionais, além de um desempenho superior no MEEM e uma boa tolerabilidade. Quando comparado aos outros AChEi, a donepezila demonstrou melhorias cognitivas e funcionais equivalentes e eficácia semelhante (Zhang *et al.*, 2018).

Estudos também demonstraram que, em comparação à galantamina, a donepezila apresenta um potente efeito inibitório sobre a glicogênio sintase quinase-3 (GSK-3), uma enzima desempenha um papel importante na hiperfosforilação da tau. A inibição da GSK-3 pela donepezila pode interferir positivamente na deposição de placas amiloides e na neuroinflamação, processos centrais na progressão da DA (Kim *et al.*, 2017).

Além disso, a donepezila parece influenciar os biomarcadores importantes da doença, como a atrofia do hipocampo, retardando sua progressão (Zhang *et al.*, 2018; Kim *et al.*, 2017; Balázs *et al.*, 2021). O fármaco também exerce efeitos sobre tau, A β e fatores inflamatórios, como o IL-1 β , que são centrais para a neurodegeneração, contribuindo inclusive para a redução da expressão do RNAm de tau total e de proteínas pró-inflamatórias (Zhang *et al.*, 2018).

A donepezila também mostrou ter um papel protetor contra lesões relacionadas à privação de oxigênio-glicose (Kim *et al.*, 2017), condições que mimetizam insultos isquêmicos no cérebro. Por fim, a donepezila foi associada à manutenção do metabolismo cerebral, com maior atividade metabólica observada em áreas relacionadas à memória e aprendizado, evidenciando sua capacidade de preservar a atividade funcional do cérebro em pacientes com DA (Kim *et al.*, 2017).

2.2.1.2 Rivastigmina

Indicada para o tratamento da DA leve a moderada, a rivastigmina age como um inibidor pseudo-irreversível e seletivo das enzimas AChE e BChE, sendo pertencente à classe dos carbamatos (**Figura 8**). Este medicamento apresenta maior

seletividade pela isoforma G1 da AChE, e a inibição combinada de AChE e BChE mostra-se promissora para o manejo da DA (Marucci et al., 2021).

Diferentemente da donepezila, que possui metabolismo hepático, a rivastigmina é rapidamente metabolizada pela hidrólise mediada pela colinesterase, formando o metabólito NAP226-90, que é posteriormente excretado principalmente pelos rins (Drugbank, 2024; Marucci *et al.*, 2021). Por não ser metabolizado pelo sistema enzimático CYP-450, a rivastigmina apresenta algumas vantagens, como um risco reduzido de interações medicamentosas com fármacos que dependem desse complexo para seu metabolismo, o que é particularmente útil para pacientes polimedicados (Marucci *et al.*, 2021). Além disso, a rivastigmina possui uma meia vida de eliminação mais curta, entre 1 e 1,5 horas, o que implica em um metabolismo mais rápido e uma eliminação mais breve comparados aos da donepezila (Drugbank, 2024; Balázs *et al.*, 2021). A rivastigmina está disponível em diversas formulações, incluindo cápsulas, solução oral e adesivo transdérmico (PCDT, 2017), proporcionando flexibilidade no tratamento. No Sistema Único de Saúde (SUS), ela é disponibilizada em cápsulas de 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg, 6 mg, solução oral de 2 mg/mL, e adesivos transdérmicos contendo 9 mg e 18 mg (RENAME, 2022), tendo os critérios de inclusão semelhantes aos da Donepezila (PCDT, 2017).

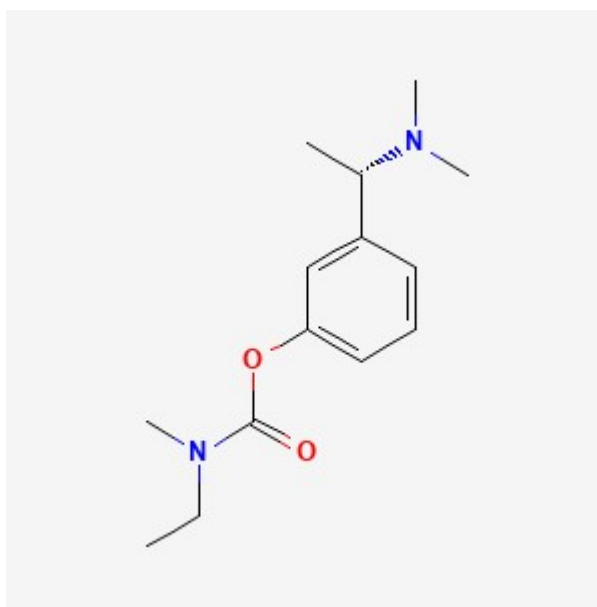


Figura 8. Conformação química da rivastigmina. Fonte: PubChem.

Além de atuar aumentando a disponibilidade de ACh na fenda sináptica, a rivastigmina parece direcionar a clivagem de APP para a via não amiloidogênica, aumentando os níveis de sAPP α , uma proteína com diversas funções celulares, como

sobrevivência e plasticidade neuronal (Marucci *et al.*, 2021; Ray *et al.*, 2020). Estudos demonstram que a terapia com este inibidor parece gerar melhoras cognitivas, avaliadas pelo ADAS-Cog e MEEM, além de benefícios na função global, nas atividades diárias e nos sintomas comportamentais da DA (Marucci *et al.*, 2021; Pardo-Moreno *et al.*, 2022).

Em modelos experimentais com *Drosophila* transgênicas modificadas para simular os processos biológicos da DA, a rivastigmina mostrou-se capaz de reduzir o estresse oxidativo, a atividade da AChE e das Caspases 3 e 9, agindo como um bom agente antiapoptótico e diminuindo a agregação de A β ₄₂ de maneira dose-dependente, o que resultou no aumento da taxa de sobrevivência. Observou-se também um aumento nos níveis de GSH, que possui função antioxidante, e redução na atividade de GST (glutathione S-transferase), sugerindo um efeito neuroprotetor (Siddique *et al.*, 2022).

2.2.1.3 Galantamina

A galantamina (bromidrato de galantamina) (**Figura 9**) é um agente parassimpatomimético recomendado para o tratamento da DA leve a moderada. Ela é um alcalóide terciário, derivado da fenantridina, extraído de fontes botânicas, como a *Galanthus nivalis* (Varadharajan *et al.*, 2023; Marucci *et al.*, 2021). A galantamina age como um inibidor seletivo, competitivo e reversível da AChE, com poucos efeitos periféricos, e um modulador alostérico positivo dos receptores nicotínicos de ACh, aumentando a resposta à ACh, a sua concentração na fenda sináptica, e, consequentemente, a neurotransmissão (Marucci *et al.*, 2021; Siddique *et al.*, 2022). A galantamina pode agir aumentando os níveis de glutamato e serotonina, neurotransmissores envolvidos em processos cognitivos e emocionais (Marucci *et al.*, 2021).

Estudos farmacocinéticos indicam que a galantamina possui uma boa biodisponibilidade oral e pode atravessar rapidamente a BHE (Drugbank, 2024; Liu *et al.*, 2018). Ela possui um pKa de 8,32, sendo um ácido fraco, e estando parcialmente protonada em pH fisiológico (PubChem, 2024). Ela alcança sua concentração máxima no plasma em cerca de 1 hora e possui um tempo de meia-vida de 7 horas. Diferente da rivastigmina, a galantamina é metabolizada pela CYP2D6 e CYP3A4 (Drugbank, 2024; PubChem, 2024). Sua excreção é renal, sendo que pacientes com problemas

renais possuem a taxa de eliminação diminuída. Dessa forma deve-se monitorar as funções renal e função hepática (PCDT, 2017; Drugbank, 2024).

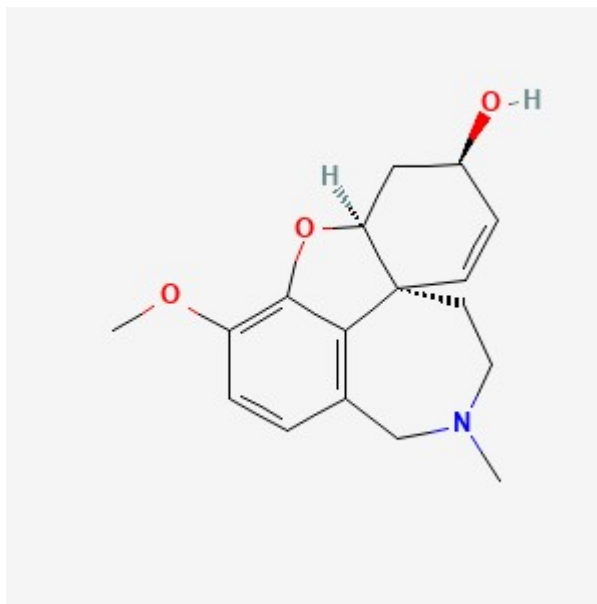


Figura 9. Conformação química da galantamina. Fonte: PubChem.

No SUS, o bromidrato de galantamina é fornecido no componente especializado, como cápsulas de liberação prolongada de concentração igual a 8mg, 16mg e 24 mg (RENAME, 2022). Os critérios de inclusão e exclusão são semelhantes aos da donepezila e da rivastigmina, exceto o fato de também ser contraindicada para pacientes com insuficiência hepática ou renal graves (PCDT, 2017).

Este fármaco pode ajudar no alívio sintomático da DA por múltiplas formas, tendo, entre elas, propriedades neuroprotetoras (Wu *et al.*, 2015), parassimpaticomiméticas (Marucci *et al.*, 2021), antioxidantes (Siddique *et al.*, 2022), neurogênica e anti-inflamatória (Wu *et al.*, 2015). Por ser um modulador alostérico nos receptores nicotínicos de ACh, a galantamina auxilia contra a citotoxicidade do glutamato e estimula fatores neurotróficos (Wu *et al.*, 2015).

Estudos com modelos murinos da DA encontraram que a galantamina foi capaz de melhorar, em partes, a memória e o aprendizado espacial. Além disso, o tratamento com a galantamina foi capaz de reduzir a agregação de placas A β e diminuir o acúmulo astrogliar, com a diminuição da expressão de GFAP (*Glial Fibrillary Acidic Protein*) no hipocampo. Ainda, a galantamina inibiu a superexpressão intracelular de citocinas pró-inflamatórias nos astrócitos, como o TNF- α e IL-6 (Wu *et al.*, 2015). Corroborando com esta descoberta, outro estudo constatou que a galantamina tem um efeito neuroprotetor, ao prevenir a ativação da microglia e dos

astrócitos no hipocampo, assim como do fator transcricional NF- κ B p65, que promove a expressão gênica de citocinas pró-inflamatórias, reduzindo, portanto, a expressão gênica de IL-1 β , IL-6 e TNF- α . Dessa forma, a galantamina foi capaz de modular a resposta inflamatória, fator chave na patologia da DA (Liu *et al.*, 2018).

O estudo realizado por Liu *et al.* (2018) também encontrou que o tratamento com a galantamina aumentou as proteínas associadas a sinapses, promovendo, assim, proteção e plasticidade sináptica. O efeito neurogênico deste fármaco também foi constatado por Kita *et al.* (2014). A galantamina potencializou a proliferação de células progenitoras e sobrevivência celular possivelmente pela estimulação de fatores neurotróficos, como o fator de crescimento semelhante à insulina tipo 2 (IGF-2). Os efeitos neuroprotetores foram mediados pela ativação dos receptores nicotínicos $\alpha 7$ e muscarínicos M1. Dessa forma, a galantamina não só melhora os déficits colinérgicos, como também estimula a proliferação e sobrevivência celular (Kita *et al.*, 2014).

Siddique *et al.* (2022) também encontraram no modelo transgênico de *Drosophila* que a galantamina foi capaz de diminuir os agentes que promovem o aumento do estresse oxidativo, como a SOD e induzir compostos antioxidantes como a GSH, inibir potentemente a AchE, prevenir a agregação de A β_{42} , diminuir a atividade da catalase e da caspase (Siddique *et al.*, 2022).

Uma metanálise, incluindo 19 estudos, concluiu que a galantamina ajudou a retardar o declínio cognitivo, havendo uma melhora cognitiva no MEEM, com bons avanços em testes de memória e cognição, em doses de 24-32 mg/dia. Além disso, dentre 3 a 6 meses de tratamento, induziu mudanças na avaliação global e em escalas que medem a capacidade de realizar atividades diárias (Lim *et al.*, 2024).

2.2.2 Memantina

A memantina, aprovada pela FDA em 2003, é utilizada para o tratamento da DA moderada a grave. No Brasil, a CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde), por meio do relatório de recomendação nº310 - Julho/2017, recomendou seu uso como monoterapia em casos graves e em combinação com inibidores da AChE para casos moderados (PCDT, 2017; CONITEC, 2017). No SUS, a memantina está disponível na forma de comprimidos revestidos de

10mg (RENAME, 2022), embora no mercado existam outras formulações, como de 20 mg.

Quimicamente, a memantina é uma amina alifática primária derivada do 3,5-dimetil-1-aminodamantano, de fórmula molecular $C_{12}H_{21}N$ (**Figura 10**) (Pubchem, 2024; Drugbank, 2024; Varadharajan *et al.*, 2023). Possui uma farmacocinética favorável: rápida absorção oral, atingindo o pico de concentração plasmática entre 3 e 7 horas, um alto volume de distribuição (9-11 L/Kg) e uma meia-vida de 60-80 horas. A excreção ocorre predominantemente pelos rins, com 48% do fármaco excretado inalterado, enquanto o metabolismo hepático, embora presente, não depende do sistema citocromo P450, o que minimiza interações medicamentosas (Varadharajan *et al.*, 2023; Pubchem, 2024; Drugbank, 2024).

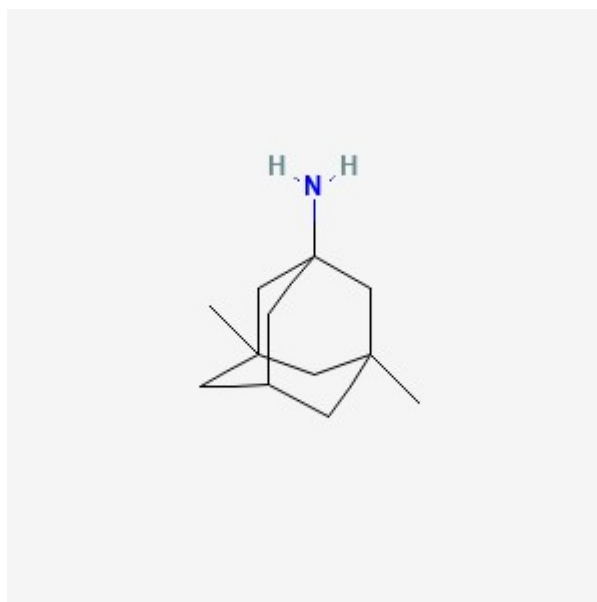


Figura 10. Conformação química da memantina. Fonte: Pubchem.

A memantina é um antagonista não competitivo do receptor de NMDA. Além disso, também se classifica como agente antiparkinsoniano e agente dopaminérgico (PubChem, 2024; Varadharajan *et al.*, 2023). A incorporação da memantina como um tratamento da DA foi oportuna, uma vez que na doença há distúrbios nos receptores NMDA e disfunção dos neurônios glutamatérgicos. O excesso de glutamato estimula continuamente os receptores NMDA, causando sobrecarga de cálcio intracelular, favorecendo a excitotoxicidade glutamatérgica. Ainda, por conta da despolarização frequente, pode haver dificuldade para retornar ao potencial de repouso, causando falha na comunicação neuronal e a redução da detecção de sinais biológicos

mediados por NMDA, acarretando dano neuronal e falha na comunicação sináptica (PCDT, 2017; CONITEC, 2017).

Dessa forma, a memantina age bloqueando o influxo de cálcio, além de sua atividade como antagonista de receptores de NMDA (PCDT, 2017; CONITEC, 2017; Drugbank, 2024; Varadharajan *et al.*, 2023). A memantina também age como antagonista em receptores serotoninérgicos e colinérgicos, contribuindo para efeitos adicionais no controle dos sintomas da DA (Balázs *et al.*, 2021).

Estudos clínicos demonstram que a memantina ocasionou efeitos sutis, mas suficientes para melhorar a qualidade de vida do paciente, de tal forma que seu uso foi recomendado pela CONITEC em 2017 (Balázs *et al.*, 2021; CONITEC, 2017). Há indícios de que a monoterapia com memantina ocasionou benefícios nos sintomas comportamentais e psicológicos positivos, caracterizados por alterações anormais em indivíduos saudáveis, como delírios, agitação e agressividade. No entanto, não demonstrou impactos significativos nos sintomas negativos, associados à redução de reações normais como a apatia e depressão (Balázs *et al.*, 2021; Guo *et al.*, 2020). Além disso, foi capaz de amenizar o declínio na memória, na linguagem e nas atividades funcionais diárias (Guo *et al.*, 2020; Balázs *et al.*, 2021). Houve também melhora cognitiva medida por ADAS-Cog, avaliação global, na capacidade de executar atividades diárias, além de uma maior aceitabilidade, quando comparado ao placebo (Guo *et al.*, 2020).

Uma revisão Cochrane percebeu-se um benefício pequeno da memantina na avaliação global, função cognitiva, performance nas atividades diárias e no comportamento (exceto agitação) e humor quando comparado ao placebo, em pacientes com DA moderada a grave. Também relatou que na DA leve não há diferenças nos testes quando comparado ao placebo. Dessa forma, o estudo confirma o grupo adequado em que este medicamento é útil (McShane *et al.*, 2019).

Em modelos experimentais, a memantina aumentou a neurotransmissão sináptica da região entorrinal para o hipocampo, áreas críticas para a formação de memória e aprendizado. Também promoveu regeneração de espinhas dendríticas, corroborando mecanismos de plasticidade sináptica (Li *et al.*, 2021). Este efeito neuroprotetor pode ser visto em doses baixas, entretanto, em altas concentrações pode ocasionar o efeito contrário (Drugbank, 2024). Além disso, em camundongos transgênicos APP/PS1 a memantina causou a redução das placas amiloides no cérebro, diminuição da produção e toxicidade do peptídeo A β , além de uma

diminuição da ativação astrogliar, embora com pouca significância estatística (Scholtzova *et al.*, 2008; Bálažs *et al.*, 2021).

2.2.3 Terapias combinadas

No manejo da DA, as terapias combinadas têm se destacado como uma estratégia promissora para otimizar os efeitos terapêuticos e resultados clínicos. A abordagem mais comum, inclusive indicado pela CONITEC em casos moderados, é a junção dos iAChE e os antagonistas do receptor NMDA, abordando tanto os déficits colinérgicos quanto a disfunção glutamatérgica. Essa combinação proporciona uma abordagem mais abrangente para tratar os sintomas e retardar o progresso da doença (CONITEC, 2017).

Embora as terapias combinadas sejam efetivas, os resultados de estudos clínicos apresentam ambiguidades e nuances quanto à extensão e consistência de seus efeitos. Por exemplo, Dominik *et al.* (2019), em sua metanálise, encontraram que a união da memantina com os iAChE trouxe mudanças significativas na cognição e na avaliação global, mas não houve impacto significativo na funcionalidade diária e nos sintomas neuropsicológicos e comportamentais. Em contraste, Matsunaga *et al.* (2015), observaram que a terapia combinada demonstrou benefícios abrangentes na cognição, avaliação global, atividades diárias e distúrbios comportamentais no tratamento da DA moderada a grave. Além disso, outro estudo encontrou que a terapia combinada aumentou a probabilidade de sobrevivência (Yaghmaei *et al.*, 2024). Por outro lado, uma metanálise envolvendo 14 estudos randomizados concluiu que a combinação de iAChE com memantina demonstrou superioridade em relação à monoterapia apenas nos termos dos sintomas neuropsicológicos e comportamentais (Tsoi *et al.*, 2016).

Uma das combinações mais comuns no tratamento da DA é o uso da donepezila com a memantina. Estudos demonstraram que esta combinação gera melhores resultados cognitivos, avaliação global, melhora da funcionalidade diária e nos sintomas neuropsicológicos, sendo superiores às monoterapias e ao placebo. Entretanto, essa combinação também apresentou menor aceitabilidade entre os pacientes (Guo *et al.*, 2020). Outros estudos corroboram esses achados, mostrando a superioridade da terapia combinada na função cognitiva, avaliação global e

sintomas neuropsicológicos, além de não demonstrar efeitos adversos adicionais em comparação às monoterapias em casos de DA severa (Chen *et al.*, 2017).

Além da donepezila e memantina, outras combinações estão sendo exploradas, como a associação de antagonistas do receptor NMDA com a galantamina. No entanto, essa combinação ainda não está disponível como uma formulação única no mercado, seja no Brasil ou no exterior (Koola, 2020). A combinação galantamina e memantina gerou benefícios como a melhora cognitiva, modulação do acúmulo A β e superexpressão de citocinas, desempenhando um papel neuroprotetor (Koola, 2020). Koola (2020) descreve o potencial neuroprotetor dessa combinação, ressaltando sua relevância em estratégias futuras para o manejo da DA.

Em termos de eficácia, a terapia combinada parece ser mais eficaz que as terapias isoladas. Conforme observado na análise de diferentes tratamentos para DA, o tratamento combinado com donepezila e memantina apresentou os melhores resultados em escalas cognitivas, como o ADAS-Cog, e na melhoria das atividades diárias (Balázs *et al.*, 2021; Guo *et al.*, 2020). Apesar de comprovada eficácia, estudos clínicos apresentam conclusões variadas quando comparado à monoterapia (CONITEC, 2017; Balázs *et al.*, 2021; Guo *et al.*, 2020). Além disso, a aceitabilidade e os efeitos colaterais ainda são pontos de atenção nesses regimes combinados. As conclusões reforçam a necessidade de mais estudos sobre o tema, mas também se mostra promissora no manejo da doença, especialmente em seus estágios mais avançados.

2.2.4 Terapias direcionadas às placas de beta-amiloide

A DA é uma doença heterogênea, caracterizada por múltiplos mecanismos subjacentes que oferecem diferentes alvos para o desenvolvimento de intervenções farmacológicas. Entre os principais alvos estão as placas A β , cuja deposição tem sido amplamente explorada em ensaios clínicos recentes como estratégia para modificar o curso da doença, em vez de apenas tratar seus sintomas. Essa abordagem baseia-se na hipótese de que a redução ou eliminação do A β poderia interromper as cascatas patológicas que levam à degeneração neuronal e às manifestações clínicas da DA (Kim *et al.*, 2024).

Uma das terapias direcionadas ao A β inclui o uso de anticorpos monoclonais específicos, projetados para bloquear ou remover os depósitos de A β . No entanto, os

resultados têm sido decepcionantes em grande parte dos estudos clínicos, com apenas duas moléculas — o lecanemab e o aducanumab — demonstrando benefícios modestos em alguns desfechos clínicos (Kim *et al.*, 2024; Cummings *et al.*, 2019).

Outra estratégia explorada são os inibidores da β -secretase (BACE1), uma enzima essencial na via amiloidogênica que promove a formação do A β . Além disso, as vacinas contra o A β , que visam estimular uma resposta imune para eliminar o A β de forma mais ampla, também estão em fase de investigação, mas os resultados até o momento são limitados. Ainda assim, esses tratamentos enfrentam críticas devido à eficácia limitada e ao potencial de eventos adversos (Kim *et al.*, 2024; Cummings *et al.*, 2019).

2.2.4.1 Anti-A β MABs

2.2.4.1.1 Aducanumabe

O aducanumabe, comercializado como Aduhelm®, é um anticorpo monoclonal anti-A β aprovado pela FDA em 2021 sob aprovação acelerada, com base em sua capacidade de reduzir as placas amiloides, embora sua eficácia clínica ainda seja debatida. Apesar dos resultados relativamente bons nos ensaios clínicos de fase III, o medicamento foi descontinuado em 2024 por motivos comerciais, e não por questões de segurança ou eficácia (Cavazzoni, 2021; Biogen, 2024).

O aducanumabe é um anticorpo monoclonal da classe imunoglobulina gama 1 (IgG1) direcionado às fibrilas e oligômeros solúveis A β , reduzindo sua presença no cérebro. Sua aplicação era restrita ao tratamento da DA leve ou o CCL, não havendo evidências clínicas para outras fases da doença (Pardo-Moreno *et al.*, 2022). A administração intravenosa ocorria a cada 4 semanas, com intervalo mínimo de 21 dias, o que contribuía para a adesão ao tratamento. Seu tempo de meia-vida é longo, cerca de 24,8 dias, e a dose recomendada é de 10mg/kg, diluída em cloreto de sódio 0,9% (Varadharajan *et al.*, 2023; Pardo-Moreno *et al.*, 2022; Drugbank, 2024).

O aducanumabe surgiu como uma proposta promissora de tratamento, mas seu uso tem gerado controvérsias. De fato, estudos de fase I (PRIME) mostraram uma redução das placas A β de maneira dose-tempo dependente e melhora nas manifestações clínicas, principalmente em doses altas (Pardo-Moreno *et al.*, 2022). Entretanto, os estudos posteriores de fase III apresentaram resultados divergentes.

Um estudo de fase III desenvolvido pela Biogen (EMERGE, NCT02484547) com 1643 participantes investigou se este mabe causaria mudanças na escala de classificação da demência, refletindo a progressão da doença, e nas escalas de MEEM, ADAS-Cog, refletindo as possíveis melhoras cognitivas e a atividades da vida diária, investigando a melhora ou não da capacidade funcional. Este estudo mostrou uma redução de 22% no declínio clínico medido pelo CDR e melhoras cognitivas e funcionais comparado ao placebo. O estudo seguinte (ENGAGE, NCT02477800), com desenho semelhante, entretanto, não replicou os resultados positivos (Pardo-Moreno *et al.*, 2022; Alzheimer Europe, 2019).

Os estudos também mostraram influência sobre os biomarcadores. Houve uma diminuição das placas A β de maneira dose e tempo dependente, observado por PET, e diminuição de p-tau no LCR e p181-tau no plasma (Haeberlein *et al.*, 2022), promovendo melhorias tanto no acúmulo de placas amiloides quanto de p-tau. Outro estudo também demonstrou diminuição da carga amiloide medida por PET e aumento do p181-tau no LCR (Kim *et al.*, 2024).

Os efeitos adversos estão associados às anormalidades de imagem relacionadas à amiloide (ARIA), manifestando-se como edemas, derrames ou até hemorragias cerebrais, especialmente em portadores do gene ApoE- ϵ 4. Nos estudos EMERGE e ENGAGE, 41,3% dos participantes que receberam dose alta de aducanumabe (10 mg/kg) desenvolveram ARIA. Portanto, era recomendado o monitoramento regular por ressonância magnética (Varadharajan *et al.*, 2023; Salloway *et al.*, 2022).

2.2.4.1.2 Lecanemabe

O lecanemabe, conhecido como Lequembí®, foi aprovado pela FDA em 2023. Assim como o aducanumabe, é um anticorpo monoclonal humanizado de alta afinidade pelas protofibrilas A β solúveis, agindo na remoção de placas amiloides e protofibrilas no cérebro, o que contribui para a desaceleração do declínio cognitivo em paciente com DA (Kim *et al.*, 2024). Estudos clínicos adicionais continuam em andamento para explorar mais profundamente seus efeitos e segurança (ClinicalTrials, 2024).

A farmacocinética do lecanemabe difere do aducanumabe. Com meia-vida mais curta, de 5 a 7 dias, requer doses de 10 mg/Kg administradas a cada 2 semanas,

por infusão intravenosa, para alcançar os níveis terapêuticos adequados (Varadharajan *et al.*, 2023).

A aprovação acelerada do lecanemabe foi embasada no estudo de fase III Clarity AD, um ensaio multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo, conduzido ao longo de 18 meses. Este estudo demonstrou uma redução significativa da carga amiloide cerebral, medido por PET, e uma desaceleração do declínio cognitivo em comparação ao placebo. Em análises complementares, verificaram-se efeitos positivos em biomarcadores, incluindo aqueles amiloides, de tau, de neurodegeneração e no marcador de ativação astrogliol GFAP (Dyck *et al.*, 2023). Entre os achados estão a redução de GFAP, podendo indicar uma diminuição da neuroinflamação associada à DA, e a diminuição de p-tau 181 e t-tau no LCR (Kim *et al.*, 2024).

Corroborando com este estudo, o ensaio clínico realizado por McDade *et al.* (2022) também demonstrou redução nas placas amiloides dependente da dose e tempo, redução plasmática de p-tau 181 e uma desaceleração do declínio clínico. Além disso, também encontrou um aumento da razão A β 42/40, o que sugere uma diminuição de A β ₄₂, forma mais propensa à agregação, ou uma redução do desequilíbrio entre as duas isoformas, indicando uma diminuição da carga amiloide (Varadharajan *et al.*, 2023; McDade *et al.*, 2022).

Outro achado interessante foi uma diminuição do volume do hipocampo e volume cerebral total após a administração de 10 mg/Kg quinzenalmente. De início, este achado pode parecer preocupante, mas não é necessariamente um indicativo negativo. Apesar de ainda não se saber o motivo exato dessa redução de volume, essa alteração é, muitas vezes, interpretada como consequência da remoção das placas amiloides e da neuroinflamação associada a elas (Swanson *et al.*, 2021).

Assim como outros medicamentos da classe, o lecanemabe está associado às ARIAs. Eventos graves foram registrados em apenas 14% dos pacientes do estudo Clarity. As reações mais comuns tiveram relação com a infusão, a ARIA-Hemorrágica (ARIA-H) e a ARIA-Edema (ARIA-E), sendo mais frequentes em portadores do gene APOE- ϵ 4. Ainda foram relatadas dor de cabeça e quedas (Dyck *et al.*, 2023).

2.2.4.1.3 Donanemabe

O donanemabe, Kisunla™, foi aprovado pela FDA em 2024 para o tratamento da DA leve ou CCL associado à DA (Drugbank, 2024). Trata-se de um anticorpo monoclonal que se liga à forma truncada N-terminal, modificada e insolúvel de A β . Essa ligação facilita a remoção das placas amiloides através da fagocitose mediada pela microglia, mitigando o acúmulo dessas proteínas tóxicas no cérebro (Sims et al., 2023).

Estudos mostraram eficácia clínica, com melhorias nas escalas ADAS-Cog, ADCS-ADL e no CDR (FDA, 2024). Em um estudo multicêntrico de fase 3, envolvendo 1736 participantes, o donanemabe demonstrou ser capaz de retardar a progressão da doença. Além disso, o tratamento foi capaz de reduzir significativamente os níveis de placas amiloides no cérebro quando comparado ao placebo. Outro estudo também observou esta redução e um efeito sustentado após a última dose (Gueorguieva *et al.*, 2023). No entanto, não foram observadas alterações relevantes nos níveis de tau no lobo frontal, conforme medido por PET scan. Apesar disso, o donanemabe reduziu p-tau127 plasmático, sugerindo um impacto no metabolismo de tau (Sims *et al.*, 2023).

O donanemabe é administrado por infusão intravenosa a cada 4 semanas (FDA, 2024). Seu modelo farmacocinético foi estudado por Gueorguieva *et al.* (2023) através de dados de participantes das fases Ib e II dos estudos TRAILBLAZER-ALZ. Este estudo demonstrou que a farmacocinética deste fármaco segue o modelo de dois compartimentos com eliminação de primeira ordem, ou seja, a eliminação é diretamente proporcional à sua concentração. Fatores como o peso e o título de anticorpos produzidos contra o fármaco influenciam sua farmacocinética, principalmente nos termos de distribuição e depuração. Seus efeitos sobre as placas puderam ser observados com a concentração sérica acima de 4,43 $\mu\text{g/mL}$. Sua meia vida foi de 11,8 dias (Gueorguieva *et al.*, 2023).

Como outras terapias baseadas em anticorpos monoclonais, o donanemabe está associado a eventos adversos conhecidos como ARIA, sendo que 1,6% dos participantes tratados com o donanemabe tiveram desfechos graves (Sims *et al.*, 2023). Além disso, é importante ressaltar que os portadores de APOE- ϵ 4 possuem maiores chances de desenvolver ARIA-E (Gueorguieva *et al.*, 2023).

2.2.4.2 Inibidores de BACE1

Os inibidores de BACE1 (iBACE1) estão sendo amplamente investigados como potenciais terapias para a DA, devido à sua ação na via amiloidogênica. Essa enzima é responsável pela clivagem inicial da APP, o que resulta posteriormente na formação de peptídeos A β , interferindo diretamente no processo inicial de formação dos peptídeos beta-amiloides. A BACE1 é uma proteína transmembrana tipo I expressa majoritariamente em neurônios, oligodendrócitos e astrócitos, ressaltando sua relevância no SNC (Hampel *et al.*, 2021).

Ao longo dos anos muitos estudos pré-clínicos e de fase I foram desenvolvidos para avaliar a segurança das moléculas para o tratamento da DA, entretanto poucos passaram para as fases II e III, e nenhum foi aprovado por agências reguladoras ou está sendo usado na prática clínica. A maior parte desses estudos não apresentaram benefícios clínicos significativos, além de levantar preocupações importantes acerca da segurança (Vaz, Silvestre., 2020).

Muitas moléculas não avançaram além dos estudos de fase I como o LY2811376, desenvolvido pela Eli Lilly; o RO5508887, desenvolvido pela Roche; e o BI 1181181, desenvolvido pela Boehringer Ingelheim. Inicialmente, a molécula de Eli Lilly demonstrou ser bem tolerada, com redução dose-dependente de A β no plasma e no LCR (Bazzari, Bazzari, 2022). Entretanto, o uso deste inibidor da BACE1 causou o acúmulo de uma isoforma de neuregulina (Nrg1) 1 não processada, uma vez que BACE1 é responsável pela clivagem de Nrg1 em sua forma bioativa, prejudicando suas funções normais de controle da mielinização e da regeneração do sistema nervoso (Strobel *et al*, 2013; Cheret *et al.*, 2013), fato que merece atenção. Além disso, o LY2811376 causou defeitos epiteliais pigmentares da retina, entre outros efeitos adversos, o que levou à sua descontinuação devido a preocupações relacionadas à sua segurança (Bazzari, Bazzari, 2022). Os estudos com as moléculas da Roche e da Boehringer também foram descontinuados, possivelmente por conta de reações adversas como hepatotoxicidade e reações cutâneas, respectivamente, e por falta de interesse comercial (Bazzari, Bazzari, 2022).

Os fármacos LY2886721, também desenvolvido por Lilly; Atabecestat, desenvolvido pela Janssen; Verubecestat, por Merck; Elenbecestat, por Biogen e Eisai; e o Umibecestat, por Novartis e Amgen, passaram para os estudos de fase clínica II, a fim de observar a eficácia e segurança em pacientes com DA. Nos estudos de fase I, elas demonstraram ser bem toleradas e capazes de reduzir A β no LCR e/ou

no plasma, entretanto na fase II apresentaram efeitos como a elevação das enzimas hepáticas, acúmulo de diversos eventos adversos e ausência de benefícios clínicos. Ainda, induziram efeitos contrários aos requeridos, como declínio cognitivo, redução da funcionalidade diária, inflamação, aumento de infiltrados de células T e B nos hepatócitos, e até redução do volume cerebral (Bazzari, Bazzari, 2022; Filho *et al.*, 2023).

Estudos de fase II/III ou estudos de fase III também foram desenvolvidos para a molécula da Janssen (Atabecestat), Merck (Verubecestat), da Biogen (Elenbecestat) e da Novartis (Umibecestat). O Atabecestat, apresentou bons resultados na fase I, entretanto, nas fases II e III apresentou hepatotoxicidade e declínio cognitivo, sendo então descontinuado pela Janssen em 2018 (Bazzari, Bazzari, 2022). O Verubecestat foi testado para DA leve e moderada, entretanto apresentou toxicidade, diminuição cognitiva e da funcionalidade diária, além diversos eventos adversos e de não apresentar efeitos terapêuticos na sua fase III (Filho *et al.*, 2023). O Elenbecestat, um inibidor mais seletivo para BACE1 que BACE2, e o Umibecestat, um inibidor da BACE1, também tiveram seus estudos cancelados e descontinuados por questões de segurança e de balanço risco-benefício desfavorável (Bazzari, Bazzari, 2022).

O Lanabecestat, um inibidor de BACE1 e BACE2, desenvolvido pela AstraZeneca e Eli Lilly, também alcançou a fase III de estudo. Em seu estudo de fase I, observou-se a redução de A β no LCR e no plasma, sendo seguro e bem tolerado, mas foi cancelado na fase III pela improbabilidade da pesquisa atingir os seus desfechos primários, que eram as mudanças na linha de base do ADAS-Cog13 (Wessels *et al.*, 2019), sendo também associado à piora cognitiva em pacientes com DA leve (Filho *et al.*, 2023).

Estes resultados sublinham os desafios no desenvolvimento de terapias baseada nesses inibidores para a DA. Apesar de cientificamente promissoras, é necessário conhecer o cerne da hepatotoxicidade e da falta de efetividade clínica. Esses achados reforçam a necessidade de explorar novas abordagens que considerem a complexidade da doença.

2.2.4.3 Vacinas anti-A β

A exploração da imunoterapia para o tratamento da DA também tem sido amplamente investigada em ensaios clínicos. A vacinação é uma estratégia já conhecida para a geração de anticorpos endógenos em alta concentração e a longo prazo no combate de diversas patologias. Vacinas direcionadas à A β aceleram a depuração desses peptídeos ao estimular o sistema imunológico a reconhecer e eliminar as placas que se acumulam no cérebro de pacientes com DA. Apesar de promissora, a imunização ativa pode gerar a hiperativação do sistema imune, resultando em efeitos adversos graves, motivo pelo qual algumas vacinas foram reprovadas em testes clínicos (Song *et al.*, 2022).

Financiada pela Janssen/Pfizer, a AN-1792 (ou AIP-001), um peptídeo A β ₄₂ sintético, foi a primeira vacina a entrar em fase clínica de estudo. Iniciado em 2001, o estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo foi desenvolvido para avaliar a segurança, tolerabilidade e eficácia da AN-1792 em pacientes com DA leve e moderada. O estudo de fase II, entretanto, foi terminado por causar meningoencefalite, possivelmente por conta do adjuvante adicionado à formulação que impulsionou a resposta inflamatória mediada pelas células T (Song *et al.*, 2022; Bhadane *et al.*, 2024). Além disso, os grupos que responderam à vacina, apesar de apresentarem diminuição da deposição das placas amiloides, não tiveram melhoras cognitivas significativas (Bhadane *et al.*, 2024). Posteriormente, um estudo de acompanhamento constatou que, em indivíduos imunizados em fase IIa, após 4,6 anos, ainda era possível detectar títulos anti-AN-1792, embora baixos. Também foi observado um declínio 25% menor nas escalas funcionais, 17,6% menor na escala de dependência do cuidador e um declínio na escala Dementia Rating–Sum of Boxes (CDR-SOB) 20,2% menor, quando comparado ao placebo, todavia, não se identificou diferenças significativas nas escalas MEEM e ADAS-Cog (Vellas *et al.*, 2009).

A amilomotida (CAD106), é uma vacina peptídica que estimulou resposta imune contra os fragmentos A β ₁₋₆ sem produzir respostas pelas células T e, inovando, foi desenhada com mecanismo de entrega semelhante ao dos vírus, as proteínas de revestimento do bacteriófago Q β (Song *et al.*, 2022; Bhadane *et al.*, 2024). Estudos encontraram que a injeção provocou eventos adversos leves e moderados, que já eram esperados. Também foi encontrado um aumento de A β ₄₀ plasmático por conta da ligação de A β -IgG, que foi capaz de se manter consistente ao longo do tempo (Farlow *et al.*, 2015). Na fase II, o estudo não induziu melhoras significativas na

cognição ou progressão clínica, sendo interrompido precocemente (Song *et al.*, 2022; ClinicalTrials, 2024).

Outra vacina é a UB-311, que tem como alvo os aminoácidos N-terminais (1-14) do peptídeo A β (A β ₁₋₁₄). Em modelos animais, a UB-311 foi capaz de diminuir A β ₁₋₄₂, protofibrilas e a carga amiloide. Em estudos clínicos, a vacinação teve uma taxa de resposta alta, de 100%, sugerindo um efeito positivo em pacientes com DA inicial a leve (Wang *et al.*, 2017). Outro estudo de fase II também foi realizado, entretanto devido à atribuição incorreta do tratamento e término do estudo precocemente, os dados para análises secundárias foram insuficientes (NCT03531710) (Song *et al.*, 2022). Atualmente, existe a intenção de realizar testes de fase III para confirmar a eficácia desta imunização ativa (Bhadane *et al.*, 2024).

Ainda há diversas pesquisas de vacina anti-A β em andamento, como o ABvac40, desenvolvida pela Biotech, que tem como alvo o fragmento C-terminal do A β ₁₋₄₀. Ensaios de fase I foram bem sucedidos, mostrando um perfil seguro e de boa tolerabilidade (Lacosta *et al.*, 2018). O estudo de fase II corroborou a conclusão do estudo anterior, mostrando uma resposta imune robusta, sendo compartilhado na Conferência de Ensaios clínicos sobre a DA (Molina *et al.*, 2022).

2.2.5 Estratégias para modulação de tau

As estratégias de tratamento voltadas para a modulação da proteína tau surgem como alternativas terapêuticas promissoras, abordando os aspectos descritos na hipótese dos emaranhados neurofibrilares de tau. Entre as principais abordagens estão a redução da fosforilação anormal, inibição da agregação de tau e a promoção de sua depuração (Song *et al.*, 2022).

A imunoterapia anti-tau, em especial, demonstra grande potencial. As vacinas anti-tau, como a AADvac1 e ACI35, estão em fase de estudo e podem atuar facilitando a depuração de tau patológica. Elas introduzem no organismo fragmentos específicos de tau, fosforilada ou não, que funcionam como antígenos, estimulando o sistema imunológico a produzir anticorpos específicos direcionados contra formas patológicas da proteína tau (Song *et al.*, 2022). A imunização passiva, por outro lado, proporciona uma resposta direcionada a fragmentos específicos, sendo relativamente mais segura. O semorinemab e o tilavonemab são anticorpos monoclonais que funcionam como imunoterapia passiva anti-tau (Song *et al.*, 2022).

A ACI35 é uma vacina lipossomal desenvolvida pela AC Immune SA em colaboração com a Janssen, contendo 16 cópias de uma tau sintética correspondente à sequência 393-408 da proteína tau humana fosforilada nos resíduos S396 e S404, utilizando o MPLA como adjuvante. Estudos pré-clínicos em camundongos demonstraram que a vacina apresenta um perfil de segurança aceitável, sendo capaz de induzir a produção de antissoros específicos contra tau fosforilada, além de reduzir os níveis de tau fosforilada solúvel e agregados insolúveis no cérebro, evidenciando sua eficácia (Theunis *et al.*, 2013). A versão otimizada e de segunda geração, ACI35.030, foi desenvolvida e avançou para os ensaios clínicos. Os testes de fase Ib/IIa foram concluídos em 2023, embora os resultados ainda não tenham sido publicados. Contudo, dados preliminares apresentados em conferências e comunicados à imprensa pela AC Immune indicaram que a vacina, em doses menores, apresentou segurança e imunogenicidade satisfatórias. Em doses intermediárias, também foi considerada segura, induzindo anticorpos específicos contra a p-tau em 100% dos pacientes com DA inicial. Mesmo na dose mais alta, não foram relatados problemas significativos de segurança (AC Immune, 2020; AC Immune, 2021; AC Immune, 2023). Esses resultados promissores incentivaram o planejamento de estudos de fase IIb (AC Immune, 2023).

A AADvac1 foi a primeira vacina contra tau a avançar para testes clínicos. Esta vacina é projetada para se direcionar à região da proteína tau de ligação aos microtúbulos. Nos estudos de fase I, realizados como parte do ensaio ADAMANT, a AADvac1 foi considerada segura e altamente imunogênica, promovendo uma resposta imunológica robusta (Novak *et al.*, 2017). Um estudo de acompanhamento, com duração de 72 semanas, incluiu pacientes com DA leve a moderada que participaram do ensaio inicial. Os resultados indicaram que a vacina sustentava a resposta de anticorpo IgG específico contra tau a longo prazo e estava associada a uma menor atrofia cerebral e a um declínio cognitivo mais lento em pacientes com altos níveis de IgG (Novak *et al.*, 2018). Adicionalmente, uma análise post hoc do ADAMANT, focada em um subgrupo de pacientes com níveis de p-tau 217 plasmático alto, revelou que a vacina foi bem tolerada e capaz de reduzir marcadores como o acúmulo de NfL, além de diminuir biomarcadores relacionados à inflamação e ativação astrocitária, como o GFAP (Kovacech *et al.*, 2024).

Os anticorpos monoclonais anti-tau, como o semorinemab, tilavonemab e o gosuranemab, estão em fase de estudo clínico, mas os resultados obtidos até agora

não têm sido animadores. O semorinemab, um anticorpo monoclonal IgG4 humanizado, foi avaliado em ensaio clínico de fase II randomizado e duplo-cego. Embora tenha se mostrado seguro e bem tolerado, não apresentou efeitos significativos na redução do declínio clínico ou nos níveis de tau em pacientes com DA prodrômica a leve, apesar de resultados promissores em modelos pré-clínicos murinos (Teng *et al.*, 2022). Em outro estudo de fase II, o semorinemab demonstrou algum impacto positivo na cognição, medido por ADAS-Cog11, mas não mostrou benefícios na funcionalidade diária ou nos desfechos secundários em pacientes com DA leve a moderada, como os avaliados pelo MEEM ou pelo CDR-SB (Monteiro *et al.*, 2023).

O tilavonemab, outro anticorpo monoclonal IgG4 que se liga ao fragmento N-terminal da tau extracelular solúvel, demonstrou baixa eficácia em outras tauopatias. Em seu estudo de fase II voltado para pacientes com DA precoce, o tilavonemab foi bem tolerado, mas não mostrou eficácia em retardar o declínio funcional e cognitivo da doença (Florian *et al.*, 2023). Já o gosuranemab, um anticorpo monoclonal avaliado em ensaios clínicos de fase II, também foi considerado seguro, mas apresentou baixa imunogenicidade e não demonstrou benefícios significativos em desfechos cognitivos ou funcionais (Shulman *et al.*, 2023).

Uma metanálise recente, que avaliou a segurança e eficácia de terapias anti-tau, concluiu que estas intervenções não têm mostrado impactos significativos na cognição até o momento, reforçando a necessidade de mais estudos para otimizar essas estratégias (Zheng *et al.*, 2022).

Em resumo, embora as terapias anti-tau, particularmente as baseadas em imunoterapias, sejam promissoras, os resultados clínicos ainda são limitados. A continuação das pesquisas com foco em eficácia e segurança é essencial para compreender o real potencial dessas intervenções.

2.2.6 Inovações terapêuticas

Entre os ensaios mais recentes, atualmente nas fases iniciais (fases 0 e I), destacam-se abordagens com imunoterapias, tanto ativa quanto passiva. Na imunoterapia passiva, estão sendo investigados anticorpos monoclonais como o ALIA-178 e o SHR-1707, direcionados à A β , além de anticorpos anti-tau como o ADEL-Y01, MK-2214 e APNmAb005. Outros alvos incluem as proteínas Programmed-Death Ligand 1 (PDL-1) e N3pG-A β , com moléculas como IBC-Ab002

e o LY3372993, respectivamente. Já na imunoterapia ativa, estão em desenvolvimento vacinas como ALZN002-01, ALZ-101, AV-1959D e ACI-24.060, que utilizam tecnologias como DNA, lipossomas e células dendríticas, direcionadas à A β ou A β o, oferecendo novas possibilidades de tratamento.

Terapias voltadas para a regulação da expressão gênica, como os oligonucleotídeos antisense (ASOs) e os pequenos RNAs interferentes (siRNAs), têm sido exploradas. Os ASOs atuam inibindo a tradução do RNA mensageiro (RNAm) e, consequentemente, alterando a síntese proteica (Krishnan, Mishra., 2020). Já os siRNAs promovem o silenciamento gênico pós-transcricional. No entanto, o sucesso dessas abordagens depende de superar desafios como a eliminação sistemática, a destruição pelas células reticuloendoteliais, a toxicidade e os efeitos em outros alvos (Alshaer *et al.*, 2021). Dentre os fármacos em estudo, destacam-se o ION269, NIO752, LY3954068 e ALN-APP.

Terapias com células-tronco mesenquimais (MSCs), como hUC-MSC-sEV-001 e CB-AC-02, são uma estratégia promissora devido às suas propriedades anti-inflamatórias, imunomoduladoras, de regeneração nervosa, autorrenovação e diferenciação (Zhu *et al.*, 2021), além de efeitos neuroprotetores, por meio da secreção de fatores neurotróficos (Hernández, García., 2021). Outras terapias farmacológicas também estão sendo testadas (**Quadro 3**).

Quadro 3. Algumas intervenções farmacológicas em fase 0 e fase 1 segundo o *ClinicalTrials.gov*.

Status	Intervenção	Ação	NCT
Recrutando	ION269	Oligonucleotídeo antisense para reduzir a quantidade de APP.	NCT06673069
Ainda não recrutando/ Ativo, não recrutando	NIO752	Oligonucleotídeo antisense para tau, interferindo na tradução do mRNA.	NCT06372821/ NCT05469360
Recrutando	LY3954068	Pequenos RNA interferente (siRNA) que tem como alvo a proteína tau.	NCT06297590
Recrutando	ALN-APP	Pequenos RNA interferente visando o mRNA da APP.	NCT05231785
Recrutando	AAV2-BDNF Gene Terapia	Terapia gênica a fim de restaurar os níveis normais de BDNF.	NCT05040217
Ainda não recrutando	Injeção de secretoma derivada de Célula-tronco Mesenquimal de Cordão Umbilical Humano	Terapia regenerativa com células tronco mesenquimal de cordão umbilical.	NCT06632470

Ainda não recrutando	hUC-MSC-sEV-001	Terapia regenerativa com células tronco mesenquimal de cordão umbilical.	NCT06607900
Ativo, não recrutando	CB-AC-02	Terapias com células tronco mesenquimais derivadas da placenta.	NCT02899091
Recrutando	ALIA-1758	Anticorpo anti-A β com um anticorpo receptor de transferrina.	NCT06406348
Recrutando	ADEL-Y01	Anticorpo monoclonal que se liga à tau.	NCT06247345
Recrutando	SHR-1707	Anticorpo monoclonal anti-A β IgG1.	NCT06114745 NCT05681819
Recrutando	IBC-Ab002	Anticorpo IgG1 contra o ligante 1 da morte programada (PD-L1).	NCT05551741
Ativo, não recrutando	MK-2214	Anticorpo monoclonal anti-tau.	NCT05466422
Ativo, não recrutando	APNmAb005	Anticorpo monoclonal IgG anti-tau	NCT05344989
Ativo, não recrutando	LY3372993 (Remternetug)	Anticorpo monoclonal focado no N3pG- A β	NCT04451408
Ativo, não recrutando	ALZN002-01	Vacina baseada em células dendríticas autólogas	NCT05834296
Recrutando	ALZ-101	Vacina anti-A β o	NCT05328115
Recrutando	AV-1959D	Vacina de DNA anti-A β	NCT05642429
Recrutando	ACI-24.060	Vacina lipossomal anti-A β	NCT05462106
Ainda não recrutando/ Recrutando	CM383	Inibidor APP (Inibidores da proteína beta-amilóide A4)	NCT06619613/ NCT06412185
Ainda não recrutando	LY03020	Agonista duplo TAAR1/ 5-HT2cR (Psicose)	NCT06556966
Ainda não recrutando	BnH-015B	Modula os receptores NMDA ao se ligar aos GluN2B	NCT06535308
Ativo, não recrutando/ Recrutando	BMS984923	Modulador alostérico silencioso do mGluR5 que bloqueia a toxicidade A β o	NCT05817643/ NCT05804383
Cinza: Intervenções farmacológicas em fase de teste que se baseiam em métodos de regulação gênica. Amarelo: Intervenções farmacológicas em fase de teste que se baseiam em terapias com células-tronco. Roxo: Intervenções farmacológicas em fase de teste que se baseiam em imunização passiva. Azul: Intervenções farmacológicas em fase de teste que se baseiam em imunização ativa. Branco: Outras intervenções farmacológicas em fase de teste.			

Terapias de regulação gênica	Terapias com células-tronco	Imunização passiva	Imunização ativa	Outras
------------------------------	-----------------------------	--------------------	------------------	--------

Terapias e ferramentas não farmacológicas continuam sendo foco de vários ensaios clínicos, especialmente na busca por intervenções complementares aos

tratamentos tradicionais. Técnicas como a rTMS e a tDCS permanecem sendo alvo de investigações devido ao seu potencial terapêutico. Abordagens tecnológicas, como realidade virtual, sistemas robóticos e programas online, também têm ganhado destaque, atendendo tanto pacientes quanto cuidadores. Exemplos incluem o Social Augmentation of self-Guided Electronic delivery of the Life Enhancing Activities for Family caregivers 2 (SAGE LEAF2), que promove socialização e emoções positivas, e o *Staying Sharp*, (do inglês, ficando alerta), que oferece jogos e atividades voltados à saúde cerebral. Essas ferramentas têm o objetivo de reduzir o desgaste emocional, prevenir o *burnout* dos cuidadores e auxiliá-los no cuidado ao paciente.

Ademais, intervenções baseadas em estimulação cerebral estão ganhando destaque nos estudos clínicos. Métodos que utilizam ondas gama, como a estimulação endógena de luz gama a 40 Hz (Hansen *et al.*, 2024), e a estimulações intermitentes “theta-burst” (ITBS, do inglês *intermitent theta-burst stimulation*), que imitam padrões de ondas teta cerebrais naturais, destacam-se pela capacidade de estimular a plasticidade cerebral e influenciar positivamente a cognição (Wu *et al.*, 2022; Stanojevic *et al.*, 2022).

Por fim, tecnologias inovadoras, como o robô terapêutico PARO e o sistema robótico de assistência social, têm explorado o impacto de interações assistidas no bem-estar e na qualidade de vida. Terapias como o exergame, FitMi AD, e terapia cognitiva com realidade virtual também estão sendo avaliadas por seu potencial de engajar os pacientes em atividades estimulantes cognitiva e fisicamente e promover benefícios neurocognitivos. Outras propostas estão citadas no **quadro 4**.

Quadro 4. Algumas intervenções não farmacológicas em fase 0, fase I ou não aplicável segundo o *ClinicalTrials.gov*.

Foco	Intervenção	NCT	Status
Cognição	Estimulação endógena de luz gama não cintilante	NCT06715995	Recrutando
	Estimulação intermitente “theta-burst” (ITBS)	NCT06669182 NCT06670820 NCT06524817 NCT06445894	Ainda não recrutando Ainda não recrutando Recrutando Ainda não recrutando
	Estimulação audiovisual por meio de um headset de realidade virtual	NCT06234930	Recrutando
	Terapia cognitiva com realidade virtual	NCT06575218 NCT05788848	Recrutando Recrutando

	Estimulação transcraniana por corrente alternada (tACS)	NCT06565143 NCT06202872	Recrutando Ainda não recrutando
Carga dos cuidadores	SAGE LEAF 2	NCT06708182	Ainda não recrutando
	Brain CareNotes	NCT05733520	Recrutando
	Mindful and Self-Compassionate Care Program	NCT05847153	Ativo, não recrutando
	Staying Sharp	NCT05260515	Ainda não recrutando
Sono	Estimulação auditiva de fase bloqueada	NCT06669546	Ainda não recrutando
	Terapia do sono PROSOMNIA (PSTx)	NCT06644573	Ainda não recrutando
	Neuromodulação elétrica trigeminal transdérmica (Cefaly)	NCT05200897	Recrutando
Memória	Terapia de reminiscência digital	NCT06666075	Recrutando
Físico	Exergame (videogames que exige esforço físico)	NCT06631742	Recrutando
	FitMi AD (sistema de exercício guiado).	NCT05504811	Recrutando
Qualidade de vida e bem-estar	Intervenção multimodal digital (REMINDER) – enriquecimento ambiental	NCT06530277	Ativo, não recrutando
	Robô PARO	NCT05626205	Recrutando
Agitação	Terapia da Escuridão virtual	NCT06451952	Recrutando
	Boneca Reborn®	NCT06396377	Ainda não recrutando
	Terapia eletroconvulsiva (ECT)	NCT03926520 NCT02438202	Recrutando Ainda não recrutando
Outros	Ruído aleatório transcraniano (tRNS)	NCT05891444	Recrutando
	Terapia de oxigênio hiperbárico	NCT05349318	Recrutando
	Sistema robótico de assistência social	NCT05178992	Recrutando

2.2.7 Tratamentos das comorbidades

A ausência de terapias altamente eficazes e aprovadas para a DA — com apenas cinco medicamentos aprovados até o momento — destaca a necessidade de explorar alternativas farmacológicas. Entre essas alternativas, destaca-se a terapia

combinada com os fármacos já utilizados para tratar a DA, abordando os mecanismos patológicos subjacentes, como o estresse oxidativo e os processos inflamatórios, além do tratamento dos sintomas comportamentais e cognitivos associados (Cummings *et al.*, 2019).

Pacientes com DA frequentemente apresentam sintomas neuropsiquiátricos debilitantes, como agressividade, ansiedade, depressão, agitação, apatia, delírios, alucinações e distúrbios do sono, incluindo insônia. Para o manejo desses sintomas, diversos agentes farmacológicos têm sido empregados off-label, incluindo antagonistas do 5-HT, inibidores da monoamina oxidase tipo B (MAO-B), antidepressivos, antipsicóticos de segunda geração, anticonvulsivantes e melatonina (Cummings *et al.*, 2019).

A depressão é um sintoma comum na DA, mas o uso de antidepressivos em pacientes com demência têm apresentado eficácia limitada e, em alguns casos, até efeitos adversos (Costello *et al.*, 2023). Apesar disso, inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) são amplamente utilizados devido à sua melhor tolerabilidade, embora evidências científicas sobre seus benefícios sejam escassas e controversas (Zhang *et al.*, 2023).

Estudos pré-clínicos demonstram que ISRS como fluoxetina, paroxetina e citalopram, podem reduzir os níveis de A β no córtex e no hipocampo, promovendo a clivagem de APP pela via não amiloidogênica e suprimindo a produção de A β via quinase regulada por sinais extracelulares (ERK). A paroxetina, em especial, além dos efeitos sobre A β , aumentou os níveis de 5-HT e BDNF, gerando melhora cognitiva e dos déficits comportamentais (Cassano *et al.*, 2019). No entanto, uma meta-análise revelou que, enquanto escitalopram, paroxetina e sertralina foram eficazes no alívio dos sintomas depressivos, citalopram e a fluoxetina não apresentaram os mesmos benefícios em pacientes com DA leve a moderada (Zhang *et al.*, 2023). O Canadian Clinical Practice Guidelines (2024) não recomenda antidepressivos para pacientes com sintomas depressivos sem diagnóstico de depressão.

A agitação, caracterizada por comportamentos inquietantes verbais ou físicos, irritabilidade, impulsividade e agressividade, afeta significativamente os pacientes (Costello *et al.*, 2023). O citalopram tem se mostrado eficaz no controle da agitação (Nowrangi *et al.*, 2015), sendo recomendado pela Canadian Clinical Practice Guidelines para casos de severidade moderada e para casos graves, quando avaliada a relação entre riscos e benefícios em relação a outros fármacos disponíveis.

Além dele, o guia sugere aripiprazol, risperidona ou brexpiprazol, este aprovado recentemente pela FDA, para o tratamento da agitação severa (Canadian Clinical Practice Guidelines, 2024).

A psicose é também um sintoma da DA. O uso de antipsicóticos, principalmente os atípicos, no tratamento da demência está associado ao aumento da mortalidade, devido a efeitos extrapiramidais e comprometimento cognitivo. O risco é aumentado com o aumento de dose, além dos benefícios serem limitados (Devanand, 2023; Nowrangi *et al.*, 2015). Dessa forma, o uso desta classe deve ser baseado numa análise risco-benefício e como última opção de tratamento (Nowrangi *et al.*, 2015). O guia canadense recomendou, em casos de psicose moderada, o uso de citalopram, que demonstrou reduzir delírios e alucinações, conseguindo provocar alterações nos sintomas de psicose de modo semelhante ao antipsicóticos perfenazina e risperidona. O guia também sugere que, em casos graves não responsivos a outros tratamentos, os antipsicóticos de segunda geração aripiprazol ou risperidona podem ser utilizados (Canadian Clinical Practice Guidelines, 2024).

Uma revisão Cochrane avaliou a eficácia e a segurança dos antipsicóticos no tratamento da agitação e psicose. Os autores indicaram que os antipsicóticos típicos, como o haloperidol e o tiotixeno, melhoraram ligeiramente a psicose e a agitação, enquanto os antipsicóticos atípicos, como a risperidona e a quetiapina, apresentaram pequena melhora na agitação, mas não na psicose. Estes antipsicóticos também estiveram associados ao aumento de sintomas extrapiramidais, efeitos adversos e até morte (Mühlbauer *et al.*, 2021).

O distúrbio de sono, fator de risco e sintoma frequente da DA, é manejado principalmente com melatonina. Sabe-se que a concentração de melatonina está diminuída em indivíduos idosos saudáveis e também na DA, ainda nos estágios pré-clínicos (Cardinali, 2019; Zhang *et al.*, 2025). A melatonina é um hormônio produzido na glândula pineal, que tem o seu papel na regulação sono-vigília. Na DA, a melatonina mostrou impactar a produção de A β , estimulando a clivagem por α -secretase, e o processo de hiperfosforilação da proteína tau, além de poder neutralizar o A β e a eliminar de espécies reativas de oxigênio (ERO) e espécies reativas de nitrogênio (ERN), manejando o estresse oxidativo (Zhang *et al.*, 2025). Além disso, Sumsuzzman *et al.* (2021) realizaram uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios randomizados e encontraram que a melatonina melhorou a pontuação do MEEM em pacientes com DA leve, principalmente se administrada a

longo prazo. Fármacos como suvorexant e o lemborexant, antagonistas dos receptores de orexina, também estão sendo avaliados para tratar insônia em pacientes com DA (Khan *et al.*, 2020).

Outra estratégia utilizada na DA é o uso de antioxidantes como forma profilática e curativa, uma vez que o estresse oxidativo é um fator importante na DA. Antioxidantes como o ácido ascórbico (vitamina C), α -tocoferol (vitamina E), e curcumina, têm sido avaliados por sua capacidade de neutralizar espécies reativas de oxigênio e reduzir danos neuronais. Os resultados acerca do uso de vitaminas na DA são ambíguos. Embora alguns estudos demonstrem diminuição na peroxidação lipídica nas células neuronais, efeitos sobre A β e sua toxicidade, diminuição no declínio funcional, e até melhora na memória em modelos animais (Mani *et al.*, 2023), ensaios clínicos têm resultados inconclusivos, com alguns mostrando benefícios limitados ou ausência de impacto clínico significativo (Persson *et al.*, 2014).

A curcumina, principal composto bioativo do açafrão-da-terra, tem demonstrado propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias significativas, com potencial para reduzir a agregação A β . Em um estudo em camundongos transgênicos, observou-se que a curcumina melhora a capacidade cognitiva e de aprendizado, sugerindo efeitos neuroprotetores promissores (Mani *et al.*, 2023). No entanto, os resultados de ensaios clínicos em humanos têm sido inconsistentes, não sendo observado melhoras cognitivas ou mudanças nos biomarcadores (Persson *et al.*, 2014; Abdul-Rahman *et al.*, 2024).

Devido ao carácter inflamatório envolvido na patogênese da DA, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) surgiram como uma possível estratégia terapêutica. Estudos sugerem que o uso crônico de AINEs pode estar associado a um menor risco de desenvolvimento da DA (Morris *et al.*, 2020; Oliveira *et al.*, 2021). Uma análise dos dados do Global Alzheimer's Association Interactive Network também apontou uma relação entre o uso de AINEs e melhorias na cognição e memória, indicando que esses medicamentos podem ser benéficos nos estágios iniciais da doença (Morris *et al.*, 2020). Adicionalmente, a aspirina foi relacionada a um menor risco de mortalidade em pacientes com DA. No entanto, embora promissora, ainda existem controvérsias sobre a eficácia dos AINEs, devido à falta de evidências robustas, sendo necessários mais estudos para avaliar precisamente os benefícios e riscos potenciais (Benito-León *et al.*, 2019).

3. Conclusão

Embora os tratamentos para a DA tenham evoluído, eles ainda apresentam limitações significativas. Abordagens não farmacológicas têm demonstrado benefícios importantes para a qualidade de vida dos pacientes e seus cuidadores, além de promoverem melhorias e ganhos nos domínios executivos e cognitivos. No entanto, tais intervenções, isoladamente, não são suficientes para alterar o curso da doença, evidenciando a importância de estratégias que combinem tratamentos farmacológicos e não farmacológicos.

No campo farmacológico, os tratamentos preconizados para DA são limitados, abrangendo apenas os inibidores da colinesterase e a memantina, conforme estabelecido pelo PCDT da DA (PCDT, 2017). Embora esses medicamentos sejam bem tolerados e promovam ganhos cognitivos e funcionais, não interrompem o curso da neurodegeneração. Novas terapias têm emergido como alternativas promissoras, como as imunoterapias passivas (incluindo três anticorpos monoclonais aprovados pelo FDA). Contudo, seus benefícios clínicos são modestos e associados a eventos adversos importantes, como as ARIAs. Outras abordagens, como vacinas contra tau e A β , terapias com células-troncos, inibidores da BACE1 e terapias voltadas para a regulação gênica, estão em fase de pesquisa, trazendo esperança para o futuro.

A realidade da DA no Brasil continua sendo um grande desafio, impulsionado tanto pelo envelhecimento crescente da população quanto pelas limitações no acesso a tratamentos, escassez de literatura nacional sobre o tema e o suporte inadequado e insuficiente aos pacientes e cuidadores. Há poucos tratamentos para a DA disponíveis no SUS e o acesso privado é de alto custo, limitando o acesso ao tratamento. Além disso, cresce o interesse acerca do uso off-label de alguns medicamentos, mas a falta de evidência sobre sua eficácia e segurança exige cautela por parte dos profissionais de saúde.

Diante desse cenário, os farmacêuticos exercem um papel fundamental no cuidado integral dos pacientes com DA. Cabe aos profissionais promover a educação em saúde, orientar os cuidadores e pacientes, promover o uso racional das terapias e garantir o uso seguro e eficaz dos medicamentos por meio de acompanhamento farmacoterapêutico. Além disso, se faz necessário disseminar os conhecimentos sobre as terapias não farmacológicas, que têm demonstrado benefícios tanto como complemento aos tratamentos farmacológicos quanto como uma estratégia de

prevenção, uma vez que o desenvolvimento da DA está também relacionado a fatores ambientais e estilo de vida, reforçando a importância de uma abordagem multidisciplinar e preventiva

Apesar dos avanços, a DA continua sendo uma doença sem cura, demandando esforços contínuos para o desenvolvimento de terapias que não apenas tratem os sintomas, mas também modifiquem o curso da doença. Investimentos em diagnóstico precoce e o desenvolvimento de terapias que alcance múltiplos mecanismos e alvos farmacológicos parecem perspectivas promissoras para o sucesso clínico. Assim, a busca por tratamento mais eficazes, acessíveis e personalizados são essenciais para enfrentar os impactos crescentes dessa doença e melhorar a qualidade de vida dos indivíduos afetados e de suas famílias.

Referências

ABDUL-RAHMAN, T. et al. Antioxidant, anti-inflammatory and epigenetic potential of curcumin in Alzheimer's disease. **BioFactors**, v. 50, n. 4, p. 693–708, 16 jul. 2024.

ABRAHA, I. et al. Systematic review of systematic reviews of non-pharmacological interventions to treat behavioural disturbances in older patients with dementia. The SENATOR-OnTop series. **BMJ Open**, v. 7, n. 3, p. e012759, 16 mar. 2017.

ABUKURI, D. N. Novel Biomarkers for Alzheimer's Disease: Plasma Neurofilament Light and Cerebrospinal Fluid. **International Journal of Alzheimer's Disease**, v. 2024, p. 1–15, 15 maio 2024.

AC IMMUNE. **AC Immune Advances phospho-Tau Alzheimer's Vaccine in Phase 1b/2a Study**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://ir.acimmune.com/news-releases/news-release-details/ac-immune-advances-phospho-tau-alzheimers-vaccine-phase-1b2a>>. Acesso em: 8 jan. 2025.

AC IMMUNE. **AC Immune's Alzheimer's Vaccine Generates Potent Anti-pTau Antibody Response in a Phase 1b/2a Study**. Lausanne, Switzerland: [s.n.]. Disponível em: <<https://ir.acimmune.com/news-releases/news-release-details/ac-immunes-alzheimers-vaccine-generates-potent-anti-ptau>>. Acesso em: 8 jan. 2025.

AC IMMUNE. **AC Immune's Targeted Anti-pTau Active Immunotherapy for Alzheimer's Disease Advances into Phase 2b Trial**. Lausanne, Switzerland : [s.n.]. Disponível em: <<https://ir.acimmune.com/news-releases/news-release-details/ac>>

immunes-targeted-anti-ptau-active-immunotherapy-alzheimers>. Acesso em: 8 jan. 2025.

AGGARWAL, N. T.; MIELKE, M. M. **Sex Differences in Alzheimer's Disease. Neurologic Clinics** W.B. Saunders, , 1 maio 2023.

ALBANESE, E. et al. Body mass index in midlife and dementia: Systematic review and meta-regression analysis of 589,649 men and women followed in longitudinal studies. **Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring**, v. 8, n. 1, p. 165–178, 20 jan. 2017.

ALBERDI, E. et al. Amyloid beta oligomers induce Ca²⁺ dysregulation and neuronal death through activation of ionotropic glutamate receptors. **Cell calcium**, v. 47, n. 3, p. 264–72, mar. 2010.

ALLEGRI, R. F. et al. Prognostic value of ATN Alzheimer biomarkers: 60-month follow-up results from the Argentine Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. **Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring**, v. 12, n. 1, 22 jan. 2020.

ALONSO, A. et al. Hyperphosphorylation induces self-assembly of tau into tangles of paired helical filaments/straight filaments. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 98, n. 12, p. 6923–8, 5 jun. 2001.

ALSHAER, W. et al. siRNA: Mechanism of action, challenges, and therapeutic approaches. **European Journal of Pharmacology**, v. 905, p. 174178, ago. 2021.

ALTUNA-AZKARGORTA, M.; MENDIOROZ-IRIARTE, M. Biomarcadores sanguíneos en la enfermedad de Alzheimer. **Neurología**, v. 36, n. 9, p. 704–710, nov. 2021.

ALZFORUM FOUNDATION INC. **Mutations**. Disponível em: <<https://www.alzforum.org/mutations>>. Acesso em: 8 jan. 2025.

ALZHEIMER; ASSOCIATION. **2024 Facts and Figures Special Report - Mapping a Better Future for Dementia Care Navigation**. 2024, 20(5).

ALZHEIMER; ASSOCIATION. **Alzheimer's Association 2024 Alzheimer's Disease Facts and Figures**. 2024, 20(5).

ALZHEIMER'S ASSOCIATION. 2023 Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimer's & Dementia**, v. 19, n. 4, p. 1598–1695, 14 abr. 2023.

ALZHEIMER EUROPE. **Biogen announces topline results from the EMERGE and ENGAGE Phase III clinical trials of Aducanumab**. Disponível em: <<https://www.alzheimer-europe.org/news/biogen-announces-topline-results-emerge>>

and-engage-phase-iii-clinical-trials-aducanumab?language_content_entity=en>. Acesso em: 8 jan. 2025.

AMERICAN ART THERAPY ASSOCIATION. **About Art Therapy**. Disponível em: <<https://arttherapy.org/about-art-therapy/>>. Acesso em: 8 jan. 2025.

ANDERSEN, J. V. et al. Glutamate metabolism and recycling at the excitatory synapse in health and neurodegeneration. **Neuropharmacology**, v. 196, p. 108719, set. 2021.

ARNSTEN, A. F. T. et al. Hypothesis: Tau pathology is an initiating factor in sporadic Alzheimer's disease. **Alzheimer's and Dementia**, v. 17, n. 1, p. 115–124, 1 jan. 2021.

ASHTON, N. J. et al. Cerebrospinal fluid p-tau231 as an early indicator of emerging pathology in Alzheimer's disease. 2022.

APRAHAMIAN, Ivan; BRUCKI, Sonia Maria D. Doença de Alzheimer: diagnóstico e tratamento. Barueri: Manole, 2024. E-book. ISBN 9786555765816.

ATRI, A. The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum. **Medical Clinics of North America**, v. 103, n. 2, p. 263–293, mar. 2019.

BALÁZS, N.; BEREZKI, D.; KOVÁCS, T. Cholinesterase inhibitors and memantine for the treatment of Alzheimer and non-Alzheimer dementias. **Ideggyógyászati szemle**, v. 74, n. 11–12, p. 379–387, 2021.

BARTHÉLEMY, N. R. et al. A soluble phosphorylated tau signature links tau, amyloid and the evolution of stages of dominantly inherited Alzheimer's disease. **Nature Medicine**, v. 26, n. 3, p. 398–407, 11 mar. 2020.

BASTOS, M. et al. Factors associated with Alzheimer's disease prevalence and mortality in Brazil—An ecological study. **PLoS ONE**, v. 18, n. 8 August, 1 ago. 2023.

BATEMAN, R. J. et al. Autosomal-dominant Alzheimer's disease: a review and proposal for the prevention of Alzheimer's disease. **Alzheimer's research & therapy**, v. 3, n. 1, p. 1, 6 jan. 2011.

BAZZARI, F. H.; BAZZARI, A. H. BACE1 Inhibitors for Alzheimer's Disease: The Past, Present and Any Future? **Molecules**, v. 27, n. 24, p. 8823, 12 dez. 2022.

BEDNARZ, K.; SIUDA, J. Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus: similarities in pathomechanisms lead to therapeutic opportunities. **Neurologia i Neurochirurgia Polska**, v. 55, n. 5, p. 418–428, 29 out. 2021.

BEJANIN, A. et al. Tau pathology and neurodegeneration contribute to cognitive impairment in Alzheimer's disease. **Brain : a journal of neurology**, v. 140, n. 12, p. 3286–3300, 1 dez. 2017.

BELVIRANLI, M.; OKUDAN, N. Voluntary, involuntary and forced exercises almost equally reverse behavioral impairment by regulating hippocampal neurotrophic factors and oxidative stress in experimental Alzheimer's disease model. **Behavioural Brain Research**, v. 364, p. 245–255, 17 maio 2019.

BENITO-LEÓN, J. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs use in older adults decreases risk of Alzheimer's disease mortality. **PLOS ONE**, v. 14, n. 9, p. e0222505, 17 set. 2019.

BENOIT, J. S. et al. Longitudinal Sensitivity of Alzheimer's Disease Severity Staging. **American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®**, v. 35, 1 jan. 2020.

BERK, C.; SABBAGH, M. Broader Considerations of Higher Doses of Donepezil in the Treatment of Mild, Moderate, and Severe Alzheimer's Disease. **International Journal of Alzheimer's Disease**, v. 2012, p. 1–4, 2012.

BERLIM, M. T.; BROADBENT, H. J.; VAN DEN EYNDE, F. Blinding integrity in randomized sham-controlled trials of repetitive transcranial magnetic stimulation for major depression: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 16, n. 5, p. 1173–1181, 1 jun. 2013.

BERTOLUCCI, P. H. F. et al. **O MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL EM UMA POPULAÇÃO GERAL IMPACTO DA ESCOLARIDADE**. 1994.

BHADANE, P. et al. Immunotherapeutic approaches for Alzheimer's disease: Exploring active and passive vaccine progress. **Brain Research**, v. 1840, p. 149018, out. 2024.

BIOGEN. **Biogen to Realign Resources for Alzheimer's Disease Franchise**. Disponível em: <<https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogen-realign-resources-alzheimers-disease-franchise>>. Acesso em: 8 jan. 2025.

BLENNOW, K.; ZETTERBERG, H. **The Past and the Future of Alzheimer's Disease Fluid Biomarkers**. **Journal of Alzheimer's Disease** | IOS Press, , 2018.

BOLLER, F.; FORETTE, F. Alzheimer's disease and THA: a review of the cholinergic theory and of preliminary results. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 43, n. 7, p. 487–491, jan. 1989.

BROTHERS, H. M.; GOSZTYLA, M. L.; ROBINSON, S. R. The Physiological Roles of Amyloid- β Peptide Hint at New Ways to Treat Alzheimer's Disease. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 10, 25 abr. 2018.

BRUCKI, S. M. D. et al. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 61, n. 3B, p. 777–781, set. 2003.

BUDD HAEBERLEIN, S. et al. Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer's Disease. **The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease**, 2022.

BUTTERFIELD, D. A.; HALLIWELL, B. **Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease**. **Nature Reviews Neuroscience** Nature Publishing Group, , 1 mar. 2019.

BRASIL. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

BRASIL. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único De Saúde (CONITEC). Relatório de Recomendação - **Memantina para doença de Alzheimer**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

BRASIL. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2022**. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. ISBN 978-65-5993-140-8.

CAFFERATA, R. M. T.; HICKS, B.; VON BASTIAN, C. C. Effectiveness of cognitive stimulation for dementia: A systematic review and meta-analysis. **Psychological Bulletin**, v. 147, n. 5, p. 455–476, maio 2021.

CAIXETA, Leonardo. Demências do tipo não Alzheimer: demências focais frontotemporais. Porto Alegre: ArtMed, 2010. E-book. ISBN 9788536323596.

CAIXETA, Leonardo. Doenças de Alzheimer. Porto Alegre: ArtMed, 2012. E-book. ISBN 9788536327020.

CAMMISULI, D. M. et al. Effects of Reminiscence Therapy on Cognition, Depression and Quality of Life in Elderly People with Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 19, p. 5752, 28 set. 2022.

CANADIAN COALITION FOR SENIORS' MENTAL HEALTH. **Canadian Clinical Practice Guidelines for Assessing and Managing Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD) 2024 Acknowledgements**. Toronto, Canada: 2024. Disponível em: <www.ccsmh.ca>.

CARDINALI, D. P. Melatonin: Clinical Perspectives in Neurodegeneration. **Frontiers in Endocrinology**, v. 10, 16 jul. 2019.

CASSANO, T. et al. Pharmacological Treatment of Depression in Alzheimer's Disease: A Challenging Task. **Frontiers in Pharmacology**, v. 10, 27 set. 2019.

CAVAZZONI, P. **FDA's Decision to Approve New Treatment for Alzheimer's Disease**. Disponível em: <<https://www.fda.gov/drugs/our-perspective/fdas-decision-approve-new-treatment-alzheimers-disease>>. Acesso em: 8 jan. 2025.

CHASE, G. A. et al. Physicians' propensity to offer genetic testing for Alzheimer's disease: Results from a survey. **Genetics in Medicine**, v. 4, n. 4, p. 297–303, jul. 2002.

CHEN, R. et al. Treatment effects between monotherapy of donepezil versus combination with memantine for Alzheimer disease: A meta-analysis. **PLOS ONE**, v. 12, n. 8, p. e0183586, 21 ago. 2017.

CHEN, X. et al. Modeling Sporadic Alzheimer's Disease in Human Brain Organoids under Serum Exposure. *Advanced Science*, v. 8, n. 18, 2 set. 2021.

CHEN, Y.; YU, Y. Tau and neuroinflammation in Alzheimer's disease: interplay mechanisms and clinical translation. **Journal of Neuroinflammation**, v. 20, n. 1, p. 165, 14 jul. 2023.

CHEN, Z.-R. et al. Role of Cholinergic Signaling in Alzheimer's Disease. **Molecules**, v. 27, n. 6, p. 1816, 10 mar. 2022.

CHENG, Y.-J.; LIN, C.-H.; LANE, H.-Y. Involvement of Cholinergic, Adrenergic, and Glutamatergic Network Modulation with Cognitive Dysfunction in Alzheimer's Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 5, p. 2283, 25 fev. 2021.

CHERET, C. et al. Bace1 and Neuregulin-1 cooperate to control formation and maintenance of muscle spindles. **The EMBO Journal**, v. 32, n. 14, p. 2015–2028, 21 jun. 2013.

CHEW, H.; SOLOMON, V. A.; FONTEH, A. N. Involvement of Lipids in Alzheimer's Disease Pathology and Potential Therapies. **Frontiers in physiology**, v. 11, p. 598, 2020.

CHIU, S.-L.; CHEN, C.-M.; CLINE, H. T. Insulin receptor signaling regulates synapse number, dendritic plasticity, and circuit function in vivo. **Neuron**, v. 58, n. 5, p. 708–19, 12 jun. 2008.

CIESIELSKA, N. et al. Czy test Montreal Cognitive Assessment (MoCA) może być skuteczniejszy od powszechnie stosowanego Mini-Mental State Examination (MMSE) w wykrywaniu łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych u osób po 60. roku życia? Metaanaliza. **Psychiatria Polska**, v. 50, n. 5, p. 1039–1052, 2016.

CITRON, M. **β -secretase as a target for the treatment of Alzheimer's disease.** **Journal of Neuroscience Research**, 2 nov. 2002.

CLINICALTRIALS - NIH. **ClinicalTrials.gov**. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/>>. Acesso em: 9 jan. 2025.

CONTI FILHO, C. E. et al. Advances in Alzheimer's disease's pharmacological treatment. **Frontiers in Pharmacology**, v. 14, 26 jan. 2023.

CORTÉS, N. et al. Neuroimmune Tau Mechanisms: Their Role in the Progression of Neuronal Degeneration. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 4, p. 956, 23 mar. 2018.

COSTELLO, H.; ROISER, J. P.; HOWARD, R. Antidepressant medications in dementia: evidence and potential mechanisms of treatment-resistance. **Psychological Medicine**, v. 53, n. 3, p. 654–667, 9 fev. 2023.

COTMAN, C. W.; MONAGHAN, D. T. Excitatory Amino Acid Neurotransmission: NMDA Receptors and Hebb-Type Synaptic Plasticity. **Annual Review of Neuroscience**, v. 11, n. 1, p. 61–80, mar. 1988.

COUTINHO, A. M.; ARANHA, M. R. Exames complementares de imagem para apoio ao diagnóstico. In: APRAHAMIAN, I.; BRUCKI, S. M. D. (Eds.). **Doença de Alzheimer: diagnóstico e tratamento**. 1. ed. Santana de Paraíba: [s.n.], p. 125–151.

CUMMINGS, J. L.; TONG, G.; BALLARD, C. Treatment Combinations for Alzheimer's Disease: Current and Future Pharmacotherapy Options. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 67, n. 3, p. 779–794, 12 fev. 2019.

DAGE, J. L. et al. Levels of tau protein in plasma are associated with neurodegeneration and cognitive function in a population-based elderly cohort. **Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association**, v. 12, n. 12, p. 1226–1234, dez. 2016.

DAVIS, K. L. Cholinergic Markers in Elderly Patients With Early Signs of Alzheimer Disease. **JAMA**, v. 281, n. 15, p. 1401, 21 abr. 1999.

DELANOGARE, E. et al. **Hipótese amiloide e o tratamento da doença de Alzheimer: revisão dos estudos clínicos realizados**. 2019.

DETERS, K. D. et al. Plasma Tau Association with Brain Atrophy in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer's disease : JAD**, v. 58, n. 4, p. 1245–1254, 2017.

DEVANAND, D. P. Management of neuropsychiatric symptoms in dementia. **Current Opinion in Neurology**, v. 36, n. 5, p. 498–503, out. 2023.

DEVITA, M. et al. Acetylcholinesterase inhibitors and cognitive stimulation, combined and alone, in treating individuals with mild Alzheimer's disease. **Aging Clinical and Experimental Research**, v. 33, n. 11, p. 3039–3045, 24 nov. 2021.

DISNEY PIXAR. **Viva – A Vida é uma Festa**. Estados Unidos: Walt Disney PicturesDisney+, 2018.

DOU, J.-T. et al. Insulin receptor signaling in long-term memory consolidation following spatial learning. **Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)**, v. 12, n. 6, p. 646–55, 2005.

DRUGBANK. **Donepezil**. Disponível em: <<https://go.drugbank.com/drugs/DB00843>>. Acesso em: 8 jan. 2025a.

DRUGBANK. **Rivastigmine**. Disponível em: <<https://go.drugbank.com/drugs/DB00989>>. Acesso em: 8 jan. 2025b.

DRUGBANK. **Galantamine**. Disponível em: <<https://go.drugbank.com/drugs/DB00674>>. Acesso em: 8 jan. 2025c.

DRUGBANK. **Memantine**. Disponível em: <<https://go.drugbank.com/drugs/DB01043>>. Acesso em: 8 jan. 2025d.

DRUGBANK. **Aducanumab**. Disponível em: <<https://go.drugbank.com/drugs/DB12274>>. Acesso em: 8 jan. 2025e.

DRUGBANK. **Donanemab**. Disponível em: <<https://go.drugbank.com/drugs/DB16647>>. Acesso em: 8 jan. 2025f.

DYCK, C. H. et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 388, n. 1, p. 9–21, 5 jan. 2023.

EFTYCHIOS, A.; NEKTARIOS, S.; NIKOLETA, G. Alzheimer Disease and Music-Therapy: An Interesting Therapeutic Challenge and Proposal. **Advances in Alzheimer's Disease**, v. 10, n. 01, p. 1–18, 2021.

FARLOW, M. R. et al. Long-term treatment with active A β immunotherapy with CAD106 in mild Alzheimer's disease. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 7, n. 1, p. 23, 27 abr. 2015.

FDA-NIH BIOMARKER WORKING GROUP. **BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource**. Silver Spring: [s.n.]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/pdf/Bookshelf_NBK326791.pdf>. Acesso em: 8 jan. 2025.

FLO, B. K. et al. Study protocol for the Alzheimer and music therapy study: An RCT to compare the efficacy of music therapy and physical activity on brain plasticity, depressive symptoms, and cognitive decline, in a population with and at risk for Alzheimer's disease. **PLOS ONE**, v. 17, n. 6, p. e0270682, 30 jun. 2022.

FLORIAN, H. et al. Tilavonemab in early Alzheimer's disease: results from a phase 2, randomized, double-blind study. **Brain**, v. 146, n. 6, p. 2275–2284, 1 jun. 2023.

FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. "Mini-mental state." **Journal of Psychiatric Research**, v. 12, n. 3, p. 189–198, nov. 1975.

FORTEA, J. et al. Clinical and biomarker changes of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: a cross-sectional study. **Lancet (London, England)**, v. 395, n. 10242, p. 1988–1997, 27 jun. 2020.

FORTEA, J. et al. Alzheimer's disease associated with Down syndrome: a genetic form of dementia. **The Lancet Neurology**, v. 20, n. 11, p. 930–942, nov. 2021.

FRANCIS, P. T. et al. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**. 1999.

FRISONI, G. B. et al. The probabilistic model of Alzheimer disease: the amyloid hypothesis revised. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 23, n. 1, p. 53–66, 23 jan. 2022.

FROST, B. Alzheimer's disease and related tauopathies: disorders of disrupted neuronal identity. **Trends in Neurosciences**, v. 46, n. 10, p. 797–813, out. 2023.

GABRIEL, A. J. DOS S. **AVALIAÇÃO DO SISTEMA COLINÉRGICO NA DOENÇA DE ALZHEIMER**. Coimbra: 2019.

GABRIEL, B. M.; ZIERATH, J. R. The Limits of Exercise Physiology: From Performance to Health. **Cell Metabolism**, v. 25, n. 5, p. 1000–1011, maio 2017.

GALVIN, J. E. Using Informant and Performance Screening Methods to Detect Mild Cognitive Impairment and Dementia. **Current Geriatrics Reports**, v. 7, n. 1, p. 19–25, 26 mar. 2018.

GAO, S. et al. Incidence of Dementia and Alzheimer Disease Over Time: A Meta-Analysis. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 67, n. 7, p. 1361–1369, 1 jul. 2019.

GASER, C.; SCHLAUG, G. **Behavioral/Systems/Cognitive Brain Structures Differ between Musicians and Non-Musicians**. 2003.

GLINZ, D. et al. Acetylcholinesterase inhibitors combined with memantine for moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis. **Swiss Medical Weekly**, 30 jun. 2019.

GOLDMAN, J. S. et al. Genetic counseling and testing for Alzheimer disease: Joint practice guidelines of the American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors. **Genetics in Medicine**, v. 13, n. 6, p. 597–605, jun. 2011.

GÓMEZ-GALLEGO, M. et al. Comparative Efficacy of Active Group Music Intervention versus Group Music Listening in Alzheimer's Disease. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 15, p. 8067, 30 jul. 2021.

GONZALEZ-MORENO, J. et al. Cognitive Stimulation in Moderate Alzheimer's Disease. **Journal of Applied Gerontology**, v. 41, n. 8, p. 1934–1941, 27 ago. 2022.

GUEORGUEVA, I. et al. Donanemab Population Pharmacokinetics, Amyloid Plaque Reduction, and Safety in Participants with Alzheimer's Disease. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 113, n. 6, p. 1258–1267, 9 jun. 2023.

GUÉTIN, S. et al. Effect of Music Therapy on Anxiety and Depression in Patients with Alzheimer's Type Dementia: Randomised, Controlled Study. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders**, v. 28, n. 1, p. 36–46, 2009.

GULYAEVA, N. V. Molecular mechanisms of neuroplasticity: An expanding universe. **Biochemistry (Moscow)**, v. 82, n. 3, p. 237–242, 11 mar. 2017.

GUO, J. et al. Memantine, Donepezil, or Combination Therapy—What is the best therapy for Alzheimer's Disease? A Network Meta-Analysis. **Brain and Behavior**, v. 10, n. 11, 10 nov. 2020.

HAMPEL, H. et al. The β -Secretase BACE1 in Alzheimer's Disease. **Biological Psychiatry**, v. 89, n. 8, p. 745–756, abr. 2021.

HAMPEL, H. et al. **The AT(N) system for describing biological changes in Alzheimer's disease: a plain language summary.** *Neurodegenerative Disease Management* Newlands Press Ltd, , 1 out. 2022.

HANSEN, L. S. et al. Light-based gamma entrainment with novel invisible spectral flicker stimuli. **Scientific Reports**, v. 14, n. 1, p. 29747, 29 nov. 2024.

HANSSON, O. et al. The Alzheimer's Association international guidelines for handling of cerebrospinal fluid for routine clinical measurements of amyloid β and tau. **Alzheimer's and Dementia**, v. 17, n. 9, p. 1575–1582, 1 set. 2021.

HARDINGHAM, N. R. et al. Extracellular Calcium Regulates Postsynaptic Efficacy through Group 1 Metabotropic Glutamate Receptors. **Journal of Neuroscience**, v. 26, n. 23, p. 6337–6345, 7 jun. 2006.

HARDY, J. A.; HIGGINS, G. A. Alzheimer's Disease: The Amyloid Cascade Hypothesis. **Science**, v. 256, n. 5054, p. 184–185, 10 abr. 1992.

HENDRIKS, S. et al. Global Prevalence of Young-Onset Dementia. **JAMA Neurology**, v. 78, n. 9, p. 1080, 1 set. 2021.

HERNÁNDEZ, A. E.; GARCÍA, E. Mesenchymal Stem Cell Therapy for Alzheimer's Disease. **Stem Cells International**, v. 2021, p. 1–12, 1 set. 2021.

HIATT, James L.; GARTNER, Leslie P. *Anatomia Cabeça & Pescoço*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. E-book. p.iv. ISBN 978-85-277-2535-4.

HU, J. et al. Art Therapy: A Complementary Treatment for Mental Disorders. **Frontiers in Psychology**, v. 12, 12 ago. 2021.

HUANG, Z.; HAMBLIN, M. R.; ZHANG, Q. Photobiomodulation in experimental models of Alzheimer's disease: state-of-the-art and translational perspectives. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 16, n. 1, p. 114, 21 maio 2024.

HUYNH, Q.-S.; ELANGO VAN, S.; HOLSINGER, R. M. D. Non-Pharmacological Therapeutic Options for the Treatment of Alzheimer's Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 19, p. 11037, 20 set. 2022.

IM, J. J. et al. Effects of 6-month at-home transcranial direct current stimulation on cognition and cerebral glucose metabolism in Alzheimer's disease. **Brain Stimulation**, v. 12, n. 5, p. 1222–1228, set. 2019.

INNES, K. E. et al. Effects of Meditation and Music-Listening on Blood Biomarkers of Cellular Aging and Alzheimer's Disease in Adults with Subjective Cognitive Decline: An Exploratory Randomized Clinical Trial. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 66, n. 3, p. 947–970, 23 nov. 2018.

INSTITUTE ON AGING, N.; INSTITUTES OF HEALTH, N. **Understanding Alzheimer's Disease: What You Need To Know**. 2023.

JACK, C. R. et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia**, v. 14, n. 4, p. 535–562, abr. 2018.

JACK, C. R. et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. **Alzheimer's & Dementia**, v. 20, n. 8, p. 5143–5169, 27 ago. 2024.

JU SUNG, Y. et al. **Proteomics of brain, CSF, and plasma identifies molecular signatures for distinguishing sporadic and genetic Alzheimer's disease**. 2023. Disponível em: <<https://www.science.org>>.

KADAVATH, H. et al. Tau stabilizes microtubules by binding at the interface between tubulin heterodimers. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 112, n. 24, p. 7501–7506, 16 jun. 2015.

KARCH, C. M.; GOATE, A. M. **Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis**. **Biological Psychiatry** Elsevier USA, 1 jan. 2015.

KASHANI, A. et al. Loss of VGLUT1 and VGLUT2 in the prefrontal cortex is correlated with cognitive decline in Alzheimer disease. **Neurobiology of Aging**, v. 29, n. 11, p. 1619–1630, nov. 2008.

KELLEHER, R. J.; SHEN, J. Presenilin-1 mutations and Alzheimer's disease. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 114, n. 4, p. 629–631, 24 jan. 2017.

KHAN, S.; BARVE, K. H.; KUMAR, M. S. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. **Current Neuropharmacology**, v. 18, n. 11, p. 1106–1125, 9 nov. 2020.

KHEDR, E. M. et al. Therapeutic Role of Transcranial Direct Current Stimulation in Alzheimer Disease Patients: Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. **Neurorehabilitation and Neural Repair**, v. 33, n. 5, p. 384–394, 3 maio 2019.

KIM, A. Y. et al. Alzheimer's disease and its treatment—yesterday, today, and tomorrow. **Frontiers in Pharmacology**, v. 15, 24 maio 2024.

KIM, J.; BASAK, J. M.; HOLTZMAN, D. M. The Role of Apolipoprotein E in Alzheimer's Disease. **Neuron**, v. 63, n. 3, p. 287–303, ago. 2009.

KIM, S. H. et al. Beyond symptomatic effects: potential of donepezil as a neuroprotective agent and disease modifier in Alzheimer's disease. **British Journal of Pharmacology**, v. 174, n. 23, p. 4224–4232, 29 dez. 2017.

KIRVELL, S. L.; ESIRI, M.; FRANCIS, P. T. Down-regulation of vesicular glutamate transporters precedes cell loss and pathology in Alzheimer's disease. **Journal of Neurochemistry**, v. 98, n. 3, p. 939–950, 5 ago. 2006.

KITA, Y. et al. Galantamine promotes adult hippocampal neurogenesis via M1 muscarinic and $\alpha 7$ nicotinic receptors in mice. **The International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 17, n. 12, p. 1957–1968, 12 dez. 2014.

KLIMOVA, B.; TOMAN, J.; KUČA, K. Effectiveness of the dog therapy for patients with dementia - a systematic review. **BMC Psychiatry**, v. 19, n. 1, p. 276, 6 dez. 2019.

KLUNK, W. E. Biological Markers of Alzheimer's Disease. **Neurobiology of Aging**, v. 19, n. 2, p. 145–147, mar. 1998.

KOCH, G. et al. Transcranial magnetic stimulation of the precuneus enhances memory and neural activity in prodromal Alzheimer's disease. **NeuroImage**, v. 169, p. 302–311, abr. 2018.

KOLK, S. M.; RAKIC, P. Development of prefrontal cortex. **Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, v. 47, n. 1, p. 41–57, jan. 2022.

KOOLA, M. M. Galantamine-Memantine combination in the treatment of Alzheimer's disease and beyond. **Psychiatry Research**, v. 293, p. 113409, nov. 2020.

KOVACECH, B. et al. Post hoc analysis of ADAMANT, a phase 2 clinical trial of active tau immunotherapy with AADvac1 in patients with Alzheimer's disease, positive for plasma p-tau217. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 16, n. 1, p. 254, 23 nov. 2024.

KRISHNAN, A. V; MISHRA, D. Antisense Oligonucleotides: A Unique Treatment Approach. **Indian pediatrics**, v. 57, n. 2, p. 165–171, 15 fev. 2020.

KUMAR, A.; GUPTA, V.; SHARMA, S. **Donepezil**. StatPearls Publishing LLC, 2025.
LACOSTA, A.-M. et al. Safety, tolerability and immunogenicity of an active anti-A β 40 vaccine (ABvac40) in patients with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind,

placebo-controlled, phase I trial. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 10, n. 1, p. 12, 29 dez. 2018.

LAMMERTSMA, A. A. et al. **Personal View Amyloid-PET and ^{18}F -FDG-PET in the diagnostic investigation of Alzheimer's disease and other dementias** www.thelancet.com/neurology. 2020. Disponível em: <www.thelancet.com/neurology>.

LARSSON, S. C. et al. Modifiable pathways in Alzheimer's disease: Mendelian randomisation analysis. **BMJ**, p. j5375, 6 dez. 2017.

LEIPOLD, S.; KLEIN, C.; JÄNCKE, L. Musical Expertise Shapes Functional and Structural Brain Networks Independent of Absolute Pitch Ability. **The Journal of Neuroscience**, v. 41, n. 11, p. 2496–2511, 17 mar. 2021.

LEOCANI, L. et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation With H-Coil in Alzheimer's Disease: A Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. **Frontiers in Neurology**, v. 11, 18 fev. 2021.

LI, P. et al. Memantine ameliorates cognitive deficit in AD mice via enhancement of entorhinal–CA1 projection. **BMC Neuroscience**, v. 22, n. 1, p. 41, 14 dez. 2021.

LIM, A. W. Y.; SCHNEIDER, L.; LOY, C. Galantamine for dementia due to Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2024, n. 11, 5 nov. 2024.

LIMA-COSTA, M. F.; BARRETO, S. M. Tipos de estudos epidemiológicos: conceitos básicos e aplicações na área do envelhecimento. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 12, n. 4, dez. 2003.

LIU, A. K. L. et al. **Nucleus basalis of Meynert revisited: anatomy, history and differential involvement in Alzheimer's and Parkinson's disease**. *Acta Neuropathologica*. Springer Verlag, 1 abr. 2015.

LIU, M. et al. Telomere Shortening in Alzheimer's Disease Patients. **Annals of Clinical & Laboratory Science**, v. 46, p. 260–265, maio 2016.

LIU, R.-M. Aging, Cellular Senescence, and Alzheimer's Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 4, p. 1989, 11 fev. 2022.

LIU, Y. et al. Education increases reserve against Alzheimer's disease-Evidence from structural MRI analysis. **Neuroradiology**, v. 54, n. 9, p. 929–938, set. 2012.

LIU, Y. et al. Galantamine improves cognition, hippocampal inflammation, and synaptic plasticity impairments induced by lipopolysaccharide in mice. **Journal of Neuroinflammation**, v. 15, n. 1, p. 112, 18 dez. 2018.

LIVINGSTON, G. et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet*, v. 396, n. 10248, p. 413–446, ago. 2020.

LOI, S. M. et al. Alzheimer disease: Non-pharmacological and pharmacological management of cognition and neuropsychiatric symptoms. **Australasian Psychiatry**, v. 26, n. 4, p. 358–365, 19 ago. 2018.

LONG, SIMON., A. JASON., B. S. **World Alzheimer Report 2023 Reducing dementia risk: never too early, never too late**. London, England: 2023.

LÓPEZ-ORTIZ, S. et al. Physical Exercise and Alzheimer's Disease: Effects on Pathophysiological Molecular Pathways of the Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 6, p. 2897, 12 mar. 2021.

LYU, J. et al. The Effects of Music Therapy on Cognition, Psychiatric Symptoms, and Activities of Daily Living in Patients with Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 64, n. 4, p. 1347–1358, 24 jul. 2018.

MANI, S. et al. Oxidative Stress and Natural Antioxidants: Back and Forth in the Neurological Mechanisms of Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 96, n. 3, p. 877–912, 21 nov. 2023.

MANYEVITCH, R. et al. Evaluation of Metabolic and Synaptic Dysfunction Hypotheses of Alzheimer's Disease (AD): A Meta-Analysis of CSF Markers. **Current Alzheimer Research**, v. 15, n. 2, p. 164–181, 3 jan. 2018.

MARKESBERY, W. R. Oxidative Stress Hypothesis in Alzheimer's Disease. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 23, n. 1, p. 134–147, jan. 1997.

MÁRQUEZ, F.; YASSA, M. A. Neuroimaging Biomarkers for Alzheimer's Disease. **Molecular neurodegeneration**, v. 14, n. 1, p. 21, 7 jun. 2019.

MARUCCI, G. et al. Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. **Neuropharmacology**, v. 190, p. 108352, jun. 2021.

MASTERS, C. L. et al. Alzheimer's disease. **Nature reviews. Disease primers**, v. 1, p. 15056, 15 out. 2015.

MATILLA-MORA, R.; MARTÍNEZ-PIÉDROLA, R. M.; FERNÁNDEZ HUETE, J. Eficacia de la terapia ocupacional y otras terapias no farmacológicas en el deterioro

cognitivo y la enfermedad de Alzheimer. **Revista Española de Geriatria y Gerontología**, v. 51, n. 6, p. 349–356, nov. 2016.

MATSUNAGA, S.; KISHI, T.; IWATA, N. Combination Therapy with Cholinesterase Inhibitors and Memantine for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 18, n. 5, mar. 2015.

MATTSSON, N. et al. CSF biomarker variability in the Alzheimer's Association quality control program. **Alzheimer's and Dementia**, v. 9, n. 3, p. 251–261, 1 maio 2013.

MATTSSON, N. et al. Association of Plasma Neurofilament Light With Neurodegeneration in Patients With Alzheimer Disease. **JAMA neurology**, v. 74, n. 5, p. 557–566, 1 maio 2017.

MATUSZYK, M. M. et al. Biological and methodological complexities of beta-amyloid peptide: Implications for Alzheimer's disease research. **Journal of Neurochemistry**, v. 160, n. 4, p. 434–453, 24 fev. 2022.

MAZANETZ, M. P.; FISCHER, P. M. **Untangling tau hyperphosphorylation in drug design for neurodegenerative diseases**. **Nature Reviews Drug Discovery**, jun. 2007.

MCDADE, E. et al. Lecanemab in patients with early Alzheimer's disease: detailed results on biomarker, cognitive, and clinical effects from the randomized and open-label extension of the phase 2 proof-of-concept study. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 14, n. 1, p. 191, 21 dez. 2022.

MCSHANE, R. et al. Memantine for dementia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 20 mar. 2019.

MENEGHETTI, A. B. Avaliação dos Mecanismos envolvidos na Toxicidade de Oligômeros de Peptídeo β - amiloide em Cultura Organotípica de Hipocampo. Tese (Dissertação de Mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2014.

MENG, J.; LEI, P. Plasma pTau181 as a biomarker for Alzheimer's disease. **MedComm**, v. 1, n. 1, p. 74–76, 22 jun. 2020.

MIELING, M.; MEIER, H.; BUNZECK, N. Structural degeneration of the nucleus basalis of Meynert in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease – Evidence from an MRI-based meta-analysis. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 154, p. 105393, nov. 2023.

MIELKE, M. M. et al. Association of Plasma Total Tau Level With Cognitive Decline and Risk of Mild Cognitive Impairment or Dementia in the Mayo Clinic Study on Aging. **JAMA Neurology**, v. 74, n. 9, p. 1073, 1 set. 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer**. Brasil, 28 nov. 2017. Disponível em: www.saude.gov.br/sas.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Relatório Nacional sobre a Demência: Epidemiologia, (re)conhecimento e projeções futuras. Brasília: 2024.

MOLINA, E. et al. **UPDATE PHASE 2 STUDY OF ABVAC40, AN ACTIVE VACCINE ANTI-AB40 IN PATIENTS WITH MILD COGNITIVE IMPAIRMENT OR VERY-MILD ALZHEIMER'S DISEASE OBJECTIVES TOP LINE DATA (Part A)**. Araclon Biotech Grifols, 2022.

MOLINUEVO, J. L.; LLADÓ, A.; RAMI, L. Memantine: targeting glutamate excitotoxicity in Alzheimer's disease and other dementias. **American journal of Alzheimer's disease and other dementias**, v. 20, n. 2, p. 77–85, 2005.

MONTEIRO, C. et al. Randomized Phase II Study of the Safety and Efficacy of Semorinemab in Participants With Mild-to-Moderate Alzheimer Disease: Lauriet. **Neurology**, v. 101, n. 14, 3 out. 2023.

MONTEIRO, F. et al. Photobiomodulation and visual stimulation against cognitive decline and Alzheimer's disease pathology: A systematic review. **Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions**, v. 8, n. 1, 25 jan. 2022.

MORRIS, R. et al. The Association between the Usage of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Cognitive Status: Analysis of Longitudinal and Cross-Sectional Studies from the Global Alzheimer's Association Interactive Network and Transcriptomic Data. **Brain Sciences**, v. 10, n. 12, p. 961, 10 dez. 2020.

MÜHLBAUER, V. et al. Antipsychotics for agitation and psychosis in people with Alzheimer's disease and vascular dementia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2022, n. 1, 17 dez. 2021.

MURPHY, M. P.; LEVINE, H. Alzheimer's Disease and the Amyloid- β Peptide. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 19, n. 1, p. 311–323, 6 jan. 2010.

National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 9651, Galantamine. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Galantamine>. Accessed Jan. 9, 2025.

National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 4054, Memantine. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Memantine>. Accessed Jan. 9, 2025.

NELSON, P. T.; BRAAK, H.; MARKESBERY, W. R. **Neuropathology and cognitive impairment in alzheimer disease: A complex but coherent relationship**. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, jan. 2009.

NEUROLOGIE-PSYCHIATRIE-GÉRIATRIE ; DE ROTROU, J. et al. **La stimulation cognitive**. NPG, 2006.

NICE. **Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers**. 2018. Disponível em: <www.nice.org.uk/guidance/ng97>.

NICHOLSON, A. M.; FERREIRA, A. CHOLESTEROL AND NEURONAL SUSCEPTIBILITY TO BETA-AMYLOID TOXICITY. **Cognitive sciences**, v. 5, n. 1, p. 35–56, 1 jul. 2010.

NOVAK, P. et al. Safety and immunogenicity of the tau vaccine AADvac1 in patients with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. **The Lancet Neurology**, v. 16, n. 2, p. 123–134, fev. 2017.

NOVAK, P. et al. FUNDAMANT: an interventional 72-week phase 1 follow-up study of AADvac1, an active immunotherapy against tau protein pathology in Alzheimer's disease. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 10, n. 1, p. 108, 24 dez. 2018.

NOWRANGI, M. A.; LYKETSOS, C. G.; ROSENBERG, P. B. Principles and management of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's dementia. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 7, n. 1, p. 12, 29 jan. 2015.

ÖHMAN, H. et al. Effects of Exercise on Cognition: The Finnish Alzheimer Disease Exercise Trial: A Randomized, Controlled Trial. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 64, n. 4, p. 731–738, abr. 2016.

OLIVEIRA, J. et al. Virtual Reality-Based Cognitive Stimulation on People with Mild to Moderate Dementia due to Alzheimer's Disease: A Pilot Randomized Controlled Trial. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 10, p. 5290, 16 maio 2021a.

OLIVEIRA, M. A.; VELLARDE, G. C.; SÁ, R. A. M. Entendendo a pesquisa clínica III: estudos de coorte. **Femina**, v. 43, n. 3, p. 106–110, maio 2015.

OLIVEIRA, N. S. S. et al. O uso de Anti-Inflamatórios Não esteroidais (AINEs) como uma das alternativas farmacológicas para pacientes acometidos pela Doença de

Alzheimer: uma revisão sistemática de literatura. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 16, p. e146101623609, 9 dez. 2021b.

OLSEN, C. et al. Effect of animal-assisted activity on balance and quality of life in home-dwelling persons with dementia. **Geriatric Nursing**, v. 37, n. 4, p. 284–291, jul. 2016.

O'NEAL, M. A. **Women and the risk of Alzheimer's disease**. **Frontiers in Global Women's Health**Frontiers Media SA, 2023.

PAHLAVANI, H. A. Exercise therapy to prevent and treat Alzheimer's disease. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 15, 4 ago. 2023.

PARDO-MORENO, T. et al. Therapeutic Approach to Alzheimer's Disease: Current Treatments and New Perspectives. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 6, p. 1117, 24 maio 2022.

PERSSON, T.; POPESCU, B. O.; CEDAZO-MINGUEZ, A. Oxidative Stress in Alzheimer's Disease: Why Did Antioxidant Therapy Fail? **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2014, p. 1–11, 2014.

PETERSEN, S. E. et al. Principles of cortical areas and their implications for neuroimaging. *Neuron*, v. 112, n. 17, p. 2837–2853, set. 2024.

PFEFFER, R. I. et al. Measurement of Functional Activities in Older Adults in the Community. **Journal of Gerontology**, v. 37, n. 3, p. 323–329, 1 maio 1982.

PIACERI, I.; NACMIAS, B.; SORBI, S. Genetics of familial and sporadic Alzheimer's disease. **Frontiers in bioscience (Elite edition)**, v. 5, n. 1, p. 167–77, 1 jan. 2013.

PIOVESAN, E. C. et al. Alzheimer's disease: an epidemiological analysis over the number of hospitalizations and deaths in Brazil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**. Associação Arquivos de Neuro-Psiquiatria, 2023.

PIRES, M.; REGO, A. C. Apoe4 and Alzheimer's Disease Pathogenesis—Mitochondrial Deregulation and Targeted Therapeutic Strategies. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 1, p. 778, 1 jan. 2023.

POPA, L.-C. et al. Impact of Alzheimer's Dementia on Caregivers and Quality Improvement through Art and Music Therapy. **Healthcare**, v. 9, n. 6, p. 698, 9 jun. 2021.

PORSTEINSSON, A. P. et al. Diagnosis of Early Alzheimer's Disease: Clinical Practice in 2021. **The Journal Of Prevention of Alzheimer's Disease**, p. 1–16, 2021.

RABINS, P. V et al. **PRACTICE GUIDELINE FOR THE Treatment of Patients With Alzheimer's Disease and Other Dementias Second Edition WORK GROUP ON ALZHEIMER'S DISEASE AND OTHER DEMENTIAS STEERING COMMITTEE ON PRACTICE GUIDELINES AREA AND COMPONENT LIAISONS**. 2010. Disponível em: <www.psych.org.>.

RADAK, Z. et al. Physical exercise, reactive oxygen species and neuroprotection. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 98, p. 187–196, set. 2016.

RAJAN, K. B. et al. Population estimate of people with clinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in the United States (2020–2060). **Alzheimer's and Dementia**, v. 17, n. 12, p. 1966–1975, 1 dez. 2021.

RAO, Y. L. et al. Hippocampus and its involvement in Alzheimer's disease: a review. **3 Biotech**, v. 12, n. 2, p. 55, 1 fev. 2022.

RATAN, Y. et al. An Insight into Cellular and Molecular Mechanisms Underlying the Pathogenesis of Neurodegeneration in Alzheimer's Disease. **Biomedicines**, v. 11, n. 5, p. 1398, 8 maio 2023.

RAUCHMANN, B. S. et al. Microglial Activation and Connectivity in Alzheimer Disease and Aging. **Annals of Neurology**, v. 92, n. 5, p. 768–781, 1 nov. 2022.

RAY, B. et al. Rivastigmine modifies the α -secretase pathway and potentially early Alzheimer's disease. **Translational Psychiatry**, v. 10, n. 1, p. 47, 3 fev. 2020.

REISS, A. B. et al. Amyloid toxicity in Alzheimer's disease. **Reviews in the Neurosciences**, v. 29, n. 6, p. 613–627, 28 ago. 2018.

REITZ, C. Genetic diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease: challenges and opportunities. **Expert Review of Molecular Diagnostics**, v. 15, n. 3, p. 339–348, 4 mar. 2015.

RIBARIČ, S. Physical Exercise, a Potential Non-Pharmacological Intervention for Attenuating Neuroinflammation and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease Patients. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 6, p. 3245, 17 mar. 2022.

RISACHER, S. L.; SAYKIN, A. J. Neuroimaging in aging and neurologic diseases. **Handbook of clinical neurology**, v. 167, p. 191–227, 2019.

ROSA, A. D. LA et al. Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. **Journal of Sport and Health Science**, v. 9, n. 5, p. 394–404, set. 2020.

ROSSELLI, M. et al. **Culture, Ethnicity, and Level of Education in Alzheimer's Disease. Neurotherapeutics** Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, , 1 jan. 2022.

ROTROU, J. et al. La stimulation cognitive. **NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie**, v. 6, n. 34, p. 17–18, ago. 2006.

ROVIO, S. et al. The effect of midlife physical activity on structural brain changes in the elderly. **Neurobiology of Aging**, v. 31, n. 11, p. 1927–1936, nov. 2010.

RUDGE, J. D. The Lipid Invasion Model: Growing Evidence for This New Explanation of Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer's disease : JAD**, v. 94, n. 2, p. 457–470, 2023.

RUDGE, J. D. A. A New Hypothesis for Alzheimer's Disease: The Lipid Invasion Model. **Journal of Alzheimer's Disease Reports**, v. 6, n. 1, p. 129–161, 2022.

SALLOWAY, S. et al. Amyloid-Related Imaging Abnormalities in 2 Phase 3 Studies Evaluating Aducanumab in Patients With Early Alzheimer Disease. **JAMA Neurology**, v. 79, n. 1, p. 13, 1 jan. 2022.

SÄRKÄMÖ, T. et al. Cognitive, Emotional, and Social Benefits of Regular Musical Activities in Early Dementia: Randomized Controlled Study. **The Gerontologist**, v. 54, n. 4, p. 634–650, ago. 2014.

SAÚDE, M. DA. **CADERNOS DE ATENÇÃO BÁSICA ENVELHECIMENTO E SAÚDE DA PESSOA IDOSA**. 2006.

SCHELTENS, P. et al. **Alzheimer's disease. The Lancet** Elsevier B.V., 24 abr. 2021.

SCHILLING, L. P. et al. Diagnóstico da doença de Alzheimer: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 16, n. 3 suppl 1, p. 25–39, set. 2022.

SCHNEIDER, A. et al. Phosphorylation that Detaches Tau Protein from Microtubules (Ser262, Ser214) Also Protects It against Aggregation into Alzheimer Paired Helical Filaments. **Biochemistry**, v. 38, n. 12, p. 3549–3558, 1 mar. 1999.

SCHOLTZOVA, H. et al. Memantine leads to behavioral improvement and amyloid reduction in Alzheimer's-disease-model transgenic mice shown as by micromagnetic resonance imaging. **Journal of Neuroscience Research**, v. 86, n. 12, p. 2784–2791, 9 set. 2008.

SELKOE, D. J.; HARDY, J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. **EMBO Molecular Medicine**, v. 8, n. 6, p. 595–608, 29 jun. 2016.

SEMWAL, B. C.; GARABADU, D. Amyloid beta (1–42) downregulates adenosine-2b receptors in addition to mitochondrial impairment and cholinergic dysfunction in memory-sensitive mouse brain regions. **Journal of Receptors and Signal Transduction**, v. 40, n. 6, p. 531–540, 1 nov. 2020.

SENGOKU, R. Aging and Alzheimer's disease pathology. **Neuropathology**, v. 40, n. 1, p. 22–29, 21 fev. 2020.

SERRANO-POZO, A.; DAS, S.; HYMAN, B. T. APOE and Alzheimer's disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches. **The Lancet. Neurology**, v. 20, n. 1, p. 68–80, jan. 2021.

SEYEDSALEHI, A. et al. Educational attainment, structural brain reserve and Alzheimer's disease: a Mendelian randomization analysis. **Brain**, v. 146, n. 5, p. 2059–2074, 1 maio 2023.

SHAHIM, P. et al. Blood Biomarkers for Brain Injury in Concussed Professional Ice Hockey Players. **JAMA Neurology**, v. 71, n. 6, p. 684, 1 jun. 2014.

SHARMA, K. **Cholinesterase inhibitors as Alzheimer's therapeutics (Review)**. **Molecular Medicine Reports** Spandidos Publications, 2019.

SHEEHAN, B. Assessment scales in dementia. **Therapeutic advances in neurological disorders**, v. 5, n. 6, p. 349–58, nov. 2012.

SHULMAN, M. et al. TANGO: a placebo-controlled randomized phase 2 study of efficacy and safety of the anti-tau monoclonal antibody gosuranemab in early Alzheimer's disease. **Nature Aging**, v. 3, n. 12, p. 1591–1601, 27 nov. 2023.

SIDDIQUE, Y. H. et al. Comparative study of rivastigmine and galantamine on the transgenic *Drosophila* model of Alzheimer's disease. **Current Research in Pharmacology and Drug Discovery**, v. 3, p. 100120, 2022.

SIMS, J. R. et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease. **JAMA**, v. 330, n. 6, p. 512, 8 ago. 2023.

SMALLFIELD, S. et al. Occupational Therapy Practice Guidelines for Adults Living With Alzheimer's Disease and Related Neurocognitive Disorders. **The American Journal of Occupational Therapy**, v. 78, n. 1, 1 jan. 2024.

SOLOMON, A. et al. Midlife serum cholesterol and increased risk of Alzheimer's and vascular dementia three decades later. **Dementia and geriatric cognitive disorders**, v. 28, n. 1, p. 75–80, 2009.

SOMMERLAD, A. et al. Association of social contact with dementia and cognition: 28-year follow-up of the Whitehall II cohort study. **PLoS Medicine**, v. 16, n. 8, 2019.

SONG, C. et al. Immunotherapy for Alzheimer's disease: targeting β -amyloid and beyond. **Translational Neurodegeneration**, v. 11, n. 1, p. 18, 18 dez. 2022.

Sousa, Danielle; Paulo Caramelli. Tratamento farmacológico da cognição. Doença de Alzheimer: diagnóstico e tratamento. Barueri: Manole, 2024. E-book. p.166. ISBN 9786555765816.

SPERLING, R. A. et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. **Alzheimer's and Dementia**, v. 7, n. 3, p. 280–292, 2011.

STANOJEVIC, J. et al. Intermittent theta burst stimulation ameliorates cognitive impairment and hippocampal gliosis in the Streptozotocin-induced model of Alzheimer's disease. **Behavioural Brain Research**, v. 433, p. 113984, set. 2022.

STELZMANN, R. A.; NORMAN SCHNITZLEIN, H.; REED MURTAGH, F. An english translation of alzheimer's 1907 paper, "über eine eigenartige erkankung der hirnrinde." **Clinical Anatomy**, v. 8, n. 6, p. 429–431, 1995.

STEPHEN, R. et al. Physical Activity and Alzheimer's Disease: A Systematic Review. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, p. glw251, 3 jan. 2017.

STERN, Y. **Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease** Personal View **Lancet Neurol**. 2012. Disponível em: <www.thelancet.com/neurology>.

STERN, Y. et al. **Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance**. **Alzheimer's and Dementia** John Wiley and Sons Inc, 1 set. 2020.

STOCKER, H. et al. Alzheimer's polygenic risk scores, APOE, Alzheimer's disease risk, and dementia-related blood biomarker levels in a population-based cohort study followed over 17 years. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 15, n. 1, p. 129, 29 jul. 2023.

STROBEL, G.; ZAKAIB, G. D.; ROGERS, M. B. **BACE Inhibitors Barrel Forward—Next Hurdles: Safety, Efficacy.** Disponível em: <<https://www.alzforum.org/news/conference-coverage/bace-inhibitors-barrel-forward-next-hurdles-safety-efficacy>>. Acesso em: 8 jan. 2025.

SU, M. et al. Recent Mechanisms of Neurodegeneration and Photobiomodulation in the Context of Alzheimer's Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 11, p. 9272, 25 maio 2023.

SUGIMOTO, H. et al. Research and Development of Donepezil Hydrochloride, a New Type of Acetylcholinesterase Inhibitor. **Japanese Journal of Pharmacology**, v. 89, n. 1, p. 7–20, 2002.

SUMSUZZMAN, D. MD. et al. Neurocognitive effects of melatonin treatment in healthy adults and individuals with Alzheimer's disease and insomnia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 127, p. 459–473, ago. 2021.

SUNG, Y. J. et al. Proteomics of brain, CSF, and plasma identifies molecular signatures for distinguishing sporadic and genetic Alzheimer's disease. **Science translational medicine**, v. 15, n. 703, p. eabq5923, 5 jul. 2023.

SWANSON, C. J. et al. A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-A β protofibril antibody. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 13, n. 1, p. 80, 17 abr. 2021.

TABI, Y. A.; HUSAIN, M. Clinical assessment of parietal lobe function. *Practical neurology*, v. 23, n. 5, p. 404–407, out. 2023.

TAHAMI MONFARED, A. A. et al. **Alzheimer's Disease: Epidemiology and Clinical Progression. Neurology and Therapy**Adis, , 1 jun. 2022.

TAKEISHI, J. et al. Alzheimer's Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: The Use of MCT Oil and a Ketogenic Diet. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 22, 15 nov. 2021.

TANNER, J. A. et al. Amyloid, tau and metabolic PET correlates of cognition in early and late-onset Alzheimer's disease. **Brain : a journal of neurology**, v. 145, n. 12, p. 4489–4505, 19 dez. 2022.

TAOUIK, E. et al. **Synaptic dysfunction in neurodegenerative and neurodevelopmental diseases: An overview of induced pluripotent stem-cell-based disease models. Open Biology**Royal Society Publishing, , 1 set. 2018.

TENG, E. et al. Safety and Efficacy of Semorinemab in Individuals With Prodromal to Mild Alzheimer Disease. **JAMA Neurology**, v. 79, n. 8, p. 758, 1 ago. 2022.

TESELINK, J. et al. Efficacy of non-invasive brain stimulation on global cognition and neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A meta-analysis and systematic review. **Ageing Research Reviews**, v. 72, p. 101499, dez. 2021.

THEUNIS, C. et al. Efficacy and Safety of A Liposome-Based Vaccine against Protein Tau, Assessed in Tau.P301L Mice That Model Tauopathy. **PLoS ONE**, v. 8, n. 8, p. e72301, 19 ago. 2013.

THIJSEN, E. H. et al. Highly specific and ultrasensitive plasma test detects Abeta(1–42) and Abeta(1–40) in Alzheimer's disease. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, 1 dez. 2021.

THIRION, E. et al. Impact of animal-assisted therapy on well-being in patients with Alzheimer's disease (ELIAUT study). **Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement**, v. 21, n. 4, p. 506–516, dez. 2023.

TIMOTHY GREENAMYRE, J. et al. GLUTAMATE TRANSMISSION AND TOXICITY IN ALZHEIMER'S DISEASE. **Prog. Neuro-Psychopharmacol & Biol. Psychiat**, v. 12, p. 421–430, 1988a.

TSANTALI, E.; ECONOMIDIS, D.; RIGOPOULOU, S. Testing the Benefits of Cognitive Training vs. Cognitive Stimulation in Mild Alzheimer's Disease: A Randomised Controlled Trial. **Brain Impairment**, v. 18, n. 2, p. 188–196, 24 set. 2017.

TSOI, K. K. F. et al. Combination Therapy Showed Limited Superiority Over Monotherapy for Alzheimer Disease: A Meta-analysis of 14 Randomized Trials. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 17, n. 9, p. 863.e1–863.e8, set. 2016.

U.S FOOD & DRUG ADMINISTRATION. **FDA approves treatment for adults with Alzheimer's disease**. Disponível em: <<https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-treatment-adults-alzheimers-disease>>. Acesso em: 8 jan. 2025.

VARADHARAJAN, A. et al. Guidelines for pharmacotherapy in Alzheimer's disease – A primer on FDA-approved drugs. **Journal of Neurosciences in Rural Practice**, v. 14, p. 566, 7 out. 2023.

VAZ, M.; SILVESTRE, S. Alzheimer's disease: Recent treatment strategies. **European Journal of Pharmacology**, v. 887, p. 173554, nov. 2020.

VELLAS, B. et al. Long-Term Follow-Up of Patients Immunized with AN1792: Reduced Functional Decline in Antibody Responders. **Current Alzheimer Research**, v. 6, n. 2, p. 144–151, 1 abr. 2009.

VISSER, P. J. et al. Medial temporal lobe atrophy predicts Alzheimer's disease in patients with minor cognitive impairment. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 72, n. 4, p. 491–7, abr. 2002.

VOET, Donald; VOET, Judith G. **Bioquímica**. 4. ed. Porto Alegre: ArtMed, 2013. E-book. p.ii. ISBN 9788582710050.

VREUGDENHIL, A. et al. A community-based exercise programme to improve functional ability in people with Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. **Scandinavian Journal of Caring Sciences**, v. 26, n. 1, p. 12–19, 12 mar. 2012.

WABIK, A. et al. Comparison of dynamic susceptibility contrast enhanced MR and FDG-PET brain studies in patients with Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. **Journal of translational medicine**, v. 20, n. 1, p. 259, 7 jun. 2022.

WANG, C. Y. et al. UB-311, a novel UBITH[®] amyloid β peptide vaccine for mild Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions**, v. 3, n. 2, p. 262–272, 14 jun. 2017.

WANG, L. et al. Effects and mediating mechanisms of a structured limbs-exercise program on general cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: A randomized controlled trial. **International Journal of Nursing Studies**, v. 110, p. 103706, out. 2020.

WANG, R.; REDDY, P. H. Role of Glutamate and NMDA Receptors in Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer's disease : JAD**, v. 57, n. 4, p. 1041–1048, 2017.

WESSELS, A. M. et al. Efficacy and Safety of Lanabecestat for Treatment of Early and Mild Alzheimer Disease. **JAMA Neurology**, v. 77, n. 2, p. 199, 1 fev. 2020.

WOLFF, L. et al. Music Engagement as a Source of Cognitive Reserve. **American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias[®]**, v. 38, 22 out. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The top 10 causes of death**. 2024. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>>. Acesso em: 9 jan. 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **RISK REDUCTION OF COGNITIVE DECLINE AND DEMENTIA:WHO GUIDELINE**. Geneva: 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global status report on the public health response to dementia. Geneva: 2021.

WU, X. et al. Accelerated intermittent theta-burst stimulation broadly ameliorates symptoms and cognition in Alzheimer's disease: A randomized controlled trial. **Brain Stimulation**, v. 15, n. 1, p. 35–45, jan. 2022.

WU, Z. et al. Galantamine attenuates amyloid- β deposition and astrocyte activation in APP/PS1 transgenic mice. **Experimental Gerontology**, v. 72, p. 244–250, dez. 2015.

YAGHMAEI, E. et al. Combined use of Donepezil and Memantine increases the probability of five-year survival of Alzheimer's disease patients. **Communications Medicine**, v. 4, n. 1, p. 99, 23 maio 2024.

YANG, L. et al. Cohort study of the effects of occupation and environmental tobacco smoke on the incidence of Alzheimer's disease among seniors. **Tobacco Induced Diseases**, v. 21, 1 fev. 2023.

YANG, T. et al. Large Soluble Oligomers of Amyloid β -Protein from Alzheimer Brain Are Far Less Neuroactive Than the Smaller Oligomers to Which They Dissociate. **The Journal of Neuroscience**, v. 37, n. 1, p. 152–163, 4 jan. 2017.

YANG, Y.; BAGYINSZKY, E.; AN, S. S. A. Presenilin-1 (PSEN1) Mutations: Clinical Phenotypes beyond Alzheimer's Disease. **International journal of molecular sciences**, v. 24, n. 9, 8 maio 2023.

YANG, Z.; WANG, K. K. W. Glial fibrillary acidic protein: from intermediate filament assembly and gliosis to neurobiomarker. **Trends in Neurosciences**, v. 38, n. 6, p. 364–374, jun. 2015.

YAO, J. et al. Shift in brain metabolism in late onset Alzheimer's disease: implications for biomarkers and therapeutic interventions. **Molecular aspects of medicine**, v. 32, n. 4–6, p. 247–57, ago. 2011.

ZHANG, J.; ZHENG, X.; ZHAO, Z. A systematic review and meta-analysis on the efficacy outcomes of selective serotonin reuptake inhibitors in depression in Alzheimer's disease. **BMC Neurology**, v. 23, n. 1, p. 210, 31 maio 2023.

ZHANG, N.; GORDON, M. L. **Clinical efficacy and safety of donepezil in the treatment of alzheimer's disease in chinese patients**. Clinical Interventions in AgingDove Medical Press Ltd., , 2018.

ZHANG, X. X. et al. **The Epidemiology of Alzheimer's Disease Modifiable Risk Factors and Prevention**. *Journal of Prevention of Alzheimer's Disease* Serdi-Editions, , 1 jul. 2021.

ZHANG, Y. et al. **Amyloid β -based therapy for Alzheimer's disease: challenges, successes and future**. *Signal Transduction and Targeted Therapy* Springer Nature, , 1 dez. 2023.

ZHANG, Z. et al. Melatonin: A potential nighttime guardian against Alzheimer's. **Molecular Psychiatry**, v. 30, n. 1, p. 237–250, 11 jan. 2025.

ZHAO, J. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation improves cognitive function of Alzheimer's disease patients. **Oncotarget**, v. 8, n. 20, p. 33864–33871, 16 maio 2017.

ZHENG, X. et al. Effectiveness and safety of anti-tau drugs for Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 70, n. 11, p. 3281–3292, 8 nov. 2022.

ZHU, Y. et al. Application of mesenchymal stem cell therapy for aging frailty: from mechanisms to therapeutics. **Theranostics**, v. 11, n. 12, p. 5675–5685, 2021.

ZUCCHELLA, C. et al. The Multidisciplinary Approach to Alzheimer's Disease and Dementia. A Narrative Review of Non-Pharmacological Treatment. **Frontiers in Neurology**, v. 9, 13 dez. 2018.

ZYŚK, M. et al. Amyloid- β accumulation in human astrocytes induces mitochondrial disruption and changed energy metabolism. **Journal of Neuroinflammation**, v. 20, n. 1, p. 43, 20 fev. 2023.