

# BIOMARCADORES DA DOENÇA DE ALZHEIMER

## ALZHEIMER'S DISEASE BIOMARKERS

GEOVANNA ROBERTA ABRANCHES SILVA<sup>1</sup>, IARA LEDA RODRIGUES SILVA<sup>1</sup>, MARIA EDUARDA MENDES MONTEIRO<sup>1</sup>, THACIANA BATISTA VIDAL<sup>1</sup>, JULIANA MARTINS MACHADO<sup>1\*</sup>.

\*Autor correspondente: Juliana Martins Machado

Nome: Centro Universitário UNA.

Endereço: Rodovia BR-262, Km 480, S/N, Zona Rural.

Bom Despacho, Minas Gerais, 35600-000, Brasil.

E-mail: juliana.m.machado@prof.una.br

### RESUMO

**Introdução:** À medida que a população mundial envelhece, enfrentamos um aumento na prevalência da doença de Alzheimer, uma patologia neurodegenerativa intimamente ligada ao avanço da idade. **Objetivo:** Analisar a fisiopatologia, diagnóstico através de biomarcadores e tratamento da doença de Alzheimer. **Metodologia:** A metodologia deste artigo consiste em um estudo bibliográfico, com abordagem qualitativa de natureza exploratória e descritiva, utilizando-se de uma pesquisa na base de dados SciELO. Foram empregados critérios de inclusão e exclusão para a seleção de publicações, enfocando em artigos dos últimos dez anos que abordam diretamente a doença de Alzheimer, suas características, diagnósticos e tratamentos. **Resultados e Discussão:** Os resultados obtidos revelam um panorama detalhado da prevalência e evolução da doença de Alzheimer, destacando a importância de biomarcadores no diagnóstico precoce e a eficácia de diversas abordagens terapêuticas. A discussão enfatiza a necessidade urgente de terapias mais eficientes e explora o impacto socioeconômico da doença, considerando as tendências demográficas atuais e os desafios enfrentados pelos sistemas de saúde. **Considerações Finais:** Portanto, é preciso ressaltar a complexidade e a urgência em abordar a doença de Alzheimer, enfatizando a importância de avanços em pesquisa e tratamento, bem como a necessidade de políticas públicas efetivas para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e enfrentar os desafios impostos pelo envelhecimento populacional.

**Palavras-chave:** Alzheimer. Biomarcadores. Envelhecimento.

### ABSTRACT

**Introduction:** As the global population ages, we are facing an increase in the prevalence of Alzheimer's disease, a neurodegenerative pathology closely linked to the aging process. **Objective:** To analyze the pathophysiology, diagnosis through biomarkers, and treatment of Alzheimer's disease. **Methodology:** The methodology of this article consists of a bibliographical study, with a qualitative approach of an exploratory and descriptive nature, using a search in the SciELO database. Inclusion

and exclusion criteria were employed for the selection of publications, focusing on articles from the last ten years that directly address Alzheimer's disease, its characteristics, diagnostics, and treatments. **Results and Discussion:** The results present a detailed overview of the prevalence and progression of Alzheimer's disease, highlighting the importance of biomarkers for early diagnosis and the effectiveness of various therapeutic approaches. The discussion emphasizes the urgent need for more efficient therapies and explores the socioeconomic impact of the disease, considering current demographic trends and the challenges faced by health systems. **Final Considerations:** Therefore, it is essential to highlight the complexity and urgency of addressing Alzheimer's disease, emphasizing the importance of advances in research and treatment, as well as the need for effective public policies to improve the quality of life of patients and to face the challenges posed by an aging population.

**Keywords:** Alzheimer's. Biomarkers. Aging.

## INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional é um fenômeno mundial, ocorrendo em diferentes ritmos nas diversas regiões do mundo. A partir da década de 1970 a expectativa de vida mundial aumentou em média 20 anos (MOREIRA; NAMEN, 2016) trazendo consigo problemas de saúde que desafiam os sistemas de saúde e de previdência social (MIRANDA; MENDES; DA SILVA, 2016).

A doença de Alzheimer (DA) é uma patologia neurodegenerativa relacionada à idade, caracterizada pela perda da memória recente. “Dentre os diversos tipos, a Doença de Alzheimer (DA) é a mais prevalente das demências, respondendo por 60% a 70% dos casos” (MOREIRA; NAMEN, 2016, p.88). A doença ainda não tem uma causa definida, porém, sabe-se que a anomalia é geneticamente determinada, não necessariamente hereditária (transmitida aos descendentes).

Conforme o exposto por Burlá *et al.* (2013), o custo estimado das demências no mundo representou algo em torno de 604 bilhões de dólares em 2010, ou seja, 1% do Produto Interno Bruto global. Nos Estados Unidos, por exemplo, os custos totais relacionados à DA somente são superados pelos relacionados ao câncer e às doenças coronarianas.

A DA afeta homens e mulheres de todas as raças, níveis socioeconômicos, grupos étnicos e localizações geográficas. No Brasil, o conceito da doença se difundiu por volta da década de 1990, quando profissionais das áreas de geriatria, neurologia e psiquiatria se interessaram pelo assunto. A doença é divulgada na mídia por meio

de órgãos locais como a APAZ (Associação de Familiares e Amigos da Doença de Alzheimer, Pessoas com Condições Similares e Idosos Dependentes) e tem se espalhado de forma significativa, principalmente nos grandes centros urbanos e de nível socioeconômico mais elevado da população. No entanto, grande parte da população ainda desconhece suas características (SANTOS; BESSA.; XAVIER, 2020).

Trata-se de uma doença neurodegenerativa progressiva, mais frequentemente caracterizada por um comprometimento inicial da memória e declínio cognitivo que pode, em última instância, afetar o comportamento, a fala, a orientação viso-espacial e o sistema motor, e é a forma mais comum de demência. As síndromes variantes com atrofia focal precoce nem sempre seguem esta apresentação tradicional, e subtipos patológicos de DA foram descritos (RIZZUTO *et al.*, 2018).

A demência clínica da DA não pode ser definitivamente diagnosticada até a avaliação neuropatológica *post-mortem*, embora institutos de pesquisa capazes de avaliar a carga amiloide e tau em pacientes vivos estejam desafiando este paradigma histórico. A DA é também caracterizada por uma longa fase pré-clínica assintomática, e indivíduos cognitivamente normais também podem ter a doença. Além disso, a DA é raramente encontrada sem outras co-patologias neurodegenerativas estando tão estreitamente associada ao envelhecimento que há especulação de que é uma parte normal do envelhecimento (CASELLI *et al.*, 2017).

A doença de Alzheimer é o tipo mais comum de demência pré-senil e senil. Esta doença provoca a morte de células nervosas e perda de tecidos em todo o cérebro, afetando quase todas as suas funções. O córtex do cérebro enrugasse e isto prejudica as áreas envolvidas no pensamento, planejamento e memória. A retração de uma célula nervosa é especialmente grave no hipocampo (uma área do córtex que desempenha um papel fundamental na formação de novas memórias), bem como os ventrículos (espaços cheios de fluidos dentro do cérebro) também se tornam maiores. A doença de Alzheimer causa um desequilíbrio geral entre os idosos ao causar perda de memória, alterações de personalidade e de comportamento como depressão, apatia, distanciamento social, alterações de humor, desconfiança nos outros, irritabilidade e agressividade (BRUDERER-HOFSTETTER *et al.*, 2018).

Há uma necessidade extrema de terapias modificadoras da doença que podem impedir ou retardar a progressão da doença, mas infelizmente nenhuma está atualmente disponível. A história do desenvolvimento farmacêutico para a doença de

Alzheimer tem sido atormentada por um desfile aparentemente interminável de fracassos de ensaios clínicos em fase intermediária a tardia. No entanto, nos últimos anos, foram dados passos significativos no esclarecimento de aspectos-chave da patologia subjacente à AD. Embora o pipeline terapêutico tenha enfrentado lutas e algumas empresas farmacêuticas tenham optado por abandonar as suas divisões de desenvolvimento de medicamentos para a AD, estão ainda a ser ativamente desenvolvidas e testadas novas estratégias terapêuticas (EDWARDS; ROBERTSON, 2018).

A DA sintomática segue um curso insidioso e progressivo. Os casos típicos de amnésia são caracterizados por deficiências iniciais na aprendizagem e memória, seguidas de deficiências posteriores em atenção complexa, função executiva, linguagem, função viso-espacial, práxis, gnose, e comportamento e/ou comportamento social. O DA sintomático pode também apresentar-se como síndromes clínicas atípicas nas quais há deficiências precoces em domínios não-memorais. (OSSENKOPPELE *et al.*, 2015).

Com base nas informações supracitadas o presente artigo busca através de uma revisão bibliográfica analisar a fisiopatologia, diagnóstico através de biomarcadores e tratamento da doença de Alzheimer.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

Esta pesquisa diz respeito a um estudo de origem bibliográfica, de abordagem qualitativa, do tipo exploratória, descritiva. Deste modo foi realizada uma busca na literatura de forma virtual a nível nacional e internacional para o levantamento de artigos que pudessem contribuir com este estudo.

Para a coleta de publicações, foram feitas buscas na base de dados SCIELO. Com o objetivo de uma busca mais direcionada, foram utilizadas combinações com “Alzheimer”, “Biomarcadores”, “Envelhecimento.

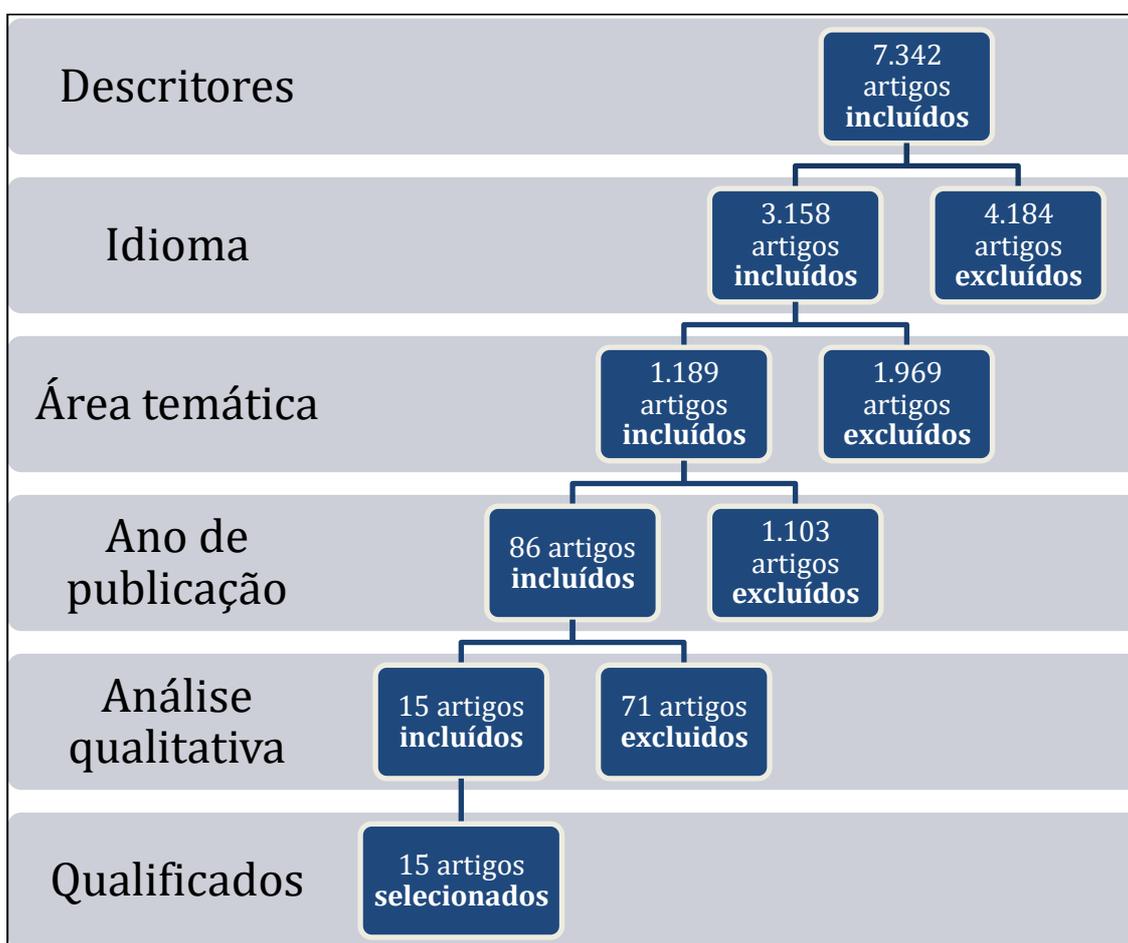
Os critérios para inclusão e exclusão foram publicações de até 10 anos, que tratassem da presente temática. Como critérios de exclusão foram excluídos artigos, teses, livros e os demais estudos que não abrangessem de forma direta o tema principal abordado ao longo desta pesquisa. A análise do material selecionado foi feita a princípio pela leitura dos resumos no período da coleta, após essa fase os artigos

foram lidos na integra com o objetivo de refinar a seleção deixando apenas estudos que mais se encaixavam com o objetivo geral e específicos da pesquisa.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Este fluxograma apresenta o método sistemático e criterioso adotado na seleção de literatura relevante para a nossa revisão sobre o impacto do envelhecimento no equilíbrio corporal e acuidade visual. A busca inicial foi guiada por descritores precisos em bases de dados acadêmicas, seguida de refinamentos sucessivos baseados em idioma, área temática, ano de publicação e qualidade dos estudos, em que este processo foi fundamental para garantir a relevância e a qualidade das publicações selecionadas para análise e discussão na revisão.

**Figura 1:** Fluxograma de Seleção de Artigos da Revisão Bibliográfica



**Fonte:** Elaborado pelos autores (2023).

Inicialmente, a busca resultou em 7.342 artigos, que foram submetidos a um filtro de idioma, reduzindo o número para 3.158 artigos, posteriormente, a seleção por área temática restringiu a amostra para 1.189 artigos. Com a delimitação do ano de publicação, o conjunto de artigos foi diminuído para 86, após uma análise qualitativa, 70 artigos foram excluídos por não atenderem aos critérios estabelecidos, resultando em 16 artigos de alta relevância para a área de estudo. Estes artigos passaram por uma avaliação final de qualidade, onde todos foram considerados qualificados e, portanto, selecionados para compor o quadro conceitual da revisão temática. Neste sentido, a Tabela 1 apresenta a identificação dos artigos, bem como seus objetivos e o biomarcador identificado em cada pesquisa:

**Tabela 1:** Artigos Selecionados para a Revisão Bibliográfica

<b>ANO</b>	<b>AUTORES</b>	<b>TÍTULO</b>	<b>OBJETIVO</b>	<b>BIOMARCADOR</b>
2017	Liandra A. O. Caetano Felipe S. da Silva Cláudia A. B. Silveira	Alzheimer, sintomas e grupos: uma revisão integrativa	Levantar as produções científicas em relação ao Alzheimer, sintomas e intervenções em grupo no período de 2011 a 2016.	Alzheimer Envelhecimento
2017	Catherine Feart Catherine Helmer Bénédicte Merle François R. Herrmann Cédric Annweiler Jean-François Dartigues Cécile Delcourt Cecília Samieri	Associações de concentrações mais baixas de vitamina D com declínio cognitivo e risco a longo prazo de demência e doença de Alzheimer em idosos	Investigar a relação do status de 25(OH)D com o declínio cognitivo e a incidência de demência por todas as causas e DA >12 anos em uma grande amostra populacional de idosos franceses, levando em consideração o Genótipo APOE ε4 e qualidade geral da dieta.	Alzheimer
2017	Marc Edwards Neil P. Robertson	Convulsões na doença de Alzheimer: há mais abaixo da superfície?	Avaliar a importância das convulsões em pacientes com demência e a doença de Alzheimer, identificando como esses eventos afetam os pacientes e como são percebidos pelos familiares.	Alzheimer
2018	Anderson B. da Silva Roberta F. da Silva André M. Jacomini Henrique L. Monteiro Anderson S. Zago	Associação entre a prática insuficiente de exercício físico, caminhada e outras modalidades em idosos saudáveis	Comparar a capacidade funcional e as sessões de saúde de idosos com prática insuficiente de exercício físico (PIEF) e idosos praticantes de diferentes modalidades de exercício físico.	Envelhecimento
2018	Wagner G. Macena Lays O. Hermano	Alterações fisiológicas	Verificar o conjunto de alterações que ocorrem	Envelhecimento

	Tainah C. Costa	decorrentes do envelhecimento	no sistema imunológico humano durante o envelhecimento, conhecendo as alterações hormonais, destacando as principais modificações imunológicas, como também mudanças que podem estar associadas ao desenvolvimento de transtornos psicológicos.	
2018	Christoper R. Beam Cody Kaneshiro Jung Jang Chandra A. Reynolds Nancy Pedersen Margareth Gatz	Diferenças entre mulheres e homens nas taxas de incidência de demência e doença de Alzheimer	Investigar as diferenças de gênero nas taxas de incidência de demência em geral, bem como especificamente da doença de Alzheimer (DA) e da demência não-Alzheimer, utilizando dados do Registro Sueco de Gêmeos de indivíduos com mais de 65 anos.	Alzheimer Envelhecimento
2018	Lauren Broestl Kurthesha Worden Arturo J. Moreno Emily J. Davis Dan Wang Bayardo Garay Tanya Singh Laure Verret Jorge J. Palop Dena B. Dubal	Estágios do ciclo ovariano modulam alterações cognitivas e da rede cerebral relacionadas ao Alzheimer em camundongos fêmeas		Alzheimer Envelhecimento
2019	Antonia D. p Bankoff	Equilíbrio corporal, postura corporal no processo de envelhecimento e medidas de prevenção através do exercício físico: uma revisão	Analisar as transformações biológicas associadas ao envelhecimento, com foco especial nas alterações morfológicas e funcionais do sistema visual.	Envelhecimento
2019	Sabrina C. B. Pinheiro Helenton C. Barrena Aline B. Macedo	Alterações articulares causadas pelo envelhecimento e seus impactos para a autonomia do idoso.	Investigar as principais alterações articulares relacionadas com o envelhecimento e seus impactos na autonomia e funcionalidade do idoso.	Envelhecimento
2019	Marisa M. Braga Fernanda C. Soares André dos S. Costa Andrea C. Deslandes Carla M. Hardman	Efeito do exercício físico nas funções cognitivas em idosos depressivos: revisão sistemática	Sumarizar o efeito do exercício físico nas funções cognitivas em idosos depressivos.	Envelhecimento

2020	Giovana R. S. Menezes Alexciana S. da Silva Leandro C. Silvério Ana Cláudia T. de Medeiros	Impacto da atividade física na qualidade de vida de idosos: uma revisão integrativa	Analisar os impactos da prática de atividade física nos indicadores que determinam a qualidade de vida da terceira idade.	Envelhecimento
2021	Giovanna Villar Melanie A. Canales Jhoana C. Espinosa	Biomarcadores salivares para prognóstico precoce da doença de Alzheimer	Avaliar a viabilidade do uso de biomarcadores salivares, especificamente a expressão de Tau total (t-Tau) e a concentração de beta-amilóide (Ab42), como indicadores prognósticos na doença de Alzheimer.	Alzheimer Biomarcadores
2022	Adalberto Studart-Neto Artur Martins Coutinho	Do fenótipo clínico à proteinopatia: a neuroimagem molecular nas demências neurodegenerativas	Realizar uma revisão não-sistemática sobre o papel da neuroimagem molecular como biomarcador.	Biomarcadores

**Fonte:** Elaborado pelos autores (2023).

Conforme o exposto na Tabela 1, esta pesquisa possibilita a construção de um espectro de pesquisa que abrange desde o uso de biomarcadores salivares para o prognóstico precoce da doença de Alzheimer até revisões sobre o efeito do exercício físico em idosos e a relação entre neuroimagem molecular e demências neurodegenerativas, destacando a diversidade e profundidade dos estudos relacionados ao envelhecimento e suas desordens neurodegenerativas associadas.

O envelhecimento pode ser caracterizado como um acúmulo progressivo de mudanças que ocorrem com o avanço da idade, provocando o aumento da suscetibilidade em adquirir várias doenças. Pode se caracterizar também como um processo universal, que sofre influências ambientais, com variações entre os indivíduos. (SILVA *et al*, 2018).

Atualmente o crescente envelhecimento populacional, tem sido observado até mesmo nos países em desenvolvimento, e fez surgir uma nova demanda de programas e políticas públicas que objetivam atender às necessidades dos indivíduos em processo de envelhecimento. Com isso, a Organização Mundial da Saúde (OMS) adotou na década de 90 o termo “envelhecimento ativo” na busca de fortalecer não apenas o acesso à saúde, mas também aperfeiçoar outros fatores visando melhoria na qualidade de vida da pessoa idosa, essas melhorias observam aspectos como a

prática de atividade física, a obtenção de alimentos saudáveis e a prevenção de situações de violência (MENEZES *et al*, 2020).

Para Macena, Hermano e Costa (2018) o aumento populacional de indivíduos com sessenta anos ou mais vem crescendo substancialmente nas últimas décadas. As alterações fisiológicas causadas devido ao envelhecimento podem afetar o sistema imunológico, o que faz com que a pessoa passe a ser mais suscetível a doenças, esse processo denomina-se imunossenescência. Além do mais, outros sistemas podem ser afetados nesse processo, como sistema endócrino e neurológico.

Bankoff (2019) relata a presença de evidências acerca de que o processo de envelhecimento seja de natureza multifatorial, dependente da programação genética e das alterações que vão ocorrendo em nível celular e molecular, que podem resultar em sua aceleração ou desaceleração. Visto que o processo de envelhecimento é um fenômeno biológico normal na vida de todos os seres vivos, este não deve ser considerado como doença, mesmo com as doenças crônico-degenerativas, estando, paralelamente, associadas a esse processo. Nesse sentido, podemos observar que o sistema nervoso central (SNC) é o sistema biológico que sofre maior comprometimento em decorrência do processo de envelhecimento, uma vez que é o responsável pela vida de relação (sensações, movimentos, funções psíquicas, entre outros) e pela vida vegetativa (funções biológicas internas). Sua perda afeta as funções do equilíbrio corporal, postura e marcha.

Esse processo de envelhecimento é complexo e varia de idoso para idoso, provocando diversas alterações nas capacidades de equilíbrio, mobilidade, fisiologia, articular e psicológica, e isso está associado a fatores genéticos e ambientais em que a população idosa está inserida. As mudanças que ocorrem com o indivíduo durante o envelhecimento, podem causar alterações que atingem níveis antropométricos, musculares, pulmonares, neural, cardiovascular e articular e com isso o indivíduo tem sua autonomia e independência limitadas (PINHEIRO; BARRENA; MACEDO, 2019).

Em diversos países, inclusive no Brasil, houve um aumento muito significativo na população de idosos, essas informações demográficas despertaram alterações dos governos e comunidade em geral, visto que a modificação da pirâmide etária em dada localidade pode contribuir com impactos e consequências como o aumento da incidência de demências, inclusive a DA, que recaem sobre o sistema de saúde pública, sistema previdenciário e dia-a-dia das famílias que atuam nos cuidados de algum familiar de idade já avançada (BRAGA *et al.*, 2019).

A Doença de Alzheimer é uma das doenças mais comuns de demência neurodegenerativas conhecida no mundo, retratada pelo psiquiatra e neuropatologista alemão Alois Alzheimer no ano de 1906, é uma doença onde ocorre a morte celular das células do cérebro, a degeneração dessa célula conhecida como neurônio é irreversível, tendo como consequência a perda da memória, a capacidade física, motora e em casos mais avançados sua capacidade cognitiva que a capacidade que cada pessoa individualmente tem de expressar suas opiniões, ter estímulos e tomar certas decisões (LEMIRE *et al.*, 2017).

Essa patologia pode ser classificada em dois grupos, em menor grau que é o estágio inicial da doença onde não está comprometendo a memória de uma forma considerável. E o outro grupo é o maior grau, onde o paciente se encontra em uma condição mais avançada da doença no estado demencial, perdendo as principais funções como a cognitiva, com isso precisando de cuidados específicos (EDWARDS; ROBERTSON, 2018).

Atualmente, as hipóteses mais prováveis como causa da doença de Alzheimer são a deposição de peptídeo beta amiloide no córtex cerebral e a hiperfosforilação da proteína Tau. Recentemente existem diferentes tipos de biomarcadores que tem como principal função identificar algum tipo de patologia e entender o grau no qual o paciente se encontra em cada doença, na doença de Alzheimer os biomarcadores são fundamentais para obter um diagnóstico exato, além de ser utilizados para o prognóstico da doença, por exemplo em um paciente completamente saudável sem sintomas algum de demência, mas que pode ter uma pré-disposição para a doença de Alzheimer (SILVA *et al.*, 2019).

A DA é uma doença neurodegenerativa irreversível que acomete o sistema nervoso central, é responsável por destruir de maneira progressiva, os neurônios. O portador da doença tem como consequências danos cognitivos e comportamentais. Caracteriza-se como Alzheimer, quadros que apresentam perda de memória, alterações de humor, agressividade, dificuldade para executar atividades diárias, entre outros (CAETANO *et al.*, 2017).

Para o Ministério da Saúde, a DA evolui de maneira lenta e progressiva, até o presente momento não há nenhuma conduta que impeça seu avanço, os pacientes diagnosticados com a doença têm uma sobrevida entre 8 e 10 anos, o quadro pode ser dividido em quatro estágios. Segundo Pinheiro, Barrena e Macedo (2019) o primeiro estágio é caracterizado pelo surgimento dos primeiros sintomas como

perdas de memória recente, instabilidade no pensamento, redução da concentração, onde na grande parte são confundidos com envelhecimento natural ou stress. O segundo estágio é caracterizado além agravamento dos sintomas manifestados no primeiro estágio, também pela presença de dificuldade de coordenação motora e dificuldades de linguagem. É definido como terceiro estágio quando há quadro de demência grave, nessa fase é comum que ocorram perdas severas de memória, onde o paciente já não consiga reconhecer objetos e pessoas familiares, além da redução da capacidade motora, dificuldade de deglutição e incontinência urinária e fecal. O quarto e último estágio também chamado de fase terminal, é caracterizado quando o paciente vive todo o tempo em leito, utiliza frases curtas e perda de fala.

Correia *et al.* (2015) concluíram a hipótese da relação entre a vitamina D em alguns processos celulares, como por exemplo, a diferenciação e proliferação celular. Os autores relatam a existência de receptores de vitamina D em diversas áreas encefálicas que atuam no planejamento, processamento e até mesmo a formação de memórias novas (SILVA *et al.*, 2019).

Feart *et al* (2017) ressaltam que pessoas com hipovitaminose D apresentam declínio cognitivo mais veloz. O mesmo grupo conclui que a hipovitaminose D foi relacionada com riscos maiores de desenvolvimento de DA em quase três vezes em vista do habitual, elucidando que o consumo correto de vitamina D implica no atraso e até mesmo prevenção no surgimento de demência. Silva *et al* (2019), sugerem, através de um estudo de caso em humanos, que pacientes com demência ou até mesmo DA, possuem concentrações menores do complexo ativo da vitamina D.

Lemire *et al* (2017), descreve a relação da vitamina D com medicamentos, como a memantina, por exemplo, utilizados no tratamento de DA que pode surtir efeitos mais prolongados e eficazes quando associada à uma dieta balanceada com a vitamina D.

Várias reações neurotóxicas e fenômenos, como a disfunção mitocondrial que possibilita o aumento do estresse oxidativo, anormalidade na reposta neuroinflamatória, diminuição do suporte nerotrófico, neurogênese, diminuição da neuroplasticidade, hiperfosforilação da TAU, interrupção da homeostase do cálcio e apoptose. Essa série de fenômenos sucedem em um loop de feedback positivo, que implicam na amplificação da neurotoxicidade dessas proteínas, o que resulta na morte neuronal. A proteína TAU é fundamental no citoesqueleto neuronal, visto que possui grande capacidade de interagir com a  $\alpha$ - e  $\beta$ -globulina com o intuito de estabilizar os microtúbulos. É altamente expressa no sistema nervoso periférico e central. Os

microtúbulos são fundamentais nos neurônios pois auxiliam na manutenção da estrutura neuronal, axonal transporte e plasticidade sináptica (BEAM *et al.*, 2018).

As placas senis são constituídas por segmentos da proteína  $\beta$ -amiloide, que é adquirida por meio da proteína TAU, localizada nas membranas adiposas e nos envoltórios das células nervosas. A deposição de substância amiloide no ambiente extracelular são, além da degeneração neurofibrilar que decorre através da agregação da proteína TAU- os principais constituintes das placas senis. Geralmente, o acúmulo dessas placas é resultado da fase inicial da DA, em contrapartida, os emaranhados neurofibrilares bem como a perda neuronal e sináptica, são oriundas do avanço da doença (BRAGA *et al.*, 2019).

Broestl *et al.* (2018), embora as proteínas  $\beta$ -amilóide sejam produzidas no cérebro em pequenas quantidades para manutenção dos neurônios viáveis e ativada quando acumuladas nas placas senis contribuem gradativamente para avanço da doença. Os quadros de DA decorrem devido à grande produção dessas proteínas que passam a se aglomerar como oligômeros, que influenciam nas alterações sinápticas, contribuindo para a perda funcional dos neurônios, dando início ao surgimento dos sintomas.

Evidências nos processos fisiopatológicos foram encontradas em pacientes não assintomáticos com diagnósticos conclusivo de DA foram identificadas por meio de estudos que constataram biomarcadores  $\beta$ -amilóide e a proteína Tau, observados por meio da redução da concentração no líquido cefalorraquidiano (LCR) e até mesmo deposição de  $\beta$ -amilóide nos tecidos encefálicos relacionados com neuroimagem molecular captadas por meio de tomografia computadorizada, onde pode identificar até 10 anos que antecedem a manifestação dos sintomas, tornando-se um fator fundamental para início breve do tratamento (EDWARDS; ROBERTSON, 2018). A probabilidade de diagnóstico conclusivo aumenta conforme as alterações dos marcadores amiloides, embora seu uso ainda seja limitado por conta da ausência de padronização nos laboratórios para linha de pesquisa. No LCR, as proteínas  $\beta$ -amilóide, Tau Total e Tau fosforilada são analisadas de forma quantitativas, podendo observar a redução de  $\beta$ -amilóide, essa, fundamental nas placas neuríticas, elevação de Tau total e Tau fosforilada, decorrente da degeneração neuronal. É de suma importância que esses resultados sejam analisados em conjunto, visto que perfis de resultados como esse, permitem diagnóstico diferenciado ante a DA e demais demências (SILVA *et al.*, 2018).

Uma infinidade de biomarcadores foi desenvolvida para rastrear a progressão da DA, como biomarcadores para o peptídeo beta 1-42 ( $A\beta$  1-42) e proteínas tau que indicam a presença das características patológicas da DA: a difundida presença de placas e agregados, formados principalmente pelo peptídeo  $A\beta$ , na porção extracelular do tecido cerebral. Um aspecto muito importante é que os biomarcadores em conjunto apresentam mais chances de identificação da doença, do que um único biomarcador, como por exemplo Tomografia, Ressonância e exames de sangue que são diferentes tipos, mas que auxiliam para um único objetivo (FALCO *et al.* 2016).

Villar, Canales e Espinosa (2021) discutem a relevância emergente dos biomarcadores salivares no contexto do prognóstico da doença de Alzheimer (DA), destacando estudos que observaram diferenças significativas na expressão de Tau total (t-Tau) e na concentração de beta-amilóide (Ab42) entre pacientes com e sem a doença. Ainda que a pesquisa sugira uma aplicabilidade desses biomarcadores, os autores apontam para a necessidade de uma maior precisão metodológica, incluindo a clareza na definição da população de estudo e na apresentação dos dados estatísticos (Villar, Canales; Espinosa, 2021). Eles enfatizam a importância de um design de estudo robusto que avalie a eficácia dos biomarcadores salivares no prognóstico da DA, assim como a inclusão de um espectro etário mais amplo para abarcar a variabilidade da condição em diferentes idades. A abordagem não invasiva e o baixo custo dos biomarcadores salivares são destacados como vantagens significativas, tornando-os candidatos promissores para a detecção precoce e manejo da DA, alinhados com a necessidade de intervenções cada vez mais precisas e acessíveis no campo da neurologia (Villar, Canales; Espinosa, 2021).

Studart-Neto e Coutinho (2022) contribuem para este entendimento abordam a complexidade das demências neurodegenerativas, as quais são marcadas pela acumulação anormal de proteínas mal dobradas, destacando a necessidade de avançar além dos critérios diagnósticos fenotípicos clínicos. Eles ressaltam o avanço significativo que os biomarcadores representam na detecção *in vivo* dos processos fisiopatológicos subjacentes.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Este artigo científico evidenciou a complexidade e os desafios inerentes ao diagnóstico e tratamento da doença de Alzheimer (DA), uma patologia

neurodegenerativa que se intensifica com o envelhecimento populacional e impõe significativa pressão aos sistemas de saúde e previdência social. A revisão bibliográfica realizada abrangeu a fisiopatologia da DA, o emprego de biomarcadores para seu diagnóstico e as possíveis estratégias terapêuticas, apontando para a necessidade de uma abordagem multidisciplinar e atualizada que considere tanto a diversidade clínica quanto as peculiaridades bioquímicas da doença.

A análise dos estudos selecionados reflete um progresso significativo no entendimento da DA, especialmente no que tange à viabilidade dos biomarcadores salivares e à neuroimagem molecular como ferramentas para um diagnóstico mais preciso e precoce. As discrepâncias metodológicas e as necessidades de padronização, particularmente na quantificação dos biomarcadores, reforçam a importância da continuidade das pesquisas e do desenvolvimento de métodos diagnósticos confiáveis.

A crescente compreensão dos mecanismos patogênicos da DA, juntamente com o reconhecimento de que a patologia pode iniciar-se décadas antes da manifestação clínica, sublinha a urgência em identificar indivíduos em risco e em desenvolver terapias modificadoras que possam intervir eficazmente. A importância de tal abordagem é corroborada pelo crescente número de indivíduos que vivenciam as consequências desta condição, não apenas nos centros urbanos de alto nível socioeconômico, mas em todas as esferas sociais e geográficas.

## REFERÊNCIAS

BANKOFF, A. D. P. Equilíbrio corporal, postura corporal no processo de envelhecimento e medidas de prevenção através do exercício físico: uma revisão. **Revista Saúde e Meio Ambiente – RESMA**, Três Lagoas, v. 9, n.2, pp. 17-33, agosto Dezembro. 2019. ISSN: 2447-8822.

BEAM, C.R.; KANESHIRO, C.; JANG, J.Y.; REYNOLDS, C.A.; PEDERSEN, N.L.; GATZ, M. Differences between women and men in incidence rates of dementia and Alzheimer's disease. **J. Alzheimer's Dis** 64, 1077–1083, 2018.

BRAGA, M. M.; SOARES, F. C.; COSTA, A. S.; DESLANDES, A. C.; HARDMAN, C. M. Efeito do exercício físico nas funções cognitivas em idosos depressivos: revisão sistemática. **ConScientiae Saúde**, vol. 18, núm. 1, janeiro-março, pp. 141-148, 2019

BROESTL L, WORDEN K, MORENO AJ, DAVIS EJ, WANG D, GARAY B, SINGH T, VERRET L, PALOP JJ, DUBAL DB. Ovarian Cycle Stages Modulate Alzheimer-

Related Cognitive and Brain Network Alterations in Female Mice. **eNeuro**. 2018 Dec 14; 5(6), .2018.

BRUDERER-HOFSTETTER M, RAUSCH-OSTHOFF A-K, MEICHTRY A, MÜNZER T, NIEDERMANN K. Effective multicomponent interventions in comparison to active control and no interventions on physical capacity, cognitive function, and instrumental activities of daily living in elderly people with and without mild impaired cognition—a systematic review and network meta-analysis. **Ageing Res Rev.**; 45:1–14, 2018.

BURLÁ, Claudia *et al.* Panorama prospectivo das demências no Brasil: um enfoque demográfico. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 18, p. 2949-2956, 2013.

CAETANO LAO, SILVA FS, SILVEIRA CAB. **Alzheimer, sintomas e grupos: uma revisão integrativa**. Vínculo vol.14 no.2 São Paulo 2017

CASELLI RJ, BEACH TG, KNOPMAN DS, GRAFF-RADFORD NR. Alzheimer disease: scientific breakthroughs and translational challenges. **Mayo Clin Proc.**; 92:978–94, 2017.

CORREIA A, FJ, SANTOS A, GRAÇA P. **Nutrição e Doença de Alzheimer**. 2015. Disponível em: <[https://alimentacaosaudavel.dgs.pt/activeapp/wp-content/files\\_mf/1444910422Nutri%  
c3%a7%  
c3%a3oeDoen%  
c3%a7adeAlzheimer.pdf](https://alimentacaosaudavel.dgs.pt/activeapp/wp-content/files_mf/1444910422Nutri%c3%a7%c3%a3oeDoen%c3%a7adeAlzheimer.pdf)> Acesso em 3 de nov 2023.

EDWARDS M; ROBERTSON NP. Seizures in Alzheimer's disease: is there more beneath the surface? **J Neurol** 265:226–228, 2018.

FALCO, A.D.; CUKIERMAN, D.S.; HAUSER-DAVIS, R.A.; REY, N.A. Doença de alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. **Química Nova**, v. 39, n. 1, p. 63–80, jan. 2016.

FEART C, HELMER C, MERLE B, HERMANN FR, ANNWEILER C. DARTINGUES JF, DELCOURT C, SAMIERI C. Associations of lower vitamin D concentrations with cognitive decline and long-term risk of dementia and Alzheimer's disease in older adults. **Alzheimers Dement**; 13(11):1207-1216. 2017

LEMIRE P, BRAINGIER A.; BEAUDENON M, DUVAL GT, ANNWEILER C. Cognitive changes under memantine according to vitamin D status in Alzheimer patients: An exposed/unexposed cohort pilot study. **J. Steroid Biochem. Mol. Biol.**; 2017.

MACENA, W. G.; HERMANO, L. O.; COSTA, T. C. Alterações fisiológicas decorrentes do envelhecimento. **Revista Mosaicum** 27, jan. /jun. 2018 - ISSN 1980-4180.

MENEZES, G. R. S.; SILVA, A. S.; SILVÉRIO, L. C.; MEDEIROS, A. C. T. Impacto da atividade física na qualidade de vida de idosos: uma revisão integrativa. **Braz. J. Hea. Rev.**, Curitiba, v. 3, n. 2, p.2490 -2498 mar. /Apr. 2020.

MIRANDA, G. M. D.; MENDES, A. C. G.; SILVA, A. L. A. Population aging in Brazil: current and future social challenges and consequences. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, Rio de Janeiro, v. 19, n. 3, p. 507-519, 2016

MOREIRA, L. B.; NAMEN, A. A. Sistema preditivo para a doença de Alzheimer na triagem clínica. **Journal of Health Informatics**, Brasil, v. 8, n. 3, 2016.

OSSENKOPPELE, R.; SCHONHAUT, D.R.; BAKER, S.L.; O'NEIL, J.P.; JANABI, M.; GHOSH, P.M., *et al.* Tau, amyloid, and hypometabolism in a patient with posterior cortical atrophy. **Ann Neurol**, 77: 338 – 42, 2015.

PINHEIRO, S. C. B.; BARRENA, H. C.; MACEDO, A. B. Alterações articulares causadas pelo envelhecimento e seus impactos para a autonomia do idoso. **Arquivos do MUDI**, v 23, n 3, p. 35-45, 2019.

RIZZUTO, D.; FELDMAN, A.L.; KARLSSON, I.K.; DAHL ASLAN, A.K.; GATZ, M.; PEDERSEN, N.L. Detection of dementia cases in two Swedish health registers: A validation study. **J. Alzheimer's Dis**, 61, 1301–1310, 2018.

SANTOS, C. S.; BESSA, T. A.; XAVIER, A. J. Fatores associados à demência em idosos. **Ciência e Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 2, p. 603-611, 2020.

SILVA LMFL, FREITAS MJQ. **Hipovitaminose D e possível correlação com o Alzheimer**. Centro de Pós-Graduação Oswaldo Cruz. 2019.

SILVA, A. B.; SILVA, R. F.; JACOMINI, A. M.; MONTEIRO, H. L.; ZAGO, A. S. Associação entre a prática insuficiente de exercício físico, caminhada e outras modalidades em idosos saudáveis. **J. Phys. Educ.** v. 29, e2956, 2018.

STUDART-NETO, Adalberto; COUTINHO, Artur Martins. Do fenótipo clínico à proteinopatia: a neuroimagem molecular nas demências neurodegenerativas. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 80, p. 24-35, 2022.

VILLAR, Giovanna; CANALES, Mélanie A; ESPINOZA, Jhoanna C. Biomarcadores salivares para prognóstico precoce da doença de Alzheimer. **Internacional J. Morfol., Temuco**, v. 4, pág. 1234, agosto de 2021.