

NOVAS PERSPECTIVAS PARA O TRATAMENTO DO ALZHEIMER: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Ludymilla Siqueira Rocha Zahn¹
Suellen Kenupp Tardem¹
Dayanne Boy Alves Eller¹
Talita de Oliveira Côrtes Mendes¹
Deyliane Aparecida de Almeida Pereira²
Vítor Guimarães Lage³
vitorlage@outlook.com.br

ÁREA DO CONHECIMENTO: Ciências da Saúde

RESUMO

O objetivo do artigo é investigar novas perspectivas para o tratamento do Alzheimer, a partir de uma revisão de literatura. Trata-se de um estudo de natureza pura com abordagem qualitativa, do tipo descritiva. Os artigos foram selecionados nas bases de pesquisa Google acadêmico, PUBMED, SciElo e BVSALUD, utilizando os descritores “Doença de Alzheimer”, “terapêutica” e “biomarcadores”, combinadas pelo operador booleano “and”. Os principais resultados foram agrupados em unidades de análise: novas estratégias terapêuticas farmacológicas, tratamento não farmacológico e novas perspectivas, como os biomarcadores. Concluiu-se que, atualmente, não existe uma terapia modificadora da doença de Alzheimer, ou seja, terapias que possam prevenir, tratar ou impedir o desenvolvimento da doença. Portanto, é muito importante formular novas estratégias e determinar futuros alvos terapêuticos. Embora ainda não haja cura para a doença de Alzheimer, como mostra este estudo, ações básicas como a terapêutica podem produzir resultados promissores em um futuro próximo para reverter esse quadro. Como o conhecimento da DA ainda é limitado, é necessário entender as limitações da pesquisa.

Palavras-Chave: Doença de Alzheimer; Terapêutica; Biomarcadores.

1. INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) se caracteriza por distúrbios sucessivos da memória, entre outras funções que afetam a performance social e ocupacional. O transtorno da memória afeta, principalmente, os processos de recordação e

¹ Acadêmicas do curso de medicina da Faculdade Vértice-UNIVÉRTIX, Matipó-MG.

² Licenciatura e Bacharel em Educação Física – UFV. Mestre em Educação Física – UFV. Doutora em Ciências da Nutrição UFV. Professora da Faculdade Vértice – UNIVÉRTIX – Matipó.

³ Professor e Orientador da Faculdade Vértice-UNIVÉRTIX, Matipó-MG.

aprendizado (FORLENZA, 2005). A doença é a causa mais comum de demência, tal patologia é caracterizada pelo acúmulo de proteínas e a degeneração de neurônios e sinapses que são notórias no hipocampo e no neocórtex (DUBOIS *et al.*, 2007).

É uma doença tida como tardia que afeta em grande maioria, idades mais avançadas, iniciando a partir dos 65 anos ou mais, sendo a idade um grande precursor para o seu desenvolvimento. Devido ao envelhecimento da população em decorrência do aumento da expectativa de vida, a crescente nos números de casos de DA apresentam uma ligação direta com o sistema de saúde pública, tendo uma correspondência de 95% dos casos registrados e como principal consequência, a prevalência de demências relacionadas à esta doença (CEREJA *et al.*, 2019).

A DA é uma das principais causas de mortes em países desenvolvidos (estando entre os quatro primeiros), e também, é a forma mais comum de demência. Desse modo, é indispensável a rápida identificação dos indivíduos que apresentem predisposição de desenvolver demência. O diagnóstico precoce da demência permite possíveis intervenções terapêuticas, que podem melhorar não só a vida dos pacientes, mas também dos familiares, por exemplo, reduzindo o risco de acidentes, prolongando a autonomia e, em alguns casos, retardando o aparecimento da demência (CEREJA, *et al.*, 2019).

O tratamento do Alzheimer é algo que vem sendo estudado ao longo dos anos. Segundo Martins e Quadros (2021), estudos têm mostrado que as visões da biomedicina e do uso de drogas muitas vezes deixam de cobrir os problemas causados pelas doenças. Isso posto, torna-se promissor encontrar novas perspectivas e alternativas farmacológicas para o tratamento da DA, destacando a proteína β -amiloide ($A\beta$) e a proteína Tau (PT), e também, tratamentos não farmacológicos que estão surgindo, com promissores benefícios oferecidos aos pacientes.

É com esse propósito que o presente trabalho se propõe discutir a influência dos tratamentos farmacológicos, não farmacológicos e também as novas perspectivas com os biomarcadores, como potencial terapêutico para pacientes com mal de Alzheimer. Para que o paciente e seus familiares tenham maior qualidade de



vida, prolongamento da função mental e retardo do óbito (MARTINS e QUADROS, 2021). Neste caso, com vista à obtenção de novos alvos terapêuticos com potencial modificador da doença de Alzheimer, têm sido desenvolvidas e investigadas estratégias terapêuticas futuras para a DA. Portanto, o objetivo do artigo, é investigar novas perspectivas para o tratamento do Alzheimer, a partir de uma revisão de literatura.

2. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de natureza pura que, segundo Marconi e Lakatos (2017), tem o objetivo de caracterizar o conhecimento filosófico em que a razão pura se esforça para questionar os problemas humanos e pode discernir o que é correto. A abordagem é qualitativa, pois utiliza de métodos simples, observacionais e os resultados não são captados pela quantificação. É descritiva devido ao fato de levantarmos opiniões relacionadas a DA, a utilização de estudos de casos e pesquisas de opinião, tendo os objetivos bem estruturados, uma vez que já se sabe da ocorrência dessa demência, e por não possuir interferência do pesquisador. É de fonte secundária pois as informações não são inéditas. A documentação é indireta e se trata de uma revisão de literatura.

Os locais de coleta das informações foram Google Acadêmico, Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (Pubmed), Scientific Electronic Library Online (SciElo) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVSALUD); utilizando os descritores doença de Alzheimer, terapêutica, biomarcadores, música, atividade física e alimentação; combinados pelo Operador Booleano “and”, publicados nos últimos 5 anos, justificando a temporalidade da questão das novas perspectivas. Nos idiomas português e inglês, sendo este último com maior relevância de resultados.

Para classificar os artigos, foram feitas pesquisas nos *sites* acadêmicos, utilizando os descritores. Em seguida, lia se os títulos e resumos para verificar quais se adequam ao trabalho. Logo após, procedeu-se a leitura completa do artigo para verificar se eles responderiam à questão norteadora. Os procedimentos seguidos, partiram de reuniões e discussões virtuais devido ao cenário da pandemia da



COVID-19. Definindo assim, o passo a passo que seria seguido, bem como a escolha dos artigos usados como inspiração.

Os artigos foram analisados a partir de conteúdo categorial, agrupados por 3 unidades de análise, sendo: Tratamento Farmacológico, com foco nas proteínas Tau e β -amilóide; Não farmacológicos e as Novas Perspectivas, como os biomarcadores.

3. RESULTADOS

3.1 Novas Estratégias Terapêuticas Farmacológicas

A maioria das terapias de modificação da DA testadas nos últimos 20 anos baseiam-se nos principais mecanismos patológicos da doença: o acúmulo de A β no cérebro e a proteína tau (VAN DYCK, 2018; PANZA *et al.*, 2019).

3.1.1 Terapêuticas que têm como alvo a A β

As terapêuticas modificadoras fundamentadas no acúmulo de A β incluem os inibidores das β -secretase e γ -secretase, bem como a imunoterapia, sendo esta a terapêutica anti-A β mais avançada, principalmente a imunoterapia passiva, por meio de anticorpos monoclonais (VAN DYCK, 2018; PANZA *et al.*, 2019).

A imunoterapia passiva envolve a administração de anticorpos anti-A β humanizados, monoclonais ou policlonais. Esta terapia pode ser considerada superior à imunoterapia ativa uma vez que possui um controle maior das reações adversas. Por outro lado, as principais desvantagens desta terapêutica são os custos de produção e a necessidade de administrações repetidas das vacinas. Na atualidade, 6 anticorpos monoclonais diferentes, que atuam contra a A β , estão em ensaios clínicos de fase III, sendo eles: *Bapineuzumab*, *Solanezumab*, *Crenezumab*, *Gantenerumab*, *Donanemab* e *BAN2401* (VAN DYCK, 2018; PANZA *et al.*, 2019).

A imunoterapia ativa envolve a administração de um antígeno A β , sendo sua principal vantagem é a produção de anticorpos a longo prazo, todavia também



apresenta desvantagens, como reações adversas e respostas imunes inconsistentes ou inexistentes (PANZA *et al.*, 2019).

A clivagem da Proteína Precursora Amilóide (PPA) é permeada por diferentes enzimas incluindo β -secretase 1 (BACE1), que configura uma das principais etapas na produção de β -amilóide. Vale destacar que os inibidores da β -secretase têm alvos terapêuticos inovadores, mas existem alguns problemas com a viabilidade dessa terapia (LONG e HOLTZMAN, 2019).

A BACE1 desempenha um importante papel fisiológico na neurogênese, na orientação dos axônios, na formação do fuso muscular, na função neuronal e na mielinização, portanto, as consequências causadas pela inibição desta enzima podem ser tóxicas para os seres humanos (PANZA *et al.*, 2019).

Atualmente, devido à toxicidade causada por sua ação, existem poucos inibidores de β -secretase em desenvolvimento clínico, incluindo: *Verubecestat*, *Lanabecestat*, *Elenbecestat*, *Atabecestat* e *CNP520* (PANZA *et al.*, 2019).

O desenvolvimento da terapia de inibição da γ -secretase visa reduzir a quantidade de $A\beta$ formada, pois ela é responsável pelo processamento final da PPA, resultando na produção de dois fragmentos de $A\beta$ diferentes (SEQUEIRA, 2020).

No entanto, de uma forma geral, as moléculas que têm como alvo farmacológico a γ -secretase demonstraram ter efeitos adversos que aumentam o risco de câncer, especialmente na pele e, em alguns casos, causam declínio cognitivo em pacientes com DA, indicando que a γ -secretase pode não ser a melhor terapêutica para o tratamento da DA (BAPTISTA, 2019).

3.1.2 Terapêuticas que têm como alvo a proteína Tau

A Tau, proteína que é associada aos microtúbulos, está envolvida na estabilidade dos axônios. Na DA essa proteína é hiperfosforilada, fazendo com que a mesma se separe dos microtúbulos e, posteriormente, se acumule no citoplasma. As terapêuticas cujo alvo são a PT têm múltiplos mecanismos de ação, incluindo o



bloqueio da fosforilação da PT, a inibição da agregação da PT e a imunoterapia anti-tau (BAPTISTA, 2019).

A tau fosforilada tende a agregar-se e causar perda de estabilidade dos microtúbulos, o que leva à degeneração neuronal. Nesse contexto, uma das estratégias para reduzir a patogenicidade da PT é usar inibidores como o *tideglusibe* para suprimir a hiperfosforilação anormal. No entanto, em um ensaio clínico de fase II executado em portadores da DA leve a moderada, o fármaco não apresentou nenhum resultado benéfico comparado ao grupo placebo (BAPTISTA, 2019).

Depois que a PT é fosforilada, ela pode agregar-se e levar à formação dos Emaranhados Neurofibrilares de Proteína Tau Fosforilada (EN), os quais isolam componentes celulares neuronais e causam neurotoxicidade. Nesse contexto, prevenir o acúmulo de PTF poderá se tornar um alvo terapêutico interessante na modificação da DA (BAPTISTA, 2019).

Ao se tratar do *rember* (inibidor de agregação de PTF de 1ª geração) verificou-se que o mesmo pode melhorar os sintomas relacionados à DA em alguma extensão. No entanto, devido a verificação de efeitos adversos relevantes, como diarreia, urgência miccional, disúria, tontura e quedas, ele falhou no ensaio clínico de fase II.

Mais tarde, outra molécula, a LMTM, foi descoberta. Esse fármaco é um antiagregante de PTF de 2ª geração e está atualmente passando por um novo ensaio clínico de fase III (BAPTISTA, 2019).

Outra área de pesquisa é a imunoterapia, incluindo a imunoterapia passiva e a imunoterapia ativa (LONG e HOLTZMAN, 2019). A imunoterapia com alvo na PT busca prevenir a formação de EN. Isso é possível porque os anticorpos usados podem passar pela barreira hematoencefálica, ligar-se aos neurônios e, em seguida, ligar-se à PT (BAPTISTA, 2019). Na imunização ativa, fragmentos de PT fosforilados encontrados em EN são administrados de modo que o corpo possa gerar uma resposta imune contra eles (BAPTISTA, 2019). Atualmente, duas vacinas estão em desenvolvimento: (1) AADvac-1 e (2) ACI-35 (LONG e HOLTZMAN, 2019).



Em relação à imunização passiva, existem vários anticorpos monoclonais atualmente em ensaios clínicos, entre eles: HJ8.5, R07105705, BIIB076, JNJ-63733657, LY3303560, MC1-L e UCB1017 (LONG e HOLTZMAN, 2019).

3.2 Tratamento não Farmacológico da Doença de Alzheimer

Até o presente momento, existem poucas opções como alternativas para tratamento farmacológico com influência no seguimento da demência. Quando há o diagnóstico de demência, o dano cerebral é grave suficientemente para ser a possibilidade de ser reversível a um estado considerado saudável (HOSH, *et al.*, 2020).

A música tem sido um dos agentes terapêuticos no tratamento do Alzheimer, e antes de entender sua performance é viável entender sua essência. Essa que pode ser interpretada de forma idealista e direta com um desenvolvimento suave linguístico no tempo (BORCHGREVINK, 1991). Nos seus mais variados estilos, ritmos e melodias, a música está presente e ligada a cultura, lugares, ligada a contextos sociais e políticos. Ela é responsável por formas de expressão e entretenimento (COCENTINO, 2015).

Atentou-se, a partir dos recentes estudos, que a música promove um intenso movimento psíquico e neurológico (CUNHA, 2007), para mais proporcionar estimulação da coesão social, que promove tal abertura para o fortalecimento de vínculos (MUSKAT, 2015). A música se mostra tão essencial ao ser humano quanto a linguagem, especulado ainda como uma possível invenção cultural que utiliza determinadas partes do cérebro para o desenvolvimento e estímulo cerebral (SACKS, 2015).

A alimentação também tem sido um alvo de estudos que tem um futuro promissor com influência no tratamento da doença de Alzheimer. O envelhecimento faz com que o ser humano procure realizar modificações em seus hábitos e como consequência obtenha como resultado o bom funcionamento de seu corpo em um todo. Bem como a nutrição participa ativamente de toda essa mudança, o que pode

vir a ser saudável ou não esse envelhecimento (BUSNELLO *et al*, 2007). Além do que doenças como hipertensão, dislipidemia, diabetes e obesidade são fatores de risco que aparentam surtir aumento de demências em idosos pelo fato de que causam danos ao tecido cerebral, como exemplo, o estresse oxidativo, a inflamação e a disfunção endotelial (MIDDLETON e YAFFE, 2009).

Relacionando ao estilo de vida, como hábitos alimentares, o sobrepeso e seu aumento constante ou obesidade populacional, o baixo número de pessoas que realizam ou fazem essa escolha de iniciar a atividade física, contribui em grande escala para o quadro da DA (WESCHENFELDER e MARTINI, 2012).

3.2.1 A influência da alimentação no tratamento da doença de Alzheimer

Burgener *et al.* (2008 *apud* CARRETTA e SCHERER, 2012) revisaram um número significativo de estudos nas áreas de restrição alimentar no âmbito da dieta, antioxidantes e dieta mediterrânea, os quais mostraram provas de que as intervenções nutricionais contra a demência têm um considerável poder de prevenir o desenvolvimento da demência. A inclusão de frutas e vegetais, pão, trigo e outros cereais, azeite, peixe e vinho tinto pode reduzir o risco de Alzheimer.

Os autores evidenciaram que algumas vitaminas, como a B12, B3, C ou a B9, foram estudadas e relacionadas com o menor risco de Alzheimer, contudo outros estudos contradizem essa informação evidenciando uma indicação de que não têm algum efeito significativo no período inicial ou pelo decorrer do desenvolvimento da doença e podem ter posteriormente efeitos secundários. Algumas ervas finas, usadas como tempero, como exemplo a cúrcuma e o açafrão, mostraram sucesso na prevenção da degeneração cerebral em ratos de laboratório.

Diante do exposto, tem-se que os benefícios terapêuticos não farmacológicos do Alzheimer no paciente, se estendem à atividade física, visto que é uma alternativa de terapêutica que, além de contribuir para a melhora do paciente, é um meio econômico e comum entre todos. Mesmo com tantos estudos e pesquisas na área, a DA não tem cura. Outrossim, o tratamento farmacológico que é atualmente usado, é



por muitas vezes discutível e proporciona variados efeitos colaterais, conforme afirma Glisoi, Silva e Santos-Galduróz (2018).

Dias *et al.* (2014), com a intenção de avaliar a cognição dos pacientes com a DA realizou um estudo transversal com dois grupos de idosos, um grupo praticante de atividade física e um grupo que não praticava. Os autores identificaram que o grupo que praticava atividades físicas obteve melhor resultado nos testes de tempo de reação simples de escolha e atenção, logo, pode-se inferir que é imprescindível o apoio à atividade física na promoção da saúde e redução de agravos decorrentes das doenças.

Moreno e Chagas (2020) e Tavares *et al.* (2014) realizaram revisões sistemáticas sobre os exercícios físicos e o quanto está ligado às condições para o bem-estar global do indivíduo e no desenvolvimento dos sintomas dos idosos portadores da doença de Alzheimer. Com relação às pessoas com a DA, a atividade física se mostra ligada a melhoria na forma de viver do idoso doente, principalmente no tange à percepção espacial, visual, temporal e tudo que abranger a percepção física do ser humano, também o psicológico e convívio social de maneiras saudáveis, além de reforçar para o direcionamento dos sintomas da doença. Contudo, não existe a possibilidade de conclusão a respeito do nível e tipo de exercício que possa ser mais eficaz relacionado a doença.

3.3 Perspectivas futuras

De acordo com Zetterberg e Bendlin (2021), as tecnologias ômicas auxiliam na análise e amostra de fluidos como lágrimas, sangue, urina ou saliva, sendo esta uma coleta simples e que não necessita de profissionais treinados, tendo o benefício de não ser invasiva, de baixo custo e o fácil acesso a tais amostras. Há também um outro possível biomarcador que é o CSF (*Cerebrospinal Fluid*), o qual vem sendo analisado, entretanto esse tipo de biomarcador é invasivo e requer profissionais treinados para que seja realizada a coleta, o que contrasta com o ponto em que este é de alta precisão no processo de diagnóstico. Biomarcadores degenerativos como



por exemplo o estresse oxidativo ou a perda neuronal podem ser medidos no líquido cefalorraquidiano de indivíduos acometidos pela DA.

Segundo Hampel *et al.* (2018), é necessário que o biomarcador ideal tenha algumas características, como: a coleta não ser invasiva, ter a facilidade de implementar em grandes populações, seja barato e simples, e o fluido sanguíneo, por sua vez, apresentou aspectos que atendem a estas exigências para o diagnóstico rápido de DA.

Em contrapartida, o LCR (Líquido Cefalorraquidiano) que é um outro possível biomarcador, não atende às características necessárias por ser um procedimento invasivo, mas por estar intimamente relacionado com o cérebro, ele pode fornecer noções a respeito das alterações bioquímicas ocorridas (FISHMAN, 1992).

Outros aspectos iniciais de identificação da patologia é a neuroinflamação e a disfunção sináptica, dessa forma biomarcadores relacionados com tal característica desempenham um papel importante na identificação (CAL SOLARO e EDISON, 2016).

Segundo Kester, *et al.*, (2015), proteínas como a interferon- γ -proteína induzida 10 (IP-10), a YKL-40, a proteína-1 semelhante à visinina (VILIP-1), e a proteína de ligação de ácido graxo (FABP3) também está relacionada ao processo inflamatório (Hu, WT, *et al.*, 2010).

Por fim, tem-se que algumas terapias modificadoras da doença estão sendo desenvolvidas para retardar a progressão da DA, como um vírus partícula que se encontra em ensaios clínicos (CUMMINGS, 2017).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente não existe uma terapêutica modificadora da DA, ou seja, uma terapêutica que tenha efeito preventivo, curativo ou que impeça o desenvolvimento da doença, por isso é muito importante desenvolver novas estratégias e determinar alvos terapêuticos futuros. Nesse contexto, tendo em vista as novas estratégias



terapêuticas farmacológicas, destacam-se as terapias que têm como alvos a proteína tau e a proteína β -amilóide.

É importante destacar que a terapia medicamentosa do Alzheimer possui barreiras financeiras, que dificultam o acesso dos pacientes, em especial em um país como o Brasil. Nesse contexto, é importante fortalecer as terapias não medicamentosas, que são de baixo custo, acessíveis e possuem resultados comprovados.

Em relação aos ensaios clínicos, é importante entender as limitações dos ensaios que vêm sendo desenvolvidos, como falhas metodológicas, compreensão insuficiente dos mecanismos envolvidos e inclusão de pacientes em diferentes estágios da DA, para que pesquisas futuras possam superar essas lacunas.

Apesar da doença de Alzheimer ainda não ter cura, em um futuro próximo pode haver resultados promissores em ações básicas de terapêutica para melhorar esse quadro. A boa alimentação, a atividade física, a música, já entram em muitos estudos surtindo o efeito desejado na prevenção e no tratamento da doença de Alzheimer, com progresso significativo na cognição dos pacientes.

A fim de encontrar medidas assertivas para o tratamento do Alzheimer, muitas pesquisas têm sido realizadas para a obtenção de biomarcadores efetivos que possam diagnosticar a DA antes que o estágio da patologia se agrave. Apesar dos notórios esforços dos pesquisadores e avanço da tecnologia e ciência, não há uma terapêutica comprovada para retardar ou anular a possibilidade de desenvolvimento da doença de Alzheimer. Entretanto, alguns estudos estão sendo realizados com possíveis biomarcadores da DA, entre os quais incluem: sangue, urina e lágrimas, além de algumas proteínas que estão envolvidas no processo de neuroinflamação e perda sináptica e estudos com fluído cerebrospinal.

Nesse sentido, é necessária a compreensão dos limites dos estudos, devido ao conhecimento ainda limitado sobre a DA. O objetivo do presente artigo foi alcançado ao discorrer a respeito da doença de Alzheimer, as terapêuticas medicamentosas, não medicamentosas e as perspectivas futuras sobre a doença e seus biomarcadores.



REFERÊNCIAS

AUSÓ E, GÓMEZ-VICENTE V, ESQUIVA G. Biomarkers for Alzheimer's Disease Early Diagnosis. **J Pers Med.** v. 10, n. 3, p. 114, 2020

BALBINO, Carolina de Souza. A influência da alimentação no tratamento da doença de alzheimer. **Brazilian Joviewurnal of Health Re**, v. 4, n. 3, p. 10279-10293, 2021.

BAPTISTA, Joana dos Santos. **Novas abordagens terapêuticas para a doença de Alzheimer**. Orientador: Ana Isabel Azevedo Serralheiro. 2019. 54 fl. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências e Tecnologias, Universidade do Algarve, Portugal, 2019.

BORCHGREVINK, H. M..O cérebro por trás do potencial terapêutico da música. *In*: RUUD, E. (org). **Música e Saúde**. São Paulo: Summus, 1991, p. 57-86.

BRAGA, Vitor Emanuel Gonçalves; ALMEIDA, Karine Cristine; AMÂNCIO, Natália de Fátima Gonçalves. Exercícios físicos em idosos com doença de alzheimer: uma revisão dos benefícios cognitivos e motores. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 2, p. 4845-4857, 2021..

BUSNELLO, F. **Aspectos nutricionais no processo do envelhecimento**. São Paulo: Atheneu, 2007.

CALSOLARO, V.; EDISON, P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions. **Alzheimer's Dement.**, v. 12, p. 719–732, 2016.

CEREJA, Moacir Palheta *et al*. Uso de biomarcadores sanguíneos no diagnóstico da doença de Alzheimer: um futuro próximo?. **RBAC**, v. 51, n. 4, p. 277-85, 2019.

COCENTINO, J. M. B Envelhecimento e samba: a música como um recurso para a compreensão da velhice. Orientador: Terezinha de Camargo Viana. 2015. 164 fl. Tese (Doutorado Psicologia Clínica e Cultura) - Universidade de Brasília, Instituto de Psicologia, Departamento de Psicologia Clínica, Programa de Pós-graduação em Psicologia Clínica e Cultura, 2015.

CUMMINGS, J .; FOX, N. Defining disease modifying therapy for Alzheimer's Disease.J. **Prev. Alzheimer's Dis.**, v. 4, p. 109-115, 2017

CUNHA, R. Musicoterapia na abordagem do portador de doença de Alzheimer. **Revista Científica/FAP**, v. 2, n. 2, p. 1-15. 2007



DIAS, Carolina Quirino *et al.* Protocolo de exercícios terapêuticos em grupo para pessoas com doença de Alzheimer. **Revista Pesquisa em Fisioterapia**, v. 10, n. 3, p. 520-528, 2020.

DUBOIS, B. *et al.* Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: Revising the NINCDS-ADRDA criteria. **Lancet Neurol.**, v. 6, p. 734–746, 2007.

FISHMAN, R. Cerebrospinal fluid in doenças do sistema nervoso. **WB Saunders Co.** p. 183–252, 1992

FORLENZA, Orestes V. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 32, p. 137-148, 2005.

GLISOI, S. F.; SILVA, T. M.; SANTOS-GALDURÓZ, R. F. Efeito do exercício físico nas funções cognitivas e motoras de idosos com doença de Alzheimer: uma revisão. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 16, n. 3, p. 184-189, abr./jun. 2018.

HAMPEL, H. *et al.* Bloodbased biomarkers for Alzheimer disease: Mapping the road to the clinic. **Nat. Rev. Neurol.**, v. 14, p. 639–652, 2018.

HU, W.T. *et al.* Novel CSF biomarkers for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. **Acta Neuropathol.**, v. 119, p. 669–678, 2010

KESTER, M.I. *et al.* Cerebrospinal fluid VILIP-1 and YKL-40, candidate biomarkers to diagnose, predict and monitor Alzheimer's disease in a memory clinic cohort. **Alzheimer's Res. Ther.**, v. 7, p.1–9, 2015

LONG, Justin M.; HOLTZMAN, David M. Alzheimer disease: an update on pathobiology and treatment strategies. **Cell**, v. 179, n. 2, p. 312-339, 2019.

MAGRINI, Débora Weschenfelder; MARTINI, Jussara Gue. Hipertensão arterial: principais fatores de risco modificáveis na estratégia saúde da família. **Enfermeria global**, v. 11, n. 2, 2012.

MARCONI, Marina de Andrade; LAKATOS, Eva Maria. Fundamentos de metodologia científica. 8. ed.-São Paulo: Atlas, 2017.

MIDDLETON, L.E.; YAFFE, K. Promising Strategies for the Prevention of Dementia. **Archives of Neurology**, v. 66, p. 1210-1215, 2009.

MORENO, Lauranery de Deus; CHAGAS, Pedro Ribeiro. Exercício físico: um aliado para a qualidade de vida ao idoso com alzheimer. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 9, p. 66139-66145, 2020.



MUSKAT, M. Música, neurociência e desenvolvimento humano. *In.* JORDÃO, G.; ALLUCCI, R. R. **A Música na Escola**. São Paulo: Allucci & Associados Comunicações, 2015, p. 67-69.

PANZA, Francesco *et al.* A critical appraisal of amyloid- β -targeting therapies for Alzheimer disease. **Nature Reviews Neurology**, v. 15, n. 2, p. 73-88, 2019.

PASSOS, Heloisa *et al.* A música como agente terapêutico no tratamento da Doença de Alzheimer. **Revista Psicologia em Pesquisa**, v. 15, n. 1, 2021.

SACKS, O. **Alucinações musicais**: relatos sobre a música e o cérebro. São Paulo: Editora Companhia das Letras. 2015

SEQUEIRA, Joana Alves. **Tratamento da Doença de Alzheimer: na atualidade e no futuro**. Orientador: Sérgio Gonçalves. 2020. 54 fl. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2020.

SHIGIHARA, Yoshihito *et al.* Non-pharmacological treatment changes brain activity in patients with dementia. **Scientific reports**, v. 10, n. 1, p. 1-9, 2020.

VAN DYCK, Christopher H. Anti-amyloid- β monoclonal antibodies for Alzheimer's disease: pitfalls and promise. **Biological psychiatry**, v. 83, n. 4, p. 311-319, 2018.