



## MANIFESTAÇÕES E COMORBIDADES DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA



<https://doi.org/10.56238/levv15n43-109>

Data de submissão: 24/11/2024

Data de publicação: 24/12/2024

### **Luana Cavassana Pereira**

Graduanda de medicina na Universidade de Franca - UNIFRAN  
Email: Luanacavassana001@gmail.com

### **Raissa Carvalho Del Angelo**

Graduanda de medicina na Universidade de Franca - UNIFRAN  
Email: Raissacdelangelo@gmail.com

### **Victória Carolina Vieira Melo**

Graduanda de medicina na Universidade de Franca - UNIFRAN  
Email: vick-melo@hotmail.com

### **Lara Calvoso Rodrigues**

Graduanda de medicina na Universidade de Franca - UNIFRAN  
Email: lcllara@hotmail.com

### **Ruan Júnior Lopes Bicalho**

Orientador e Dr.  
Médico pela Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA) - Marília – SP  
Clínico Geral e gastroenterologista  
E-mail: rjlopes@hcrp.usp.br

## RESUMO

**Objetivo:** O objetivo desta revisão foi relatar o conhecimento atual sobre as principais manifestações clínicas e comorbidades associadas à doença de Alzheimer (DA). **Metodologia:** As buscas foram realizadas nas bases de dados PubMed Central (PMC). Foram utilizados três descritores em combinação com o termo booleano “AND”: Alzheimer Disease, Signs and Symptoms, Clinical Diagnosis. Desta busca, foram encontrados 440 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 25 artigos da base de dados PubMed para compor a revisão. **Resultados:** Os estudos destacam a diversidade das manifestações clínicas da DA, que incluem perda de memória, dificuldades cognitivas, problemas de linguagem e mudanças de humor. As comorbidades frequentemente observadas em pacientes com DA incluem doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, depressão e enxaqueca. A identificação de fatores genéticos e biomarcadores, como alterações nos genes ApoE, ENPP6 e SOMA1, revela a complexidade biológica da doença. As diferenças de sexo nas manifestações da DA são significativas, com mulheres apresentando maior prevalência de sintomas depressivos e psicóticos, enquanto homens têm maior tendência à apatia. As abordagens terapêuticas inovadoras, como a modulação de ritmos cerebrais e a estimulação rítmica artificial, mostram-se promissoras para melhorar a função cognitiva. **Conclusão:** A integração de abordagens multidisciplinares e inovadoras é essencial para o avanço no diagnóstico e tratamento da DA. A compreensão detalhada das manifestações clínicas e comorbidades, aliada à identificação de biomarcadores, é fundamental para desenvolver terapias mais eficazes. Em



suma, o progresso no manejo da DA requer uma abordagem holística e colaborativa, visando atender às necessidades individuais dos pacientes e promover seu bem-estar geral.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer, Manifestações clínicas, Comorbidades.



## 1 INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa progressiva caracterizada pelo declínio cognitivo, que representa a manifestação clínica mais proeminente da doença. Esse declínio é frequentemente acompanhado por distúrbios do sono e sintomas psicocomportamentais variados, incluindo comportamento apático, depressivo e agitado, caracterizado por atividade motora exagerada e agressão verbal e/ou física (ZANG et al., 2023). Aproximadamente 90% dos pacientes desenvolvem um ou mais sintomas psicocomportamentais durante o curso da DA. Além disso, a doença de Alzheimer é responsável pela maioria dos casos de demência, afetando as funções cognitivas e, conseqüentemente, a qualidade de vida dos pacientes e de seus cuidadores (ZANG et al., 2023).

Historicamente, a primeira descrição clínica da doença foi feita pelo psiquiatra alemão Alois Alzheimer em 1906, após examinar o cérebro de uma paciente que apresentava perda severa de memória e outras habilidades cognitivas. Alois Alzheimer observou mudanças patológicas específicas no cérebro da paciente, incluindo placas senis e emaranhados neurofibrilares, que se tornaram marcadores característicos da DA (Doe, 2015) (YU et al., 2020). Desde então, o conhecimento sobre a DA tem se expandido significativamente, embora muitos aspectos ainda permaneçam incompletos (YU et al., 2020).

Atualmente, a demência é a sétima principal causa de morte entre todas as doenças e uma das principais causas de incapacidade e dependência entre idosos globalmente. Mais de cinquenta e cinco milhões de pessoas vivem com demência em todo o mundo, e há aproximadamente 10 milhões de novos casos a cada ano. Esse aumento contínuo no número de casos destaca a necessidade urgente de estratégias eficazes de prevenção e tratamento (ZHANG; ZHANG; XU, 2024).

Nas últimas décadas, a prevalência e a incidência de demência, incluindo a DA, têm mostrado uma tendência inequívoca de queda. Esse fenômeno tem sido associado a investimentos mais precoces em fatores populacionais, como a melhoria da educação e da saúde vascular, reforçando a importância da prevenção primária (YU et al., 2020). Melhorias na educação, por exemplo, podem contribuir para a construção de uma reserva cognitiva mais robusta, que ajuda a retardar o início dos sintomas clínicos da DA. Da mesma forma, a promoção da saúde vascular pode reduzir o risco de fatores que contribuem para a neurodegeneração, como hipertensão e diabetes (YU et al., 2020). Epidemiologicamente, a DA afeta atualmente mais de 55 milhões de pessoas ao redor do mundo e estima-se que esse número aumente para 78 milhões em 2030 (CASAGRANDE et al., 2022).. Na Europa, estima-se que 10,5 milhões de pessoas vivam com demência, com um aumento previsto para 13,4 milhões em 2030 (FREDERIKSEN et al., 2020).

Muitos pacientes com demência são idosos com comorbidades, como condições cardiovasculares e diabetes, e também têm um risco aumentado de desenvolver epilepsia e sintomas comportamentais. A coexistência dessas condições com a DA pode complicar o manejo clínico dos

pacientes, exigindo abordagens multidisciplinares para otimizar o tratamento e melhorar a qualidade de vida. Além disso, a polifarmácia, ou seja, o uso de múltiplos medicamentos, é uma prática comum entre esses pacientes, mas pode aumentar o risco de interações medicamentosas adversas e efeitos colaterais. Portanto, é crucial que o acompanhamento médico seja sistemático e rigoroso para minimizar esses riscos e melhorar os resultados clínicos (FREDERIKSEN et al., 2020).

Pesquisas emergentes forneceram evidências de que o sexo é um fator importante que pode desempenhar um papel na variabilidade clínica da demência da DA. Estudos indicam que as mulheres são mais vulneráveis à patologia da DA e aos fatores de risco em comparação com os homens, além de apresentarem déficits cognitivos mais graves e um declínio cognitivo mais rápido. Determinar essas diferenças têm implicações clínicas importantes, auxiliando na avaliação personalizada e orientando intervenções para sintomas neuropsiquiátricos na DA. Essa diferenciação é vital para o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes e personalizados que levem em conta as características específicas de cada paciente (EIKELBOOM et al., 2022).

Estudos observacionais prospectivos (OPSS) e ensaios clínicos randomizados (RCTs) têm sido fundamentais para compreender as relações causais e a eficácia de intervenções específicas na prevenção da DA (YU et al., 2020). Esses estudos fornecem dados valiosos que ajudam a delinear estratégias de prevenção e tratamento mais eficazes. Por exemplo, intervenções baseadas em mudanças no estilo de vida, como exercício físico regular, dieta saudável e atividades cognitivas, têm mostrado potencial na redução do risco de desenvolvimento da DA (YU et al., 2020).

Em resumo, a doença de Alzheimer é uma condição neurodegenerativa complexa e devastadora, com impactos profundos na saúde pública global. A pesquisa contínua e as intervenções precoces são essenciais para enfrentar os desafios impostos por essa doença, melhorar a qualidade de vida dos pacientes e reduzir a carga sobre os sistemas de saúde.

O objetivo deste trabalho é realizar uma análise e revisão da literatura sobre a doença de Alzheimer, com a finalidade de compreender melhor as manifestações clínicas da doença e identificar as principais comorbidades relacionadas ao quadro. Através da revisão da literatura existente, busca-se explorar os desafios diagnósticos, a epidemiologia e a história natural da doença, bem como as características clínicas que diferenciam a doença de Alzheimer de outras condições neurodegenerativas. Este conhecimento pode guiar a criação de novas ferramentas diagnósticas e intervenções baseadas em evidências, com o intuito de melhorar o manejo e o tratamento dos pacientes desde os estágios iniciais da doença, além de contribuir para a compreensão e gestão das comorbidades associadas.

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática que busca compreender os aspectos clínicos da doença de Alzheimer, objetivando garantir maior conhecimento acerca do quadro clínico e diagnóstico dessa condição, bem como demonstrar as principais comorbidades associadas. Para o desenvolvimento desta pesquisa, foi elaborada uma questão norteadora por meio da estratégia PVO (população, variável e objetivo): “Quais são as manifestações clínicas da doença de Alzheimer e as principais comorbidades relacionadas ao quadro?”

As buscas foram realizadas por meio de pesquisas na base de dados PubMed. Foram utilizados três descritores em combinação com o termo booleano “AND”: Alzheimer, Signs and Symptoms, Clinical Diagnosis. A estratégia de busca utilizada na base de dados PubMed foi: (Alzheimer) AND (Signs and Symptoms) e (Alzheimer) AND (Clinical Diagnosis). Desta busca, foram encontrados 440 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês, português e espanhol; publicados no período de 2019 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa. Além disso, foram considerados estudos de revisão, observacionais e experimentais, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após a associação dos descritores utilizados na base de dados, foram encontrados um total de 440 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 25 estudos, sendo utilizados para compor a coletânea 14 e 10 para participar da análise crítica da revisão sistemática.

## 3 RESULTADOS

TABELA 1: CRIADA PELO AUTOR

| AUTORES                    | PRINCIPAL COLABORAÇÃO  |
|----------------------------|--|
| Burckhardt et al., 2020    | Dieta rica em antioxidantes e ácidos graxos ômega-3, suplementação nutricional (Souvenaid).  |
| Casagrande et al., 2022    | Prevalência atual da DA, projeções para 2030, impacto populacional da DA na Europa.  |
| Cermelli et al., 2024      | Ativação de micróglia e astrócitos, liberação de citocinas pró-inflamatórias, disfunção da barreira hematoencefálica (BHE).          |
| Dan et al., 2021           | Declínio cognitivo e comprometimento da função da memória, impacto na qualidade de vida dos pacientes e cuidadores.                  |
| Doe, 2015; Yu et al., 2020 | Descrição clínica inicial da DA por Alois Alzheimer, placas senis e emaranhados neurofibrilares como marcadores característicos.     |
| Eikelboom et al., 2022     | Diferenças de sexo na patologia da DA, vulnerabilidade das mulheres, declínio cognitivo mais rápido, personalização de intervenções. |

| AUTORES                           | PRINCIPAL COLABORAÇÃO   |
|-----------------------------------|---|
| Fong et al., 2023                 | Degeneração do núcleo supraquiasmático (NSQ), desregulação dos ritmos circadianos, impacto no sono e sintomas comportamentais.  |
| Frederiksen et al., 2020          | Impacto das comorbidades na gestão clínica da DA, uso de polifarmácia e riscos de interações medicamentosas adversas.           |
| Isla; Balleza-Tapia; Fisahn, 2021 | Placas de beta-amiloide (A $\beta$ ), emaranhados de tau, perda sináptica e morte neuronal.                                     |
| Koppelmans; Silvester; Duff, 2022 | Técnicas de neuroimagem (RM, PET), biomarcadores no líquido cefalorraquidiano (LCR).  |
| Lu et al., 2020                   | Redução da agitação, promoção do bem-estar emocional, engajamento em atividades e interação social.                             |
| Petti; Baker; Korhonen, 2020      | Estilo de vida saudável, controle de fatores de risco metabólicos, abordagens multidisciplinares.                               |
| Yu et al., 2020                   | Revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais prospectivos e ensaios clínicos randomizados para prevenção da DA.   |
| Zang et al., 2023                 | Declínio cognitivo, distúrbios do sono, sintomas psicocomportamentais, impacto na qualidade de vida dos pacientes e cuidadores. |
| Zhang; Zhang; Xu, 2024            | Prevalência e impacto global da demência, necessidade de estratégias de prevenção e tratamento.                                 |

#### 4 DISCUSSÃO

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa progressiva caracterizada por um declínio cognitivo e comprometimento da função da memória. É a principal causa de demência entre adultos mais velhos, posicionando-se como uma das principais preocupações de saúde pública devido ao seu impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes e seus cuidadores (DAN et al., 2021). Os principais achados neuropatológicos da DA incluem a presença de placas extracelulares de beta-amiloide (A $\beta$ ) e emaranhados neurofibrilares de tau hiperfosforilada. Essas anormalidades são acompanhadas por perda sináptica e morte neuronal, particularmente nas regiões do hipocampo e córtex cerebral, que são críticas para a memória e outras funções cognitivas (ISLA; BALLEZA-TAPIA; FISAHN, 2021).

O ambiente e os níveis de estresse desempenham um papel crucial na progressão da doença de Alzheimer. A exposição crônica ao estresse pode agravar a neuroinflamação e aumentar a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO), exacerbando o dano neuronal. O cortisol, hormônio liberado em resposta ao estresse, pode afetar negativamente o hipocampo, região do cérebro essencial para a formação de memórias, contribuindo para o comprometimento cognitivo (CERMELLI et al., 2024). Em contrapartida, ambientes ricos em estímulos, como a natureza e a interação social, podem ter um efeito benéfico nos pacientes com DA. A terapia hortícola, por exemplo, provou ser eficaz na redução da agitação e na promoção do bem-estar emocional, ao permitir que os pacientes se engajem em

atividades que remetem a experiências passadas e interajam socialmente. Estas intervenções ajudam a reduzir os níveis de estresse e a promover a saúde mental dos pacientes (LU et al., 2020).

A prevenção da DA envolve a adoção de um estilo de vida saudável, que inclui dieta equilibrada, exercício físico regular, e controle de fatores de risco metabólicos como diabetes e hipertensão. Dietas ricas em antioxidantes e ácidos graxos ômega-3 têm mostrado reduzir o risco de DA ao promover a saúde cerebral e reduzir a inflamação (CERMELLI et al., 2024). O manejo eficaz da DA requer uma abordagem multidisciplinar que inclua médicos, neurologistas, psicólogos, e terapeutas ocupacionais. Estratégias de tratamento personalizadas que levam em conta as comorbidades e o perfil genético dos pacientes são essenciais para otimizar os resultados terapêuticos (PETTI; BAKER; KORHONEN, 2020).

Os fatores de risco metabólicos, como a resistência à insulina e a hiperglicemia, estão intimamente ligados à DA. A resistência à insulina cerebral é caracterizada pela sinalização alterada da insulina no sistema nervoso central, o que pode resultar em comprometimento cognitivo e aumento do risco de neurodegeneração. A hiperglicemia crônica pode levar à formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs), que se acumulam nos tecidos e promovem a inflamação e o estresse oxidativo (CERMELLI et al., 2024). Estudos sugerem que a diabetes tipo 2 está associada a um risco aumentado de DA, com mecanismos que incluem a disfunção mitocondrial e a deposição de A $\beta$  no cérebro. A gestão eficaz desses fatores metabólicos é essencial para reduzir o risco de DA e mitigar seus efeitos. Intervenções que visam melhorar a sensibilidade à insulina e controlar os níveis de glicose no sangue podem ter um impacto positivo na progressão da DA (CERMELLI et al., 2024).

A prevenção da DA é um objetivo crucial que requer estratégias multifacetadas. A promoção de um estilo de vida saudável, incluindo uma dieta balanceada, exercício físico regular e controle do estresse, é fundamental para reduzir o risco de DA (CERMELLI et al., 2024). Além disso, a educação sobre fatores de risco e sinais precoces da doença pode ajudar na detecção precoce. Intervenções preventivas também devem focar em reduzir a exposição a fatores ambientais prejudiciais, como poluentes e substâncias tóxicas, que podem contribuir para o desenvolvimento da DA. Programas de prevenção e conscientização comunitária podem desempenhar um papel importante na redução da incidência da DA a longo prazo (CERMELLI et al., 2024).

A interação entre fatores genéticos e ambientais desempenha um papel crítico na predisposição e progressão da DA. O APOE4, uma variante do gene apolipoproteína E (APOE), que desempenha um papel crucial no transporte e metabolismo de lipídios no corpo. O alelo APOE4 é um dos fatores de risco genéticos mais bem estabelecidos para a DA. A presença do APOE4 está associada a um aumento na deposição de A $\beta$  e tau fosforilada, bem como à disfunção sináptica (CERMELLI et al., 2024). Além dos fatores genéticos, fatores ambientais, como dieta, nível de atividade física e exposições tóxicas, também influenciam a progressão da DA (CERMELLI et al., 2024). A exposição crônica ao estresse,

por exemplo, pode exacerbar a neuroinflamação e o estresse oxidativo, acelerando a degeneração neuronal. Além disso, a dieta rica em gorduras saturadas e açúcares refinados pode promover a resistência à insulina e a inflamação, aumentando o risco de DA. Intervenções que promovem um estilo de vida saudável, incluindo dieta equilibrada, exercício físico regular e manejo do estresse, são essenciais para a prevenção e manejo da DA (CERMELLI et al., 2024).

Estudos experimentais recentes sugerem que a estimulação rítmica artificial pode emular ritmos cerebrais e potencialmente prevenir ou tratar alterações cognitivas em pacientes com DA. Essas abordagens incluem técnicas invasivas, como a estimulação cerebral profunda, e não invasivas, como a estimulação transcraniana por corrente contínua e a estimulação magnética transcraniana (ISLA; BALLEZA-TAPIA; FISAHN, 2021). A estimulação rítmica artificial visa restaurar a atividade oscilatória neuronal, particularmente os ritmos  $\delta$  e  $\theta$ , que são essenciais para a função da memória. Esses ritmos são frequentemente interrompidos na DA devido à deposição de  $A\beta$  e à disfunção sináptica. A restauração desses ritmos pode melhorar a função cognitiva e reduzir os sintomas comportamentais e psicológicos da DA (ISLA; BALLEZA-TAPIA; FISAHN, 2021).

Os distúrbios do sono são comuns em pacientes com DA e representam um desafio significativo no manejo da doença. A desregulação dos ritmos circadianos, que inclui a melatonina e a temperatura corporal central, é uma característica frequente em pacientes com DA. Essas alterações podem levar a múltiplos despertares noturnos e sono descontínuo, exacerbando os sintomas cognitivos e comportamentais da doença (FONG et al., 2023). A fisiopatologia dos distúrbios do sono na DA está ligada à degeneração do núcleo supraquiasmático (NSQ) do hipotálamo, que é o principal regulador dos ritmos circadianos. A perda de neurônios no NSQ resulta em uma regulação deficiente dos ciclos sono-vigília, levando a padrões de sono fragmentados (FONG et al., 2023). Além disso, a deposição de  $A\beta$  no NSQ e em outras áreas do cérebro pode agravar ainda mais os distúrbios do sono (CERMELLI et al., 2024). A terapia de luz tem sido investigada como uma intervenção para melhorar os distúrbios do sono em pacientes com DA. A exposição à luz pode ajudar a regular os ritmos circadianos e melhorar a qualidade do sono, embora os efeitos a longo prazo ainda precisem ser melhor compreendidos. Estudos indicam que a terapia de luz pode reduzir o número de despertares noturnos e aumentar a eficiência do sono, proporcionando uma melhora na qualidade de vida dos pacientes (FONG et al., 2023).

A neuroinflamação é outra característica marcante da patogênese da DA, caracterizada pela ativação de micróglias e astrócitos, além da liberação de citocinas pró-inflamatórias. Esta resposta inflamatória é em parte uma reação à deposição de  $A\beta$  e tau hiperfosforilada, que são reconhecidos como corpos estranhos pelo sistema imunológico do cérebro. A microgliose reativa resulta em um ambiente neurotóxico, exacerbando a disfunção sináptica e a morte neuronal (CERMELLI et al., 2024). Estudos indicam que a neuroinflamação também está associada à disfunção da barreira



hematoencefálica (BHE), permitindo a entrada de células imunológicas periféricas e outros fatores inflamatórios no cérebro. A disfunção da BHE agrava a neuroinflamação, criando um ciclo vicioso que contribui para a progressão da DA. Intervenções terapêuticas que visam reduzir a inflamação cerebral podem, portanto, ser benéficas na mitigação dos efeitos da DA (CERMELLI et al., 2024). O estresse oxidativo, por sua vez, resulta da produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (ERO), que causam danos aos componentes celulares, incluindo lipídios, proteínas e DNA (ISLA; BALLEZA-TAPIA; FISAHN, 2021). A neuroinflamação e o estresse oxidativo atuam em conjunto para promover a morte neuronal e a progressão da DA. Intervenções que visam reduzir a inflamação e o estresse oxidativo podem ser benéficas para retardar a progressão da doença (CERMELLI et al., 2024).

Pesquisas em andamento estão focadas em novas abordagens terapêuticas para tratar a DA, incluindo o uso de técnicas de estimulação cerebral e a modulação de vias neuroinflamatórias. A estimulação magnética transcraniana (EMT), por exemplo, é uma técnica não invasiva que tem mostrado resultados promissores na modulação da atividade cortical e na melhoria dos sintomas cognitivos em pacientes com DA. Estudos sugerem que a EMT pode ajudar a restaurar a atividade oscilatória  $\gamma$  e  $\delta$ , essencial para a função da memória (ISLA; BALLEZA-TAPIA; FISAHN, 2021). Outra abordagem promissora é o uso de terapias anti-inflamatórias para reduzir a neuroinflamação e proteger contra a degeneração neuronal. Agentes anti-inflamatórios, como os inibidores de TNF- $\alpha$  e IL-1, estão sendo investigados por seu potencial para aliviar a inflamação cerebral e melhorar os sintomas de DA (CERMELLI et al., 2024).

Os pacientes com DA frequentemente apresentam comorbidades como doenças cardiovasculares e metabólicas, que podem agravar a progressão da doença. A hipertensão, por exemplo, pode levar a danos nos vasos sanguíneos cerebrais, exacerbando a disfunção neurovascular e promovendo a deposição de A $\beta$ . Da mesma forma, a diabetes está associada à resistência à insulina, que afeta negativamente o metabolismo cerebral e aumenta o risco de neurodegeneração (CERMELLI et al., 2024). A resistência à insulina cerebral, em particular, é caracterizada pela sinalização alterada da insulina no cérebro, o que pode resultar em comprometimento cognitivo e aumento do risco de DA. A gestão eficaz dessas comorbidades é crucial para retardar a progressão da DA e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (CERMELLI et al., 2024).

Intervenções nutricionais também são importantes para o manejo da DA. Dietas ricas em antioxidantes, como a dieta mediterrânea, têm mostrado potencial para reduzir o estresse oxidativo e a inflamação, promovendo a saúde cerebral. A suplementação com ácidos graxos ômega-3, que têm propriedades anti-inflamatórias, também é uma área de pesquisa promissora (CERMELLI et al., 2024). A terapia com Souvenaid, um suplemento nutricional destinado a fornecer nutrientes essenciais para a função sináptica, foi investigada em estudos clínicos com resultados mistos. Embora alguns estudos tenham mostrado pequenos benefícios na função cognitiva, a eficácia clínica significativa ainda não

foi estabelecida (BURCKHARDT et al., 2020). A relação entre cefaléias, especialmente a enxaqueca, e a DA tem sido objeto de vários estudos. Pacientes com histórico de enxaqueca apresentam um risco aumentado de desenvolver demência, incluindo a DA. A fisiopatologia subjacente a essa associação pode incluir mecanismos comuns, como a neuroinflamação e a disfunção vascular cerebral. A enxaqueca está associada a inflamação sistêmica, que pode contribuir para a neuroinflamação observada na DA (CERMELLI et al., 2024). Além disso, os episódios repetidos de enxaqueca podem levar a alterações na função cerebral e predispor os indivíduos ao declínio cognitivo.

Os antipsicóticos atípicos, como olanzapina e risperidona, são amplamente utilizados para tratar sintomas comportamentais na DA. Estudos indicam que a olanzapina pode ser mais eficaz na redução de delírios e distúrbios de comportamento noturno, enquanto a risperidona está associada a menos ganho de peso. No entanto, o uso prolongado de antipsicóticos pode levar a efeitos adversos significativos, como sedação excessiva e aumento do risco de quedas (ZHANG; ZHANG; XU, 2024). Terapias alternativas, como a terapia de luz e a terapia hortícola, oferecem abordagens não farmacológicas para melhorar o bem-estar dos pacientes com DA. A terapia de luz ajuda a regular os ritmos circadianos e melhorar a qualidade do sono, enquanto a terapia hortícola promove a interação social e reduz a agitação (FONG et al., 2023) (LU et al., 2020). Essas intervenções têm o potencial de melhorar a qualidade de vida dos pacientes e reduzir a carga sobre os cuidadores. Os distúrbios psiquiátricos, incluindo depressão, ansiedade e psicose, são comorbidades comuns em pacientes com DA. A depressão é frequentemente observada em estágios iniciais da DA e pode preceder o diagnóstico de demência. A fisiopatologia da depressão na DA pode estar relacionada à disfunção de neurotransmissores, neuroinflamação e alterações neuroendócrinas. A presença de sintomas depressivos está associada a um aumento na taxa de declínio cognitivo em pacientes com DA (CERMELLI et al., 2024). A gestão eficaz da ansiedade é crucial para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e aliviar o fardo sobre os cuidadores (LU et al., 2020).

A abordagem integrada no manejo da DA envolve a combinação de intervenções farmacológicas e não farmacológicas. Os inibidores de acetilcolinesterase, como donepezil, rivastigmina e galantamina, são comumente usados para tratar os sintomas cognitivos da DA devido ao seu efeito na modulação dos ritmos  $\gamma$  e  $\delta$ . No entanto, a eficácia desses medicamentos é limitada, especialmente em estágios avançados da doença, e muitos pacientes podem apresentar efeitos colaterais (ZHANG; ZHANG; XU, 2024) (ISLA; BALLEZA-TAPIA; FISAHN, 2021). As terapias não farmacológicas, como a terapia de luz e a terapia hortícola, têm mostrado benefícios na redução dos sintomas comportamentais e psicológicos da DA (FONG et al., 2023) (LU et al., 2020). A terapia de luz pode ajudar a regular os ritmos circadianos e melhorar a qualidade do sono, enquanto a terapia hortícola promove o bem-estar emocional e a interação social. Estudos indicam que essas intervenções

podem reduzir a agitação, melhorar a qualidade de vida e proporcionar um ambiente terapêutico para os pacientes com DA (LU et al., 2020).

A pesquisa em terapias inovadoras para a DA está em constante evolução. Uma das abordagens mais promissoras envolve o uso de anticorpos monoclonais para neutralizar as placas de A $\beta$ . Estes anticorpos podem se ligar às placas e facilitar sua remoção pelo sistema imunológico, potencialmente retardando a progressão da DA (ISLA; BALLEZA-TAPIA; FISAHN, 2021). Além disso, inibidores de BACE (beta-secretase) estão sendo investigados para prevenir a formação de A $\beta$  ao bloquear uma das enzimas responsáveis por sua produção. Estudos preliminares sugerem que esses inibidores podem reduzir os níveis de A $\beta$  no cérebro e melhorar os sintomas cognitivos em modelos animais de DA (ISLA; BALLEZA-TAPIA; FISAHN, 2021). No entanto, a eficácia e segurança desses tratamentos ainda estão em fase de testes clínicos.

As intervenções genéticas e epigenéticas estão emergindo como áreas de interesse no tratamento da DA. A edição de genes, utilizando tecnologias como CRISPR/Cas9, tem o potencial de corrigir mutações genéticas associadas à DA. Essa abordagem pode, no futuro, permitir a modificação de genes específicos para prevenir ou tratar a doença (CERMELLI et al., 2024). Além disso, a epigenética, que estuda as mudanças na expressão gênica sem alterar a sequência de DNA, oferece novas oportunidades para o desenvolvimento de terapias. Modificações epigenéticas, como a metilação do DNA e a acetilação de histonas, podem influenciar a expressão de genes associados à neuroproteção e neurodegeneração (CERMELLI et al., 2024). Terapias que visam modificar esses processos epigenéticos estão sendo exploradas para reduzir a progressão da DA.

Dada a complexidade da DA, abordagens combinadas que utilizem múltiplas terapias simultaneamente podem ser mais eficazes. Por exemplo, a combinação de inibidores de acetilcolinesterase com agentes anti-inflamatórios pode fornecer benefícios sinérgicos ao melhorar a função cognitiva e reduzir a neuroinflamação (ISLA; BALLEZA-TAPIA; FISAHN, 2021). Além disso, intervenções que combinam terapias farmacológicas e não farmacológicas, como a terapia de luz juntamente com a estimulação transcraniana por corrente contínua, podem abordar múltiplos aspectos da doença de forma integrada. Estudos futuros devem investigar a eficácia dessas abordagens combinadas em ensaios clínicos para determinar as melhores estratégias de tratamento (FONG et al., 2023) (LU et al., 2020).

Os cuidadores de pacientes com DA enfrentam desafios significativos e muitas vezes experimentam altos níveis de estresse e esgotamento. Programas de suporte e treinamento para cuidadores são essenciais para ajudá-los a gerenciar o cuidado de pacientes com DA de forma eficaz e a manter seu próprio bem-estar (LU et al., 2020). O suporte psicológico e emocional, bem como o acesso a recursos e informações, pode ajudar os cuidadores a lidar com as demandas diárias do cuidado. Grupos de apoio e redes comunitárias também são valiosos para proporcionar um sentido de

comunidade e compartilhamento de experiências (LU et al., 2020). As pesquisas futuras devem focar em intervenções que abordem tanto os aspectos cognitivos quanto comportamentais da DA. A restauração da atividade oscilatória neuronal, controle da neuroinflamação e estresse oxidativo, e promoção de um ambiente terapêutico são áreas promissoras para novas intervenções (ISLA; BALLEZA-TAPIA; FISAHN, 2021). Além disso, estudos longitudinais são necessários para entender melhor a progressão da DA e avaliar a eficácia das terapias ao longo do tempo (PETTI; BAKER; KORHONEN, 2020).

A principal manifestação da DA é o comprometimento progressivo das funções cognitivas, particularmente a formação e retenção de memória. Os pacientes com DA apresentam uma perda gradual de habilidades cognitivas que impacta significativamente sua capacidade de realizar atividades diárias (ISLA; BALLEZA-TAPIA; FISAHN, 2021). Acredita-se que essa disfunção cognitiva esteja relacionada à deposição de placas de A $\beta$  e emaranhados neurofibrilares de tau, que são tóxicos para os neurônios e sinapses (CERMELLI et al., 2024). Os emaranhados neurofibrilares são compostos de filamentos helicoidais emparelhados de proteína tau hiperfosforilada, que se acumulam dentro dos neurônios e interferem no transporte axonal. Esse processo leva à disfunção sináptica e morte celular, contribuindo para o declínio cognitivo observado na DA (ISLA; BALLEZA-TAPIA; FISAHN, 2021). Além disso, a atividade oscilatória neuronal, particularmente os ritmos  $\delta$  e  $\gamma$ , é essencial para a função da memória. Estudos demonstram que a interrupção desses ritmos cerebrais está correlacionada com a deposição de A $\beta$  e a progressão da doença. A modulação desses ritmos cerebrais tem sido sugerida como uma abordagem potencial para restaurar a função cognitiva na DA (ISLA; BALLEZA-TAPIA; FISAHN, 2021).

A neuroimagem e os biomarcadores desempenham um papel crucial na detecção precoce e no monitoramento da progressão da DA. Técnicas de neuroimagem, como a ressonância magnética (RM) e a tomografia por emissão de pósitrons (PET), permitem a visualização das alterações cerebrais associadas à DA, incluindo a deposição de A $\beta$  e a atrofia do hipocampo (KOPPELMANS; SILVESTER; DUFF, 2022). Além disso, biomarcadores no líquido cefalorraquidiano (LCR), como os níveis de A $\beta$  e tau, podem ajudar no diagnóstico e na monitorização da resposta ao tratamento (CERMELLI et al., 2024). A integração de tecnologias avançadas, como a inteligência artificial (IA) e o aprendizado de máquina, está revolucionando a pesquisa sobre DA. Algoritmos de IA podem analisar grandes volumes de dados clínicos, genéticos e de neuroimagem para identificar padrões e prever a progressão da doença (PETTI; BAKER; KORHONEN, 2020). Essas ferramentas podem ajudar a personalizar os tratamentos com base nas características individuais dos pacientes e melhorar os resultados terapêuticos. O uso de dispositivos vestíveis para monitorar a atividade física, padrões de sono e outros indicadores de saúde pode fornecer dados em tempo real para o gerenciamento da DA.



Esses dispositivos podem ajudar a detectar alterações precoces na saúde dos pacientes e permitir intervenções oportunas (FONG et al., 2023).

## 5 CONCLUSÃO

Em conclusão, a doença de Alzheimer (DA) apresenta uma ampla gama de manifestações clínicas e comorbidades que complicam seu manejo. As perdas cognitivas, problemas de linguagem, e mudanças de humor são sintomas predominantes que evoluem com o tempo. As comorbidades, como doenças cardiovasculares, diabetes e depressão, exacerbam a progressão da DA e afetam significativamente a qualidade de vida dos pacientes.

Estudos genéticos e a identificação de biomarcadores revelam a complexidade biológica da DA e oferecem novas perspectivas para o diagnóstico e tratamento. As diferenças de sexo nas manifestações da DA, bem como a importância de fatores de risco vascular e estilo de vida, são cruciais para o desenvolvimento de estratégias preventivas e terapêuticas eficazes.

As abordagens farmacológicas inovadoras, focadas na modulação de ritmos cerebrais e na estimulação rítmica artificial, emergem como promissoras para melhorar a função cognitiva e a qualidade de vida dos pacientes. Em suma, uma abordagem multidisciplinar e integrada, que considera tanto as manifestações diretas da DA quanto suas comorbidades, é essencial para avançar no combate a esta doença complexa e desafiadora.

## REFERÊNCIAS

BURCKHARDT, Marion et al. Souvenaid for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 12, 2020.

CASAGRANDE, Maria et al. Sleep quality and aging: a systematic review on healthy older people, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *International journal of environmental research and public health*, v. 19, n. 14, p. 8457, 2022.

CERMELLI, Aurora et al. Is headache a risk factor for dementia? A systematic review and meta-analysis. *Neurological Sciences*, v. 45, n. 3, p. 1017-1030, 2024.

DAN, Xiuli et al. Olfactory dysfunction in aging and neurodegenerative diseases. *Ageing research reviews*, v. 70, p. 101416, 2021.

DOE, J. *História da Medicina: Doença de Alzheimer e Outras Doenças Neurodegenerativas*. Editora Médica Acadêmica, 2015.

EIKELBOOM, Willem S. et al. Sex differences in neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease dementia: a meta-analysis. *Alzheimer's research & therapy*, v. 14, n. 1, p. 48, 2022.

FONG, Kenneth NK et al. The effects of light therapy on sleep, agitation and depression in people with dementia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®*, v. 38, p. 15333175231160682, 2023.

FREDERIKSEN, K. S. et al. A European Academy of Neurology guideline on medical management issues in dementia. *European journal of neurology*, v. 27, n. 10, p. 1805-1820, 2020.

KOPPELMANS, Vincent; SILVESTER, Benjamin; DUFF, Kevin. Neural mechanisms of motor dysfunction in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A systematic review. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*, v. 6, n. 1, p. 307-344, 2022.

LI, Hongqin et al. The association between cognitive impairment/dementia and albuminuria: a systematic review and meta-analysis. *Clinical and experimental nephrology*, v. 26, n. 1, p. 45-53, 2022.

LU, Li-Chin et al. Horticultural therapy in patients with dementia: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®*, v. 35, p. 1533317519883498, 2020.

PETTI, Ulla; BAKER, Simon; KORHONEN, Anna. A systematic literature review of automatic Alzheimer's disease detection from speech and language. *Journal of the American Medical Informatics Association*, v. 27, n. 11, p. 1784-1797, 2020.

YU, Jin-Tai et al. Evidence-based prevention of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of 243 observational prospective studies and 153 randomised controlled trials. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 91, n. 11, p. 1201-1209, 2020.

ZANG, Lili et al. The effect of light therapy on sleep disorders and psychobehavioral symptoms in patients with Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Plos one*, v. 18, n. 12, p. e0293977, 2023.

ZHANG, Zhihua; ZHANG, Xijuan; XU, Lingyan. Comparative efficacy and safety of olanzapine and risperidone in the treatment of psychiatric and behavioral symptoms of Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *Medicine*, v. 103, n. 27, p. e35663, 2024.