

DOI: 10.46943/X.CIEH.2023.01.004

DOENÇA DE ALZHEIMER: QUAIS AS NOVIDADES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS?

Sarah Rebeca Dantas Ferreira¹

Evandro Rogério da Silva²

Gerlane Guedes Delfino da Silva³

Elane Cristina Silva Landim⁴

RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de comprometimento cognitivo e demência em idosos. O início da patogênese e a progressão da DA, ainda não foram completamente elucidados, porém sabe-se que a doença é caracterizada pela deposição progressiva de placas beta amiloide e emaranhados de neurofibrilas tau hiperfosforiladas, levando a neuroinflamação, estresse oxidativo, destruição neuronal e declínio cognitivo progressivo. Os sintomas, no entanto, só começam a aparecer após anos de danos neurológicos, desta forma, conseguir realizar o diagnóstico precoce, aliado ao desenvolvimento de novas terapias têm sido interesse da comunidade científica. Realizou-se uma revisão integrativa nas bases Pubmed e Science Direct, incluindo artigos publicados nos últimos cinco anos, em português

- 1 Doutora em Farmacologia pelo Programa de Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos da Universidade Federal da Paraíba – UFPB, sarah.rebecadf@gmail.com;
- 2 Graduado pelo curso de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande – UFCG, evandrorogeriadasilva@gmail.com;
- 3 Graduada pelo curso de Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba – UEPB, gerlaneg6@gmail.com;
- 4 Doutora em Farmacologia pelo Programa de Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos da Universidade Federal da Paraíba – UFPB, EBSEH-HULW-UFPB, elane.santos@ebserh.gov.br;

e inglês, sobre as novas perspectivas de diagnóstico e tratamento da DA, utilizou-se como descritores: Doença de Alzheimer, diagnóstico precoce, biomarcadores e novos tratamentos. A dosagem de biomarcadores como as proteínas beta amiloide e tau ainda tem sido utilizadas, entretanto tem-se realizado estudos para realizar o diagnóstico de modo menos invasivo, utilizando urina e saliva. Exames de imagem também são importantes nessa busca, destacando-se a ressonância magnética e tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-TC) que podem ser utilizados para avaliar atrofia em regiões cerebrais específicas e utilizar radiomarcadores para proteína amiloide e tau avaliando a deposição destas. Para o tratamento, novos bloqueadores do receptor do glutamato NMDA e anticorpos monoclonais anti-A β estão em fase de estudo clínico. Estudos recentes também demonstram que o uso de prebióticos e probióticos podem ser úteis como terapia adjuvante/preventiva da DA, melhorando funções cognitivas e reduzindo a neuroinflamação.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, diagnóstico precoce, novos alvos terapêuticos.

INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional é um fenômeno global e ascendente. Mundialmente, o número de idosos de 60 anos ou mais em 1950 era de 202 milhões, passou para 1,1 bilhão em 2020 e as projeções indicam que podem alcançar 3,1 bilhões em 2100. No Brasil, esse crescimento foi ainda mais intenso, o número de brasileiros nesta faixa etária era de 2,6 milhões em 1950, passou para 29,9 milhões em 2020 e deve alcançar 72,4 milhões em 2100. Essa nova realidade demográfica, com um número cada vez maior de idosos, vai exigir mais do sistema de saúde para responder às demandas atuais e futuras, uma vez que as doenças crônicas, como as demências tendem a se apresentarem com uma maior prevalência (Alves, 2019).

Dentre as síndromes demenciais, a doença de Alzheimer (DA) é a mais comum. Trata-se de uma condição neurodegenerativa associada ao avanço da idade, que afeta funções cognitivas e neuropsiquiátricas dos indivíduos. Com a progressão da doença, os pacientes manifestam perda de memória, principalmente de curto prazo, e incapacidades na execução de tarefas cotidianas, resultando em limitações para uma convivência normal na sociedade. Deficiências na fala, linguagem corporal, e perda de função espacial, também são descritos. Além disso, podem surgir outros comportamentos, como agressividade, alucinações e depressão (Zádori et al., 2018; Guimarães et al., 2020).

A nível global, após os 65 anos de idade, a taxa de incidência da DA aumenta exponencialmente a cada intervalo de 5 anos, sendo correlacionada a elevadas taxas de morbidade. Essa drástica ascensão na incidência estabelece a DA como uma crise global de saúde que demanda enfrentamento. Estima-se que em todo o mundo, pelo menos 44 milhões de pessoas vivam com a doença, e há projeções indicando que esse número triplicará até 2050, à medida que a população envelhece. No contexto brasileiro, aproximadamente 1,2 milhão de indivíduos convivem com a Doença de Alzheimer, embora seja factível supor que esses números sejam subestimados, principalmente devido a casos não

diagnosticados e subnotificados, conforme apontado pela Associação Brasileira de Alzheimer (2023).

A DA foi oficialmente denominada em homenagem ao médico que a descreveu pela primeira vez, Dr. Alois Alzheimer, em 1906. Este profissional conduziu um estudo detalhado e publicou o caso de sua paciente, Auguste Deter, que aos 51 anos desenvolveu progressivamente distúrbios na linguagem, perda de memória, desorientação, e enfrentou dificuldades em se expressar e compreender o ambiente ao seu redor. Após o falecimento de Auguste aos 55 anos, o médico realizou estudos *post-mortem* com o cérebro da paciente, detalhando as alterações que hoje são descritas como características da doença (Monteiro, 2018).

Os mecanismos envolvidos na fisiopatologia da DA ainda não foram completamente elucidados, porém as teorias mais aceitas convergem para a hipótese de que trata-se de uma proteinopatia e está associada a neuroinflamação, perda maciça de sinapses e atrofia cerebral (Rodrigues et al., 2020). Desta forma, entender como a doença ocorre é base para o entendimento e evolução de técnicas diagnósticas e de novos tratamentos, com melhor eficácia e menores efeitos colaterais. Diante dessa lacuna de conhecimento sobre a DA, o presente estudo tem como realizar uma revisão sobre a fisiopatologia, as novas técnicas diagnósticas e tratamentos utilizados atualmente na doença de Alzheimer.

METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma pesquisa qualitativa do tipo revisão integrativa da literatura, desenvolvida com base nos critérios estabelecidos pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). O processo de pesquisa iniciou-se com a identificação do tema, seguida da elaboração da pergunta norteadora "Quais as novidades diagnósticas e terapêuticas da Doença de Alzheimer?". Posteriormente, ocorreu a definição dos critérios de inclusão e exclusão, a seleção de artigos e sua categorização, culminando na síntese dos dados avaliados. Todo o processo foi conduzido de forma colaborativa,

com revisões em pares, e quando necessário, a consulta a um terceiro revisor foi realizada para deliberação e resolução de conflitos.

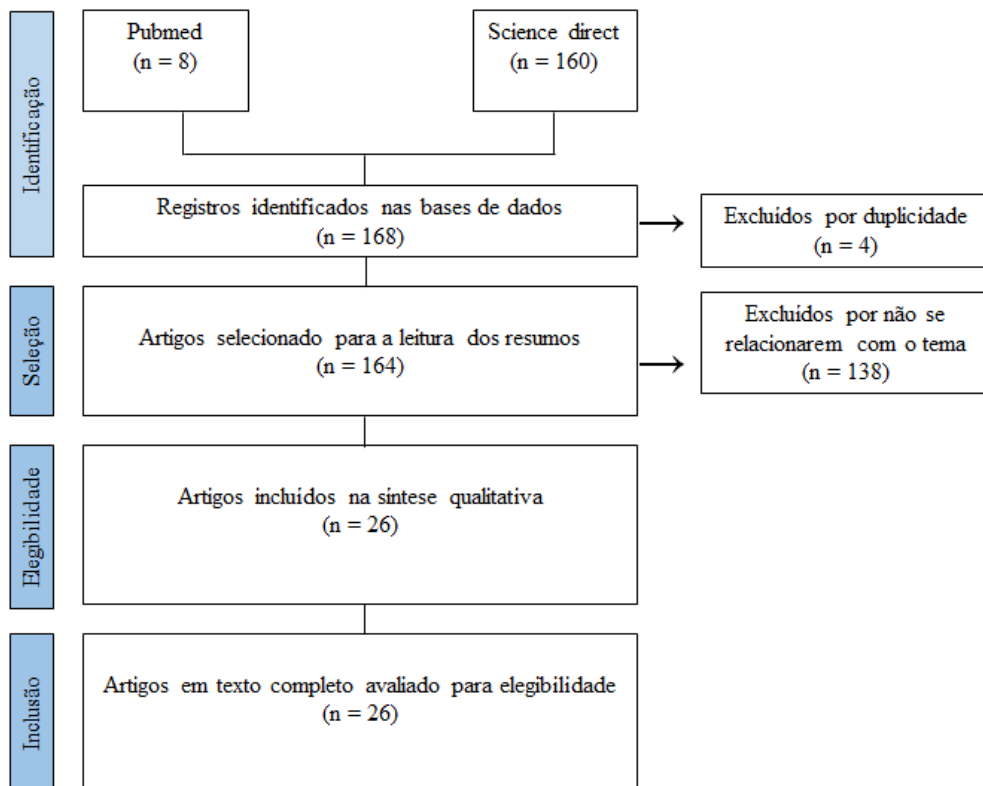
Nesta revisão, as bases eletrônicas *Science Direct* e *National Library of Medicine* (Pubmed) foram utilizadas para a obtenção de artigos científicos. A busca foi realizada a partir da combinação de descritores e palavras-chave, sendo elas: “Doença de Alzheimer”, “diagnóstico precoce”, “biomarcadores” e “novos tratamentos”, tanto nos idiomas inglês como português, com a adição do operador booleano AND.

Os critérios de inclusão abrangeram artigos originais ou revisões disponíveis na íntegra, publicados nos referidos idiomas, com corte temporal dos últimos cinco anos (2018-2023). Por sua vez, foram excluídos artigos que não estavam alinhados com o objetivo do estudo ou não apresentavam relação com o tema abordado nesta revisão. Também foram excluídos trabalhos de conclusão de curso, dissertações ou teses, resenhas, resumos de congressos, e duplicatas encontrados nas bases de dados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante as etapas de seleção dos trabalhos, foram encontrados 168 artigos entre as bases de dados utilizadas, destes, 4 foram excluídos por duplicidade, sendo os 162 restantes, classificados para leitura do título e do resumo. Posterior a esta etapa, devido a não relação com o tema ou não se enquadrarem na língua estipulada para a busca, restaram 26 trabalhos para serem lidos na íntegra, e após leitura, todos os 26 artigos foram selecionados e considerados elegíveis de acordo com os critérios de inclusão e exclusão descritos anteriormente (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma demonstrando o processo de seleção de artigos nas bases de dados utilizadas.



Fonte: autores, 2023.

No Quadro 1, descrito abaixo, são apresentados os resultados referentes aos achados da pesquisa. As informações indexadas a seguir foram organizadas de acordo com as variáveis: autores, ano de publicação, revista que o artigo foi publicado e objetivo. Os artigos foram identificados em ordem numérica da letra “A” referente a palavra “Artigo”.

Quadro 1 - Relação das produções científicas identificadas na pesquisa segundo autores, ano de publicação, revista e objetivo.

Código do artigo	Autor(es)/ ano de publicação	Revista	Objetivo
A1	Essayan- Perez et al., 2019	Neurobiology of disease	Revisar o conhecimento atual dos mecanismos propostos subjacentes à DA se concentrando em insights genéticos modernos para informar estudos futuros.
A2	Savelieff et al., 2018	Chemical Reviews	Discutir possíveis alvos terapêuticos na doença de Alzheimer, doença de Parkinson e doença lateral amiotrófica, previamente projetadas ou descobertas como potenciais candidatos a medicamentos para esses transtornos com ênfase na multifuncionalidade. Além disso, indicar os possíveis novos rumos das pesquisas nessa área.
A3	Monteiro et al., 2018	Rev. Saberes, Rolim de Moura	Descrever os principais aspectos fisiopatológicos envolvidos na Doença de Alzheimer.
A4	Chen, 2018	Chinese Medical Journal	Este estudo teve como objetivo revisar a principal patogênese da DA relacionada aos estudos publicados sobre DA nos últimos 20 anos.
A5	Jaques et al., 2023	Brazilian Journal of Health Review	Objetivou-se revisar, na literatura, as mais recentes pesquisas sobre os mecanismos fisiopatológicos da DA, visando possibilitar a realização de diagnóstico oportuno, intervenções e tratamento da DA.
A6	Guimarães et al., 2020	REAS/EJCH	Realizar uma revisão sobre a fisiopatologia da Doença de Alzheimer
A7	Zeng et al., 2021	Neural Regeneration Research	Avaliar as maneiras pelas quais as técnicas modernas de imagem, como tomografia computadorizada por emissão de pósitrons, tomografia por emissão de fóton único, imagem por espectro de ressonância magnética, imagem por ressonância magnética estrutural, imagem por tensor de difusão por ressonância magnética, imagem ponderada por perfusão por ressonância magnética, ressonância magnética sensível imagens ponderadas e ressonância magnética funcional revelaram alterações específicas não apenas na estrutura cerebral, mas também na função cerebral em pacientes com doença de Alzheimer.

Código do artigo	Autor(es)/ ano de publicação	Revista	Objetivo
A8	Dubois et al., 2018	The Lancet Neurology	Avaliar as associações entre β -amiloidose cerebral e vários parâmetros cognitivos e de neuroimagem com progressão do declínio cognitivo em indivíduos com doença de Alzheimer pré-clínica.
A9	Schöll et al., 2019	Molecular and Cellular Neuroscience	Descrever o estado atual dos biomarcadores tau derivados de neuroimagem e da análise de fluidos corporais e seus papéis na detecção, diagnóstico e prognóstico de distúrbios neurodegenerativos associados à tau, bem como suas associações com achados neuropatológicos, além de fornecer uma perspectiva sobre como esses biomarcadores podem ser empregados prospectivamente em pesquisas e ambientes clínicos.
A10	Kadmiri et al., 2018	Neuroscience	Discutir a contribuição dos biomarcadores clássicos para prever a DA e destacar os novos candidatos identificados como potenciais marcadores para a DA.
A11	Barthélemy et al., 2020	Nature Medicine	Quantificar o estado de fosforilação em múltiplos locais da proteína tau em marcadores do líquido cefalorraquidiano ao longo de quatro décadas de progressão da doença na doença de Alzheimer hereditária dominante.
A12	Gao et al., 2023	Science Bulletin	Avaliar alterações potenciais em biomarcadores sanguíneos para DA entre diferentes grupos clínicos, incluindo demência por DA, demência não-DA e doenças vasculares, como angiopatia amilóide cerebral (CAA) e doença cerebral de pequenos vasos (CSVD), dentro de uma coorte multicêntrica chinesa.
A13	Bouwman et al., 2022	Alzheimer's Dement	Identificar aplicações práticas e limitações dos testes de biomarcadores na prática clínica para desenvolver estudos de caso ilustrativos baseados em experiências com sujeitos da vida real em clínicas de memória.
A14	Mahaman et al., 2022	Ageing Res. Rev.	Revisar extensivamente os dados sobre os biomarcadores atualmente explorados em termos de biomarcadores específicos e não específicos da patologia da DA e destacar os desenvolvimentos recentes nos domínios diagnóstico e terapêutico.

Código do artigo	Autor(es)/ ano de publicação	Revista	Objetivo
A15	Isaacson et al., 2018	Alzheimer's & Dementia	Descrever uma nova metodologia clínica utilizada para avaliar e tratar pacientes em duas clínicas de prevenção da doença de Alzheimer.
A16	Balhara et al., 2023	Urine	Descrever o potencial da urina como biomarcador não invasivo para diversas doenças.
A17	Wang et al., 2022	Frontiers in Aging Neuroscience	O objetivo deste estudo foi investigar a relação entre ácido fórmico urinário e biomarcadores plasmáticos na DA.
A18	García- Blanco et al., 2018	Talanta	É desenvolver um método analítico confiável de cromatografia líquida de ultra- desempenho e espectrometria de massa para determinar um novo conjunto de compostos de peroxidação lipídica em amostras de urina.
A19	Hrubešová et al., 2019	Clinical Biochemistry	Apresentar novos biomarcadores de alto potencial, especialmente aqueles encontrados no sangue, urina ou saliva, que poderiam levar a uma experiência mais confortável para o paciente e a melhor relação custo-eficácia em termos de tempo e custo, em comparação com os métodos diagnósticos da DA utilizados atualmente.
A20	Liu et al., 2019	EBio EBiomed	Desvendar as complexas interações do eixo microbiota-intestino-cérebro para preparar uma melhor compreensão da patogênese da DA mediada pela microbiota, caminhos para o prognóstico não invasivo e possibilidades terapêuticas alavancando modulações neste eixo.
A21	Egan et al., 2018	New England Journal of Medicine	Realizar um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar verubecestate, em comparação com placebo, em pacientes que tiveram diagnóstico clínico de Alzheimer leve a moderado.
A22	Wiatrak et al., 2022	Int. J. Mol. Sci	Descrever o papel do eixo microbiota- intestino-cérebro no desenvolvimento da doença de Alzheimer.
A23	Kobayashi et al., 2019	Benef. Microbes	conduzimos um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar se a suplementação de <i>B. breve</i> A1 por 12 semanas poderia afetar a função cognitiva de idosos com queixas de memória.

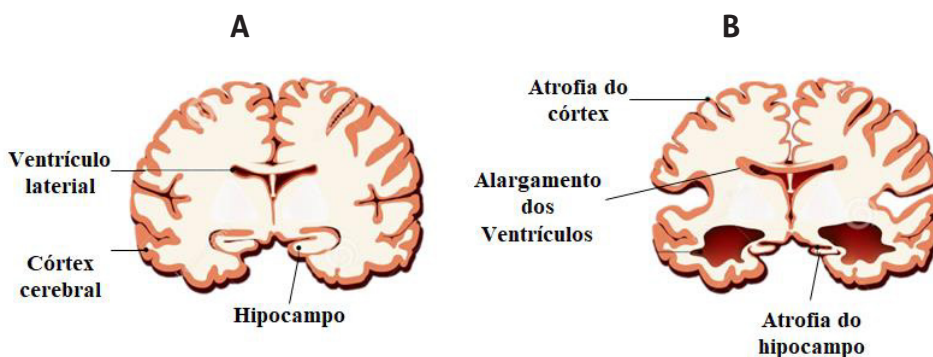
Código do artigo	Autor(es)/ ano de publicação	Revista	Objetivo
A24	Hwang et al., 2019	Nutrients	Avaliar a eficácia e segurança da soja fermentada com <i>Lactobacillus plantarum</i> c29 (dw2009) em indivíduos com comprometimento cognitivo leve: um ensaio clínico de 12 semanas, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.
A25	Sun et al., 2019	J. Agric. Food. Chem	Explorar o efeito e o mecanismo de proteção do frutooligossacarídeos prebióticos (FOS) contra a DA através da regulação da microbiota intestinal.
A26	Wu et al., 2020	Food. Funct	Demonstrar que o frutooligossacarídeos prebióticos melhora o comprometimento cognitivo e alivia o acúmulo de A β no cérebro de camundongos modelo de DA.

Fonte: autores, 2023.

Fisiopatologia

Macroscopicamente, as principais alterações que são observadas no cérebro de pessoas com DA incluem uma atrofia no tecido cerebral, tanto da região de hipocampo como do córtex e o aumento dos ventrículos, como pode ser observado na Figura 2. Essas alterações resultam da perda progressiva de neurônios, que se inicia no córtex do lobo temporal medial e se espalha ao longo do tempo. Essas transformações afetam regiões cerebrais essenciais para funções como memória e execução de tarefas, correlacionando-se com os sintomas da Doença de Alzheimer. No entanto, permanece desconhecido por que algumas áreas do cérebro são mais suscetíveis à perda neuronal em comparação com outras, o que representa uma área que requer investigação mais aprofundada (Essayan-Perez et al. 2019).

Figura 2 – Principais alterações macroscópicas que podem ser observadas em estrutura cerebral de indivíduos com DA.



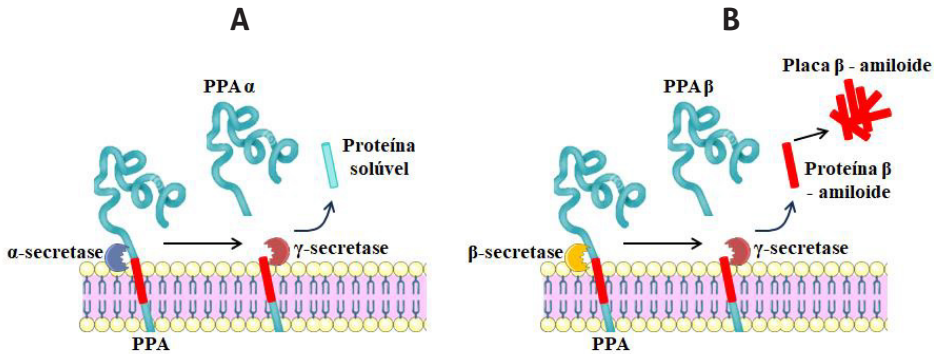
(A) Estruturas cerebrais dentro dos aspectos fisiológicos. (B) Indivíduos com DA apresentam alterações macroscópicas cerebrais como atrofia da região cortical e do hipocampo, assim como alargamento dos ventrículos.

Fonte: Adaptado de <pt.dreamstime.com/illustration/alzheimer.html>. Acessado em 08 de novembro de 2023.

Uma das hipóteses mais aceitas sobre a fisiopatologia da DA envolve o acúmulo de placas β amiloide, com consequente formação de emaranhado neurofibrilar, o que resulta em morte neuronal. Em indivíduos saudáveis, no que se chama de via não-amiloidogênica a proteína precursora de amiloide (APP) é clivada pela α -secretase, resultando em APP- α e um fragmento α -C terminal (CTF- α), que por sua vez é clivado pela enzima γ -secretase gerando peptídeos pequenos e solúveis (Figura 3A) (Savelieff et al., 2018).

Em indivíduos com DA, ocorre a via denominada de amiloidogênica, em que a APP é clivada pela enzima β -secretase, produzindo a APP- β e CFT- β , este último por sua vez é clivado pela enzima γ -secretase liberando peptídeos β amiloide, que tendem se agregar, formando as placas amiloides ou placas senis (Figura 2B), que são neurotóxicas e agem entre outros mecanismos causando aumento do estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, alterações da permeabilidade da membrana neuronal, aumento da inflamação e disfunção sináptica, resultando em destruição neuronal (Souza; Santos; Silva, 2021; Monteiro et al., 2023).

Figura 2 – Vias não amiloidogênica e amiloidogênica.



(A) Na rota não amiloidogênica, a clivagem da Proteína Precursora de Amiloide (PPA) pela α -secretase resulta na formação do domínio solúvel PPA α e do fragmento C-terminal α . Posteriormente, o fragmento C-terminal α , ao ser clivado pela γ -secretase, origina o fragmento solúvel não amiloidogênico. **(B)** Na via amiloidogênica, a clivagem de PPA ocorre pela β -secretase produzindo o fragmento protéico solúvel APP β e o fragmento C-terminal β . A clivagem do CTF- β pela γ -secretase gera peptídeos β -amiloides, que, devido à sua capacidade de agregação, dão origem às placas amiloides características da doença de Alzheimer.

Fonte: autores, 2023.

A proteína tau, anteriormente associada exclusivamente à estabilização e ligação de microtúbulos nos axônios, e em menor quantidade nos dendritos, ao longo dos anos também demonstrou sua relação com a DA. Sabe-se que o acúmulo de fragmentos amiloides é responsável pela hiperfosforilação da proteína tau, processo que impede sua função normal e facilita sua agregação em fibrilas. O efeito desses eventos é a alteração da estrutura dos microtúbulos, que, juntamente com o empacotamento anormal da proteína tau, provoca implicações no mecanismo de transporte neuronal. O acúmulo de filamentos anormais de proteína tau, levando à formação de novos neurofibrilares, somado aos depósitos fibrilares amiloidais, culmina em um processo inflamatório resultando em perdas neuronais e sinápticas (Falco et al., 2016; Chen, 2018; Jaques et al., 2023).

A neurotransmissão glutamatérgica excitatória via receptor NMDA é crítica para a plasticidade sináptica e a sobrevivência dos neurônios. No entanto, superestimulação deste receptor causa excitotoxicidade

e promove a morte celular, subjacente a um potencial mecanismo de neurodegeneração ocorrido na DA. Essa toxicidade parece ser mediada pela entrada excessiva de cálcio através destes receptores, ocasionando despolarização permanente e então morte celular (Liu et al., 2019).

Também já foi descrito que indivíduos portadores da DA apresentam degeneração neural colinérgica cerebral. Essa degeneração está relacionada a uma diminuição nos marcadores colinérgicos, juntamente com uma redução na atividade de enzimas como a colina acetiltransferase e a acetilcolinesterase na região de córtex cerebral (Guimarães et al., 2018).

Diagnóstico

Com a evolução da tecnologia cada vez mais tem se feito uso de exames de imagens para o diagnóstico de diversas doenças, entre elas, a doença de Alzheimer, entretanto, exames como raio X do crânio, a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética comum (RM) não conseguem detectar anormalidades no tecido cerebral de modo eficaz para conseguir um diagnóstico, especialmente de modo precoce como é o desejado (Zeng et al., 2021).

Neste contexto, técnicas modernas de neuroimagem, como tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-TC), tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT), espectroscopia de ressonância magnética (MRS), ressonância magnética estrutural (sMRI), imagem por tensor de difusão por ressonância magnética (MR-DTI), imagem ponderada por perfusão por ressonância magnética (MR-PWI), imagem ponderada por suscetibilidade (SWI) e imagem por ressonância magnética funcional (fMRI), tem sido ferramentas úteis neste diagnóstico, não apenas por revelaram mudanças específicas na estrutura cerebral, mas também novas descobertas sobre a função cerebral (Dubois et al., 2018).

Além dos exames de imagens, a utilização de biomarcadores tem crescido exponencialmente. A grande relevância deste tipo de investigação se dá na forma precoce que ocorre o seu aumento. Indivíduos com DA

podem ficar durante muitos anos em estágios pré- sintomáticos, então é importante diagnosticar a doença o mais cedo possível, no intuito de identificar a extensão da progressão da doença e aumentar a chance de tratar pacientes com os medicamentos adequados antes da progressão avançada da doença (Schöll et al., 2019).

Um biomarcador considerado ideal deverá ser detectável ou medido em fluidos biológicos como sangue, LCR ou tecido periférico e apresentar alta sensibilidade e especificidade, permitindo diferenciar DA de outras demências com alta confiabilidade. Também deverá possibilitar uma detecção precoce da doença, permitindo fornecer aos pacientes informações diagnósticas e prognósticas sobre a doença, sendo também uma técnica acessível a toda a população e com custo reduzido (Kadmiri et al., 2018).

Apesar de ainda não ser um ideal, um dos mais utilizado atualmente é a avaliação da proteína tau, tanto na sua forma total (t-tau), como na sua forma fosforilada (p-tau), uma vez que vários estudos demonstraram que resíduos desta proteína estão elevados na DA. Tem-se relatos que as primeiras alterações detectáveis nestes biomarcadores surgem 17 e 21 anos antes do início sintomático da DA, respectivamente, destacando verdadeiramente sua utilidade como diagnóstico precoce da doença (Barthélemy et al., 2020).

Em um estudo coorte realizado com uma parte da população chinesa, avaliou-se a potencialidade de marcadores sanguíneos e exames de imagens, com a finalidade de caracterizar e detectar a DA. Para isso, dados das concentrações plasmáticas de tau fosforilada e amiloide- β com suas respectivas concentrações no líquido cefalorraquidiano (LCR), bem como com imagens tau-PET e $A\beta$ -PET, além de outros biomarcadores sanguíneos associados com neuroinflamação e neurodegeneração, como proteína ácida fibrilar glial (GFAP) e cadeia leve de neurofilamento (NFL), foram utilizados. Após a avaliação, os autores indicaram que a aumento dos níveis de GFAP foram observados, indicando que ele parece ser um marcador precoce de atrofia cerebral e comprometimento cognitivo (Gao et al., 2023).

Alguns estudos tem descrito que ocorre aumento da sensibilidade e da especificidade diagnóstica para a DA quando marcadores tau e amiloide são usados em combinação. Ao se avaliar a razão entre diferentes biomarcadores no LCR como p-tau/A β 42, t-tau/A β 42, bem como A β 42/40 são descritos um aumento da especificidade e auxílio no diagnóstico diferencial de outras demências (Bouwman et al., 2022; Mahaman et al., 2022).

Segundo dados do estudo de Isaacson e colaboradores (2018), apesar das vantagens dos métodos diagnósticos descritos anteriormente, ainda existem muitas barreiras, a citar o custo, que muitas vezes é elevado, a acessibilidade a estas técnicas e equipamentos, que pode ser escassa em alguns lugares, a natureza invasiva dos testes e a aplicabilidade pouco clara dos resultados dos testes ao manejo clínico. Soma-se essas características ao fato que os biomarcadores tradicionais da DA podem ser menos aplicáveis em pacientes jovens e de meia- idade.

Neste contexto, a utilização de métodos não invasivos tem ganhado destaque como auxílio diagnóstico da DA nos últimos anos. Dentre esses métodos, ressalta-se a utilização da urina como amostra biológica, uma vez que já foi descrito que níveis elevados da proteína beta- amiloide na urina, pode estar relacionado ao diagnóstico precoce da doença de Alzheimer, somado ao fato de esta concentração parecer estar relacionada a extensão do comprometimento cognitivo (Takata et al., 2008; Balhara et al., 2023).

A proteína tau também foi investigada como um potencial biomarcador urinário para a DA. Já foi descrito na literatura que indivíduos com DA demonstraram níveis mais elevados desta proteína na urina em comparação com indivíduos saudáveis, sugerindo a sua possível utilidade no diagnóstico da DA. Também já foi descrita como proteína de interesse o neurofilamento leve (NFL), que semelhantemente, está elevado na urina de indivíduos com DA (Wang et al., 2022).

Níveis aumentados do isoprostano 8,12-iso-iPF2 α -VI na urina, assim como também no plasma e líquido cefalorraquidiano, foram encontrados em indivíduos com DA. O papel exibido por esse marcador está relacionado ao fato de que ele é gerado a partir da peroxidação

lipídica ocasionada por radicais livres, a partir de ácidos graxos livres na substância cinzenta cerebral (García-Blanco et al., 2018).

Estudos buscando dosar esses biomarcadores na saliva também têm sido realizados. Um dos estudos comparou as concentrações de A β 42 e A β 40 salivares em pacientes com DA, pacientes com Doença de Parkinson e controles saudáveis. Os níveis de A β 40 foram semelhantes para todos os participantes do ensaio, mas os níveis de A β 42 variaram. Uma diminuição foi observada particularmente em pacientes nos estágios leve e moderado de Doença de Alzheimer. Porém, os níveis salivares de A β 42 em pacientes com DA grave estavam próximos dos níveis em controles saudáveis, o que corresponde a mudanças na concentração deste marcador no LCR à medida que a DA progride (Shi et al., 2011; Hruběšová et al., 2019). Semelhantemente, a proteína tau também foi examinada como biomarcador salivar da

DA. Foi realizado um estudo coorte com 59 indivíduos, sendo utilizado a técnica de espectrometria de massas para dosar a concentração desta proteína. A relação entre pTau/tTau foi aumentada em pacientes com DA em comparação a indivíduos saudáveis (Hruběšová et al., 2019).

Tratamento

O tratamento atual da Doença de Alzheimer (DA) compreende fármacos que modulam parte da fisiopatologia da doença, tendo como objetivo melhorar a sintomatologia ao utilizar potenciadores cognitivos sintomáticos, porém ainda não existem fármacos que retardem a progressão da doença (Arbo; Ribeiro, Garcia, 2019).

Sabe-se que a acetilcolina é bem conhecida por desempenhar um papel crítico nos processos de memória e aprendizagem. Desta forma, medicamentos que aumentem os níveis de ACh são considerados alternativas terapêuticas, como o uso de inibidores da acetilcolinesterase, a citar donepezila (aprovado para uso de DA leve a grave) e galantamina e rivastigmina (ambas aprovadas para uso leve a moderado).

Uma vez que o papel glutamatérgico na DA já foi descrito, um fármaco antagonista do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), memantina,

também é utilizado na terapêutica. Esses medicamentos têm como propósito modular negativamente a via glutamatérgica que é responsável por neurotoxicidade (Liu et al., 2019).

Uma vez que as alternativas terapêuticas para o tratamento da DA ainda são escassas, os estudos para encontrar novas moléculas devem ser continuados. O riluzol, um novo inibidor da liberação de glutamato e da sinalização pós-sináptica do receptor de glutamato, está em ensaio de fase II em pacientes com DA leve (Graham et al., 2017; Liu et al., 2019).

Ainda realizando modulação da via glutamatérgica, a primeira droga seletiva para GluN2B, o ifenprodil, que inibe as correntes mediadas pelo receptor GluN2B está em investigação para o tratamento da DA. Este fármaco liga-se ao domínio N-terminal do tipo lisina/isoleucina/proteína de ligação à valina (LIVBP) do GluN2B e atua como um antagonista não competitivo de maneira dependente do uso e independente da voltagem. A partir do protótipo inicial, outros análogos do ifenprodil, consideradas drogas de segunda geração, como o CP-101.606 (traxoprodil) e Ro 25-6981, exibiram seletividade muito maior para subunidades GluN2B, podendo ser moléculas promissoras (Liu et al., 2019).

Algumas moléculas que pareciam promissoras devido ao seu mecanismo de ação, apresentaram efeitos promissores apenas nos estudos pré-clínicos, mas falharam quando testados na fase clínica 3, entre estes, cita-se verubecestat (Egan et al., 2018), um inibidor de β -secretase e solanezumabe, um anticorpo monoclonal anti-A β (Honig et al., 2018).

Novos alvos também seguem sendo investigados frequentemente. A proteína translocadora (TSPO) é uma proteína da membrana mitocondrial que participa de diversas funções celulares, incluindo a regulação de inflamação, apoptose e respiração mitocondrial. Estudos recentes têm demonstrado que esta proteína também está envolvida na regulação do transporte de colesterol dentro das mitocôndrias, sendo essa uma etapa limitante para a esteroidogênese (Fã et al., 2018). Nos últimos anos, vários estudos relataram que ligantes de TSPO são neuroprotetores, sendo este fato confirmado em modelos experimentais *in vitro* (Arbo; Ribeiro, Garcia, 2019) e *in vivo* para doença de Alzheimer (Christensen; Pike, 2018).

Recentemente, o microbiota intestinal tem atraído atenção considerável tornou-se um importante foco de pesquisa. A literatura relata que além das funções fisiológicas já conhecidas, que envolvem digestão e absorção de nutrientes, a síntese de vitaminas, regulação da atividade de várias enzimas e da função imunológica do corpo, ela também parece ser importante na regulação do eixo intestino-cérebro, sendo chamado de eixo “microbiota-intestino-cérebro” (MGB). Essa comunicação permite a realização de sinalização neural, imunológica, endócrina e metabólica e é possível que perturbações ao longo do eixo MGB possam contribuir significativamente para a patogênese de doenças neurodegenerativas, incluindo DA (Liu; Huh; Shah, 2022; Wiatrak et al., 2022).

Baseado nesta premissa, o uso de prebióticos e probióticos está em fase de estudos. Apesar das evidências mostrarem que a intervenção probiótica melhora o comprometimento cognitivo, estudos que investigam o uso desta suplementação ainda apresenta dados inconclusivos, uma vez que em estudo multicêntrico e duplo-cego conduzido na Coreia demonstrou-se que a administração de *Lactiplantibacillus plantarum* C29 (DW2009) durante 12 semanas ocorreu melhora da função cognitiva dos indivíduos, entretanto, outro estudo realizado no Japão não conseguiu confirmar esses benefícios (Kobayashi; Kuhara; Oki, 2019; Hwang et al., 2019).

A utilização de prebióticos também está sendo estudada. Em modelos animais foi demonstrado os efeitos protetores da administração de prebióticos como fruto-oligosacarídeos na deposição de A β , na plasticidade sináptica e nos marcadores de neuroinflamação, bem como nas alterações de comportamento e o microbioma e seus metabólitos (Sun et al., 2019; Wu et al., 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Doença de Alzheimer, apesar de acometer uma parcela importante da população idosa, ainda não é uma doença com sua fisiopatologia completamente elucidada. Também devido a este fator, frequentemente ocorrem pesquisas para que novas técnicas diagnósticas e novos

tratamentos, mais eficazes surjam. Destacam-se os avanços diagnósticos através de técnicas cada vez mais modernas de neuroimagem, assim como a busca de biomarcadores que consigam identificar de forma mais precocemente possível a doença. A investigação destes biomarcadores através de métodos não invasivos também tem sido descrita.

Quanto ao tratamento, os medicamentos disponíveis na terapêutica compreendem moduladores das vias colinérgicas e glutamatérgicas, porém novas moléculas estão sob investigação, inclusive probióticos e prebióticos. Apesar das dificuldades, a pesquisa para entender melhor a doença e com isso conseguir desenvolver novas técnicas e moléculas promissoras para o tratamento devem ser incentivados.

REFERÊNCIAS

ALVES, J. E. D. Envelhecimento populacional no Brasil e no mundo. **Revista Longeviver**, p. 1-9, 2019.

ARBO, B. D.; RIBEIRO, M. F.; GARCIA-SEGURA, L. M. Development of new treatments for Alzheimer's disease based on the modulation of translocator protein (TSPO). **Ageing Research Reviews**, v. 54, p. 100943, 2019.

Associação Brasileira de Alzheimer. Disponível em: <<https://abraz.org.br/sobre-alzheimer/o-que-e-alzheimer/>>. Acessado em: 20 de outubro de 2023. 2023.

BALHARA, N. et al. Urine; a new promising biological fluid to act as a non-invasive biomarker for different human diseases. **Urine**, 2023.

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, 2020.

BOUWMAN, F. H. et al. Clinical application of CSF biomarkers for Alzheimer's disease: From rationale to ratios. **Alzheimer's Dement**, v. 14, n. 1, p. e12314, 2022.

CHRISTENSEN, A.; PIKE, C. J. TSP0 ligand PK11195 improves Alzheimer-related outcomes in aged female 3xTg-AD mice. **Neuroscience Letters**, v. 683, p. 7-12, 2018.

CHEN, Y. Research Progress in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. **Chinese Medical Journal**, v. 131, n. 13, p. 1618–1624, 2018.

DUBOIS, B. et al. Cognitive and neuroimaging features and brain β -amyloidosis in individuals at risk of Alzheimer's disease (INSIGHT-preAD): a longitudinal observational study. **The Lancet Neurology**, v. 17, n. 4, p. 335-346, 2018.

EGAN, M. F. et al. Randomized trial of verubecestat for mild-to-moderate Alzheimer's disease. **New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 18, p. 1691-1703, 2018.

ESSAYAN-PEREZ, S. et al. Modeling Alzheimer's disease with human iPS cells: advancements, lessons, and applications. **Neurobiology of Disease**, v. 130, p. 104503, 2019.

FALCO, A. et al. Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. **Química Nova**, v. 39, p. 63-80, 2016.

GAO, F. et al. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: a multicenter-based cross-sectional and longitudinal study in China. **Science Bulletin**, v. 68, n. 16, p. 1800-1808, 2023.

GARCÍA-BLANCO, A. et al. Reliable determination of new lipid peroxidation compounds as potential early Alzheimer Disease biomarkers. **Talanta**, v. 184, p. 193-201, 2018.

GUIMARÃES, T. M. R et al. Assistência de enfermagem aos pacientes com Doença de Alzheimer em cuidados paliativos: revisão sistemática. **REAS/EJCH**, Recife, n. 38, p. 1-10, 2020.

GUIMARÃES, C. H. S.; MALENA, L. M. A.; LIMBORÇA-FILHO, M.; MARTINS, F. R. Demência e a doença de Alzheimer no processo de envelhecimento: fisiopatologia e abordagem terapêutica. **Revista Saúde em Foco**, n. 10, p. 942-955, 2018.

HONIG, L. S. et al. Trial of solanezumab for mild dementia due to Alzheimer's disease. **New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 4, p. 321-330, 2018.

HRUBEŠOVÁ, K. et al. Search for biomarkers of Alzheimer's disease: Recent insights, current challenges and future prospects. **Clinical Biochemistry**, v. 72, p. 39-51, 2019.

HWANG, Y. H. S. et al., Efficacy and safety of *Lactobacillus plantarum* c29-fermented soybean (dw2009) in individuals with mild cognitive impairment: a 12-week, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial, **Nutrients**, v. 11, p. 305, 2019.

ISAACSON, R. S. et al. The clinical practice of risk reduction for Alzheimer's disease: a precision medicine approach. **Alzheimer's & Dementia**, v. 14, n. 12, p. 1663-1673, 2018.

JAQUES, U. et al. Possíveis mecanismos fisiopatológicos da doença de Alzheimer: revisão de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 2, p. 6672-6689, 2023.

KADMIRI, N. et al. Biomarkers for Alzheimer disease: classical and novel candidates review. **Neuroscience**, v. 370, p. 181-190, 2018.

KOBAYASHI, Y.; KUHARA, T.; OKI, M.; XIAO, J. Z. Effects of Bifidobacterium breve A1 on the cognitive function of older adults with memory complaints:

a randomised, double- blind, placebo-controlled trial, **Benef. Microbes**, v. 10, n. 5, p. 511–520, 2019.

LIU, J. et al. The role of NMDA receptors in Alzheimer’s disease. **Frontiers in neuroscience**, v. 13, p. 43, 2019.

LIU, L.; HUH, J. R.; SHAH, K. Microbiota and the gut-brain-axis: implications for new therapeutic design in the CNS, **EBio EBiomed**. 77 (2022), 103908.

MAHAMAN, Y. A. R. Biomarkers used in Alzheimer’s disease diagnosis, treatment, and prevention. **Ageing Res. Rev.** 74, 101544. 2022.

MONTEIRO et al. Alzheimer’s disease: insights and new prospects in disease pathophysiology, biomarkers and disease-modifying drugs. **Biochemical Pharmacology**, p. 115522, 2023.

MONTEIRO, W. H. M. Doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos. **Rev. Saberes Rolim de Moura**, v. 8, n. 2, 2018.

SAVELIEFF, M. G. et al. Development of multifunctional molecules as potential therapeutic candidates for Alzheimer’s disease, Parkinson’s disease, and amyotrophic lateral sclerosis in the last decade. **Chemical Reviews**, v. 119, n. 2, p. 1221-1322, 2018.

SCHÖLL, M. et al. Biomarkers for tau pathology. **Molecular and Cellular Neuroscience**, v. 97, p. 18-33, 2019.

SHI, M. et al. Salivary tau species are potential biomarkers of Alzheimer’s disease. **Journal of Alzheimer’s Disease**, v. 27, n. 2, p. 299-305, 2011.

SOUZA, E. S. D.; SANTOS, A. M. D. S.; SILVA, A. D. J. D. Doença de Alzheimer: abordagem sobre a Fisiopatologia. **Rev. Episteme Transversalis**, v.12, n. 2, p. 356-381, 2021.

SUN, J. et al., Fructooligosaccharides ameliorating cognitive deficits and neurodegeneration in APP/PS1 transgenic mice through modulating gut microbiota, **J. Agric. Food. Chem.**, v. 67, n. 10, p. 3006–3017, 2019.

TAKATA, M. et al. Detection of amyloid β protein in the urine of Alzheimer's disease patients and healthy individuals. **Neuroscience Letters**, v. 435, n. 2, p. 126-130, 2008.

WANG, Y. et al. Systematic evaluation of urinary formic acid as a new potential biomarker for Alzheimer's disease. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 14, p. 1364, 2022.

WIATRAK, B.; BALON, K.; JAWIEN, P.; BEDNARZ, D. I.; SKOWIAK, J.; SZELAĞ, A. The role of the microbiota-gut-brain axis in the development of Alzheimer's disease, **Int. J. Mol. Sci.**, v. 23, p. 4862, 2022.

WU, S.; ZHANG, J.; JIANG, C.; WANG, S. R.; QUE, L. Up-regulation of neprilysin mediates the protection of fructo-oligosaccharides against Alzheimer's disease, **Food. Funct.**, v. 11, n. 7, p. 6565–6572, 2020.

ZÁDORI, D. et al. Alzheimer's disease: recent concepts on the relation of mitochondrial disturbances, excitotoxicity, neuroinflammation, and kynurenes. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 62, n. 2, p. 523-547, 2018.

ZENG, H. et al. Application of modern neuroimaging technology in the diagnosis and study of Alzheimer's disease. **Neural Regeneration Research**, v. 16, n. 1, p. 73, 2021.