BioSCIENCE Artigo de Revisão
DOI: https://doi.org/10.55684/2025.83.S1.e00009

Avanços na doença de Alzheimer: diagnóstico precoce, biomarcadores e perspectivas futuras

Advancements in Alzheimer's disease: early diagnosis, biomarkers, and future perspectives

Guilherme Nobre Nogueira[1], Jarbas de Sa Roriz Filho[2], Rafaela Fernandes Gonçalves[3], Maroan Soraia Santos Navas Ribeiro[4], Gustavo Rassier Isolan[5]

RESUMO

Introdução: Avanços recentes na pesquisa de biomarcadores e estruturas diagnósticas, como o sistema de classificação ATN, redefiniram a abordagem do diagnóstico e tratamento precoces. No entanto, permanecem desafios na diferenciação da DA biológica da clínica e na garantia de acesso equitativo a intervenções terapêuticas emergentes.

Objetivo: Explorar os mais recentes avanços no diagnóstico e tratamento da DA, com foco em biomarcadores, técnicas de neuroimagem, insights moleculares e futuras abordagens terapêuticas.

Método: Foi realizada uma revisão integrativa nas bases de dados PubMed, Scopus e Embase. Os critérios de inclusão abrangeram revisões sistemáticas, metanálises e diretrizes clínicas discutindo fisiopatologia, diagnóstico e desenvolvimentos terapêuticos da DA. Foram excluídos estudos com metodologia inadequada ou dados duplicados.

Resultado: Os avanços no diagnóstico molecular, incluindo biomarcadores amilóides e tau, melhoraram significativamente a detecção precoce da DA. A estrutura ATN categoriza a progressão da doença, integrando marcadores neurodegenerativos e inflamatórios. Novas técnicas de imagem, como TRODAT e PET-FDG, oferecem melhor monitoramento da doença. As terapias imunológicas, particularmente anticorpos monoclonais como aducanumabe e lecanemab, mostraram-se promissoras em retardar a progressão da doença, mas a acessibilidade e o custo continuam sendo as principais barreiras.

Conclusão: Embora tenham sido feitos progressos substanciais no diagnóstico e tratamento da DA, persistem desafios críticos em relação à detecção precoce, eficácia terapêutica e acesso aos cuidados de saúde. Pesquisas futuras devem se concentrar na integração de abordagens de medicina de precisão, no desenvolvimento de intervenções econômicas e na expansão de estratégias preventivas.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Alzheimer. Diagnóstico precoce. Biomarcadores. Perspectivas futuras.

Mensagem Central

Avanços recentes na pesquisa da doença de Alzheimer (DA), particularmente na descoberta de biomarcadores, estruturas de diagnóstico como o sistema de classificação ATN e novas abordagens terapêuticas, melhoraram significativamente o diagnóstico precoce e o monitoramento da doença. No entanto, persistem desafios na diferenciação da DA biológica da clínica e na garantia de acesso equitativo a tratamentos emergentes, como anticorpos monoclonais. Apesar do progresso substancial, permanecem questões críticas em relação à detecção precoce, eficácia do tratamento e acessibilidade aos cuidados de saúde.

Perspectiva

Pesquisas futuras em DA devem se concentrar na integração de abordagens de medicina de precisão, que adaptam os tratamentos a pacientes individuais com base em fatores genéticos, ambientais e de estilo de vida. Além disso, é necessário desenvolver terapias econômicas e expandir estratégias preventivas para garantir acesso mais amplo a tratamentos emergentes. Enfrentar esses desafios será essencial para melhorar os resultados clínicos para os pacientes e a acessibilidade dos cuidados em diversas populações.

ABSTRACT

Introduction: Recent advancements in biomarker research and diagnostic frameworks, such as the ATN classification system, have redefined the approach to early diagnosis and treatment. However, challenges remain in differentiating biological from clinical AD and in ensuring equitable access to emerging therapeutic interventions.

Objective: Explore the latest advancements in AD diagnosis and management, focusing on biomarkers, neuroimaging techniques, molecular insights, and future therapeutic approaches.

Method: An integrative review was conducted using PubMed, Scopus, and Embase databases. Inclusion criteria encompassed systematic reviews, meta-analyses, and clinical guidelines discussing AD pathophysiology, diagnostics, and therapeutic developments. Studies with inadequate methodology or duplicate data were excluded.

Result: Advances in molecular diagnostics, including amyloid and tau biomarkers, have significantly enhanced early detection of AD. The ATN framework categorizes the disease's progression, integrating neurodegenerative and inflammatory markers. Novel imaging techniques, such as TRODAT and PET-FDG, offer improved disease monitoring. Immunological therapies, particularly monoclonal antibodies like aducanumab and lecanemab, have shown promise in slowing disease progression, but accessibility and cost remain major barriers.

Conclusion: While substantial progress has been made in AD diagnosis and treatment, critical challenges persist regarding early detection, therapeutic efficacy, and healthcare accessibility. Future research should focus on integrating precision medicine approaches, developing cost-effective interventions, and expanding preventive strategies.

KEYWORDS: Alzheimer's disease. Early diagnosis. Biomarkers. Future perspectives.

[1] Centro Avançado de Neurologia e Neurocirurgia, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará, Brasil
[2] Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará, Brasil
[3] Centro Avançado de Neurologia e Neurocirurgia, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil, Instituto Abuchaim, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil
[4] Cilla Tech Park, Guarapuava, Paraná, Brasil
[5] Centro Avançado de Neurologia e Neurocirurgia, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil; Cilla Tech Park, Guarapuava, Paraná, Brasil

Conflito de interesse: Nenhum | Financiamento: Nenhum | Recebido em: 20/08/2025 | Aceito em: 02/09/2025 | Data de publicação: 25/09/2025 | Correspondência: gisolan@yahoo.com.br | Editor Associado: Carmen Australia Paredes Marcondes Ribas

Como citar:
Nogueira GN, Roriz Filho JA, Gonçalves RF, Ribeiro MSSN, Isolan GR. Avanços na doença de Alzheimer: diagnóstico precoce, biomarcadores e perspectivas futuras. BioSCIENCE. 2025;83:e00009

CC BY

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) representa a forma mais prevalente de demência, sendo responsável por aproximadamente 60-80% dos casos diagnosticados em todo o mundo. É distúrbio neurodegenerativo progressivo caracterizado pela deterioração gradual das funções cognitivas, comportamentais e motoras, com profundas implicações na funcionalidade do indivíduo e na qualidade de vida dos cuidadores.[1] Não é mais sinônimo de demência. DA biológica constitui fator de risco para o declínio cognitivo, que pode levar anos para se manifestar clinicamente ou nunca fazê-lo. O diagnóstico biológico da DA é de grande importância devido aos avanços na detecção de características patológicas antes do início dos sintomas clínicos, utilizando biomarcadores identificados no líquido cefalorraquidiano e nas modalidades de neuroimagem. Desafio crítico está em se distinguir entre DA biológica e clínica e comunicar efetivamente as implicações dessa mudança de paradigma para os profissionais de saúde e a população em geral. Isso é essencial para mitigar o estigma e evitar decisões prematuras sobre a carreira ou estilo de vida dos pacientes. Além disso, a escassez de evidências sobre a eficácia das intervenções nos estágios iniciais da doença complica ainda mais essa discussão.[2,3]

Esta revisão tem como objetivo explorar os avanços diagnósticos recentes e examinar as perspectivas futuras no tratamento dessa condição. O objetivo é fornecer uma visão abrangente para melhorar a compreensão e apoiar o manejo ético dessa doença complexa.

MÉTODO

Esta revisão integrativa da literatura foi realizada pesquisando as bases de dados PubMed, Scopus e Embase. Foram incluídos artigos que abordassem a fisiopatologia da DA, avanços diagnósticos, biomarcadores, tratamentos atuais e perspectivas futuras. Os critérios de inclusão abrangeram: estudos que exploram aspectos fisiopatológicos, diagnósticos ou terapêuticos, revisões sistemáticas, metanálises e diretrizes clínicas. Além disso, foram incluídos artigos que discutem as considerações éticas do diagnóstico precoce e biológico da DA. Foram excluídos os estudos duplicados e aqueles com metodologia inadequada. O objetivo foi compilar informações atualizadas e relevantes, fornecendo visão abrangente do estado atual do conhecimento sobre DA. Assim, 26 artigos foram incluídos nesta revisão.

DISCUSSÃO

Compreensão atual da doença de Alzheimer

A fisiopatologia da DA é predominantemente explicada pela hipótese da tau amiloide, que sugere que o acúmulo extracelular de placas beta-amiloides e a formação intracelular de emaranhados neurofibrilares de tau hiperfosforilados atuam como gatilhos primários para a neurodegeneração. Esses processos patológicos levam à uma cascata de eventos, incluindo disfunção sináptica, inflamação neuroglial, morte neuronal e atrofia cerebral progressiva. O hipocampo e as regiões temporoparietais estão entre as áreas afetadas mais precocemente, correlacionando-se com os déficits de memória e desorientação espacial que caracterizam os estágios iniciais da doença.[4,5]

Além do eixo amiloide-tau, vários outros fatores contribuem significativamente para a complexa fisiopatologia da DA. O estresse oxidativo e a disfunção mitocondrial desempenham um papel crítico na amplificação do dano celular, enquanto a neuroinflamação impulsionada pela microglia hiperativa exacerba a lesão neuronal e a perda sináptica. Além disso, alterações no metabolismo da glicose no cérebro, muitas vezes descritas como "resistência cerebral à insulina", prejudicam ainda mais a função neuronal e a homeostase energética.[4,5]

A predisposição genética também exerce profunda influência no risco de desenvolver DA, sendo a presença do alelo apolipoproteína E4 (ApoE4) o fator de risco genético mais forte identificado até o momento. ApoE4 está associada ao aumento da deposição de beta-amiloide e depuração prejudicada, bem como maior vulnerabilidade a processos neuroinflamatórios e distúrbios metabólicos.[6]

Juntos, esses mecanismos interconectados ressaltam a natureza multifatorial da DA, refletindo interação complexa entre fatores genéticos, moleculares e ambientais que impulsionam a progressão desse distúrbio neurodegenerativo debilitante.

Perspectivas sobre a doença de Alzheimer

A compreensão e o tratamento da DA evoluíram significativamente, particularmente com os recentes avanços na prevenção, intervenção e tratamento da demência, conforme descrito no Relatório de 2024 da Comissão Permanente da Lancet. Este relato destaca a natureza multifacetada da DA, abrangendo sua prevenção, diagnóstico precoce e cuidados abrangentes. No centro desses esforços estão estruturas como o sistema de classificação ATN, que refinou a compreensão da fisiopatologia e dos critérios diagnósticos da DA, e inovações como o uso da transcriptômica para compreensão em nível molecular da doença.[7]

O sistema ATN e os astrócitos reativos

A estrutura ATN (amiloide, tau, neurodegeneração) categoriza os biomarcadores para DA em 3 domínios patológicos principais. Nesse sistema, "A" representa a doença beta amiloide; "T" refere-se a anormalidades relacionadas à tau; e "N" indica neurodegeneração. Essa classificação tornou-se pedra angular para estratificar pacientes em ambientes clínicos e de pesquisa, permitindo intervenções direcionadas.[8]

Os astrócitos reativos desempenham papel intermediário crucial dentro do sistema ATN. Após a deposição de placas beta-amiloides, os astrócitos são ativados e tornam-se reativos. Essas células, intimamente associadas à vasculatura cerebral, medeiam a transição da doença amiloide (A) para a hiperfosforilação tau (T). Suas interações vasculares sugerem papel na modulação da barreira hematoencefálica e na influência das

alterações relacionadas à tau ajusante. Compreender o tempo e os mecanismos da reatividade dos astrócitos pode fornecer janela para a intervenção terapêutica antes que a forma extensa da tau se desenvolva.[9]

Neurodegeneração e biomarcadores

A neurodegeneração, medida pela atrofia neuronal e declínio funcional, é um elemento crítico do sistema ATN. Está intimamente associado à redução no metabolismo da glicose, que pode ser visualizada usando exames PET-FDG. A neuroimagem desempenha papel fundamental na identificação e monitoramento da progressão das alterações neurodegenerativas. Marcadores como o TRODAT, que medem a atividade do transportador de dopamina, estão emergindo como ferramentas para entender a disfunção dopaminérgica e sua relação com o declínio cognitivo na DA. Embora principalmente ligados a distúrbios parkinsonianos, os achados do TRODAT na DA podem revelar mecanismos fisiopatológicos sobrepostos envolvendo integridade sináptica e neurotransmissora.[9]

Avanços no diagnóstico e insights moleculares

Os paradigmas diagnósticos para a DA continuam a evoluir com diretrizes de consenso, como o AA2024 e os critérios IWG2021. Essas estruturas enfatizam a integração de biomarcadores no diagnóstico clínico, indo além da avaliação sintomática para a caracterização molecular. Os avanços nas tecnologias transcriptômicas estão lançando luz sobre os perfis de expressão gênica associados à DA. Esses insights não apenas aprimoram a compreensão dos mecanismos da doença, mas também abrem caminho para abordagens de medicina personalizada.[10,11]

O campo da pesquisa e gestão de DA passou por evolução substancial, conforme destacado pelo relatório de 2024 da Comissão Permanente da Lancet . Um foco crítico da pesquisa contemporânea está na prevenção, intervenção e tratamento da demência, com ênfase na integração de novas ferramentas de diagnóstico e estratégias terapêuticas que visam os estágios iniciais da doença.[7]

Pedra angular desse avanço é a estrutura ATN (amiloide, tau, neurodegeneração), que fornece abordagem estruturada para classificar a DA usando biomarcadores. O sistema ATN delineia a progressão fisiopatológica dela, onde a deposição de beta-amiloide (A) precede a hiperfosforilação da tau (T) e a neurodegeneração (N). Evidências emergentes sugerem que os astrócitos reativos desempenham papel fundamental na transição A-to-T, mediando respostas vasculares e inflamatórias que contribuem para tau à jusante. Essa atividade astrocítica representa potencial alvo terapêutico, preenchendo a lacuna molecular entre as cascatas amiloide e tau.[4-8]

O conceito de neurodegeneração na DA está intimamente associado à atrofia neuronal e à perda de função, que podem ser avaliadas quantitativamente por meio do metabolismo da glicose por modalidades de imagem como PET-FDG. A introdução do TRODAT, um marcador de imagem do transportador de dopamina, expande o escopo do diagnóstico molecular, permitindo avaliações mais refinadas da integridade neural além dos marcadores tradicionais de amiloide e tau. Esses avanços se alinham com as diretrizes internacionais, como as estruturas IWG 2021 e AA 2024, que defendem definições de DA orientadas por biomarcadores para aumentar a precisão do diagnóstico.[9,11,12]

As análises transcriptômicas são outra fronteira na pesquisa da DA, oferecendo insights sobre os perfis de expressão gênica associados à progressão da doença. Esses dados não apenas elucidam os fundamentos moleculares da DA, mas também ajudam na identificação de novos alvos terapêuticos. Enquanto isso, a identificação de 14 fatores de risco modificáveis ressalta a importância da prevenção. As intervenções no estilo de vida - que vão desde atividade física e modificações dietéticas até treinamento cognitivo - são cada vez mais reconhecidas como componentes integrais das estratégias de prevenção da demência.[5,6,8]

Imunologia e terapias baseadas em biomarcadores: uma mudança de paradigma

O advento de terapias baseadas em imunologia, incluindo anticorpos monoclonais como aducanumabe e lecanemab, marcou mudança de paradigma no tratamento da DA. Essas terapias visam mitigar a carga amiloide e retardar o declínio cognitivo, exemplificando o potencial da medicina de precisão. No entanto, persistem barreiras significativas. Os altos custos e a acessibilidade limitada a esses tratamentos avançados afetam desproporcionalmente os países de baixa e média renda, exacerbando as desigualdades globais em saúde.[13]

As abordagens baseadas em biomarcadores não apenas facilitam diagnósticos precoces, mas também permitem intervenções personalizadas que se alinham com o perfil patológico específico de um indivíduo. Apesar desses avanços, sua ampla implementação é dificultada por limitações infraestruturais e econômicas, ressaltando a necessidade de soluções escaláveis para democratizar o acesso a essas tecnologias.

Diagnóstico diferencial doença de Alzheimer

A DA é a forma mais comum de demência em idosos, com sua prevalência aumentando acentuadamente com a idade. O envelhecimento é o fator de risco mais significativo para o desenvolvimento dela, embora a história familiar e a predisposição genética também contribuam. No entanto, as formas familiares autossômicas dominantes, geralmente caracterizadas por início precoce (antes dos 65 anos), representam menos de 5% de todos os casos. Dentre os fatores genéticos, a presença do alelo da apolipoproteína E4 (ApoE4) está altamente associada a casos esporádicos e familiares de DA.[1,3-6]

Do ponto de vista patológico, ela é caracterizada macroscopicamente por atrofia cortical, particularmente em áreas neocorticais associativas e regiões temporais mesiais, como o hipocampo. Microscopicamente, emaranhados neurofibrilares intracelulares compostos de proteína tau e depósitos extracelulares de peptídeo beta-amiloide em placas neuríticas são achados marcantes. O

exame neuropatológico continua sendo o padrão-ouro para o diagnóstico da DA, com base na distribuição e quantidade dessas lesões.[4-6]

Clinicamente, a característica mais precoce e proeminente é o comprometimento da memória episódica. Isso geralmente se manifesta como dificuldade em lembrar eventos recentes, questionamentos repetitivos e extravio de itens pessoais. Em alguns casos, a DA pode se apresentar inicialmente como comprometimento cognitivo leve amnéstico, em que a independência funcional é preservada e a demência ainda não está estabelecida. À medida que a doença progride, o envolvimento dos córtices associativos frontal, temporal e parietal leva ao surgimento de sintomas cognitivos e comportamentais adicionais. Embora a apresentação amnésica seja a mais comum, as formas não amnésicas também são reconhecidas, particularmente nos casos de DA de início precoce.[8,9]

Os marcadores biológicos mais precisos atualmente incluem neuroimagem estrutural e funcional e biomarcadores do líquido cefalorraquidiano. A imagem estrutural, particularmente a ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica, geralmente revela atrofia das estruturas temporais mesiais e dilatação dos cornos temporais dos ventrículos laterais. A análise do líquido cefalorraquidiano mostra aumento das proteínas tau e tau hiperfosforilada com níveis reduzidos de beta-amiloide. A neuroimagem funcional, como a tomografia por emissão de pósitrons (PET) com fluordesoxiglicose, demonstra hipometabolismo temporoparietal posterior característico.[8-11]

Demência vascular

A doença vascular é agora reconhecida como um dos fatores de risco mais identificáveis e modificáveis para a demência, juntamente com o envelhecimento. Os critérios mais amplamente aceitos para o diagnóstico de demência vascular são aqueles estabelecidos pelo Instituto Nacional de Distúrbios Neurológicos e Derrame – *Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences* (NINDS-AIREN). Esses critérios requerem a presença de demência associada à doença cerebrovascular, que é definida por achados de exame neurológico ou evidências de imagem, juntamente com relação clara entre os dois. Essa relação pode incluir o início da demência dentro de 3 meses após um acidente vascular cerebral reconhecido.[13]

Várias características fortalecem o diagnóstico, como distúrbios precoces da marcha (por exemplo, petit-pas ou marcha apráxica), relatos de desequilíbrio, paralisia pseudobulbar, urgência urinária precoce e alterações de personalidade ou humor. Por outro lado, a presença de deficits amnésicos precoces e progressivos, a ausência de lesões vasculares nos exames de imagem ou a falta de sinais neurológicos focais tornam o diagnóstico menos provável. A fisiopatologia do comprometimento cognitivo na demência vascular - agora frequentemente chamada de comprometimento cognitivo vascular - envolve doença de pequenos vasos que leva a alterações da substância branca cerebral (leucoaraiose), pequenos infartos estratégicos ou extensos e lesões subcorticais difusas. Essas alterações interrompem as redes neurais, resultando em sintomas variáveis dependendo do território vascular afetado e da extensão do dano.[14]

A taxa de progressão da demência vascular é variável e pode ser mais lenta do que a observada na DA. No entanto, a taxa de mortalidade tende a ser maior na demência vascular. Com os avanços no tratamento do AVC e melhor controle dos fatores de risco vascular, essa tendência pode mudar nos próximos anos. Pesquisas contínuas são necessárias para esclarecer a interação entre patologia vascular e processos neurodegenerativos e otimizar estratégias terapêuticas para essa condição complexa.[13,14]

Demência frontotemporal

A degeneração lobar frontotemporal (DLFT) engloba grupo heterogêneo de diagnósticos neuropatológicos e síndromes clínicas distintas. É a segunda causa mais comum de demência degenerativa em indivíduos com menos de 65 anos de idade, sendo a DA a primeira. DLFT apresenta diferentes síndromes predominantes: quando as alterações comportamentais dominam, ela é classificada como a variante comportamental da DLFT (bvFTLD). Por outro lado, quando predominam as alterações de linguagem, a condição é denominada afasias progressivas primárias, que incluem demência semântica e afasia progressiva não fluente/agramática.[15]

Na variante comportamental, os sintomas decorrem de danos ao lobo pré-frontal, incluindo empatia reduzida, afeto inadequado, irritabilidade e perda de autoconsciência. A apatia, ligada ao envolvimento do giro cingulado anterior, é característica marcante. Outros sintomas incluem preferências alimentares alteradas, hipersexualidade e comportamento de utilização, que estão associados a danos orbitofrontais. Pacientes com envolvimento do lobo temporal direito podem apresentar comportamentos antissociais, hiper-religiosidade e tendências compulsivas. As avaliações cognitivas geralmente revelam disfunção executiva, com memória e habilidades visuoespaciais relativamente preservadas. O parkinsonismo é observado em aproximadamente 20% dos casos.[16-18]

A demência semântica se manifesta como um distúrbio de linguagem fluente caracterizado pela perda progressiva do conhecimento e compreensão das palavras, muitas vezes acompanhada de parafasias semânticas. Patologicamente, está associada à atrofia temporal anterior assimétrica, predominantemente ligada à proteinopatia TDP-43. A afasia progressiva não fluente/agramática, por outro lado, apresenta agrammatismo, apraxia de fala e parafasias fonêmicas, com redução acentuada na produção de palavras e dificuldades de articulação.[16-18]

O diagnóstico de DLFT depende de técnicas de neuroimagem, como ressonância magnética cerebral e FDG-PET, que podem revelar padrões de atrofia e hipometabolismo característicos da doença. Em casos pré-senis, a análise do líquido cefalorraquidiano também é recomendada para dar suporte ao diagnóstico. A pesquisa em andamento sobre biomarcadores e contribuições genéticas continua a refinar a precisão

diagnóstica e informar as estratégias de tratamento para esse complexo grupo de demências.[16-18]

Demência com corpos de Lewy (DCL)

A DCL é reconhecida como a segunda causa mais comum de demência neurodegenerativa, superada apenas pela DA. É caracterizada por demência progressiva acompanhada de parkinsonismo - tipicamente simétrico com tremor mínimo - alucinações visuais recorrentes e flutuações cognitivas.[15]

A flutuação cognitiva está entre os sintomas mais prevalentes, afetando até 90% dos pacientes. Manifesta-se como variações na atenção, consciência e sonolência diurna. As alucinações visuais geralmente surgem nos estágios iniciais da DCL, contrastando com a DA, onde geralmente aparecem mais tarde. O parkinsonismo na DCL demonstra resposta limitada à levodopa, auxiliando no diagnóstico diferencial. As avaliações cognitivas na DCL geralmente revelam prejuízos na atenção, habilidades visuoespaciais e práxis construtiva, enquanto a memória episódica é relativamente preservada nos estágios iniciais. Técnicas de neuroimagem funcional, como SPECT e PET, podem auxiliar no diagnóstico, mostrando perfusão ou metabolismo reduzidos nas regiões parietal posterior e occipital.[19,20]

Testes de avaliação

A investigação diagnóstica para demência requer abordagem abrangente envolvendo testes cognitivos, análises laboratoriais e estudos de imagem para excluir causas reversíveis e confirmar a doença subjacente.[15]

Os testes cognitivos desempenham papel fundamental na avaliação da extensão e natureza do comprometimento cognitivo. Ferramentas padronizadas, como a Avaliação Cognitiva de Montreal, o Mini-Exame do Estado Mental, testes de fluência verbal e o teste de desenho do relógio são empregados para avaliar a memória, a função executiva, as habilidades de linguagem e as habilidades visuoespaciais. Essas avaliações fornecem informações críticas sobre o padrão de déficits cognitivos, o que pode orientar o diagnóstico diferencial.[21-23]

Investigações laboratoriais são essenciais para descartar causas metabólicas ou infecciosas de declínio cognitivo. Os testes de rotina incluem medições dos níveis de vitamina B12 e hormônio estimulante da tireoide para identificar deficiências ou disfunção tireoidiana, testes de função renal para detectar nefropatia subjacente, avaliação de eletrólitos para desequilíbrios e marcadores inflamatórios para descartar infecções sistêmicas ou do sistema nervoso central.[21-23]

A neuroimagem é pedra angular na avaliação da demência, oferecendo insights estruturais e funcionais. A ressonância magnética é utilizada para detectar atrofia do hipocampo, uma marca registrada da DA, e outras condições neurodegenerativas. Técnicas avançadas de imagem funcional, como tomografia por emissão de pósitrons amiloides (PET) e PET com fluorodesoxiglicose (FDG-PET), são valiosas para detectar placas amiloides e avaliar a atividade metabólica cerebral, respectivamente. Essas modalidades ajudam a distinguir entre diferentes tipos de demência e fornecem informações prognósticas.[23]

Essa abordagem diagnóstica integrativa é fundamental para caracterizar com precisão o tipo e o estágio da demência, orientar as decisões de tratamento e facilitar o atendimento individualizado ao paciente.

Perspectivas emergentes

Nos últimos anos, anticorpos monoclonais como aducanumabe e lecanemabe demonstraram eficácia promissora em retardar o declínio cognitivo, reduzindo a carga cerebral de beta-amiloide. Esses desenvolvimentos representam mudança de paradigma no cenário de tratamento de doenças neurodegenerativas, particularmente DA. Além disso, a pesquisa em andamento sobre moduladores da proteína tau oferece caminho complementar para abordar a doença neurofibrilar. Abordagens não farmacológicas, incluindo estimulação cerebral profunda, também ganharam atenção significativa, com descobertas preliminares sugerindo benefícios potenciais na modulação de redes neurais e na melhoria da função cognitiva.[12]

Outros avanços notáveis incluem a identificação precoce de indivíduos com alto risco de demência por meio de testes genéticos e perfis de biomarcadores. Os avanços na medicina de precisão permitiram a estratificação de pacientes com base em seus perfis genéticos e bioquímicos, abrindo caminho para intervenções direcionadas. Além disso, intervenções baseadas no estilo de vida destinadas a aumentar a reserva cognitiva surgiram como um componente vital das estratégias preventivas. Essas intervenções abrangem programas personalizados de atividade física, treinamento cognitivo e otimização nutricional, ressaltando a importância de uma abordagem holística para mitigar o impacto das doenças neurodegenerativas.[3,8,15]

Coletivamente, esses avanços refletem abordagem multifacetada para a pesquisa e tratamento da demência, integrando inovações farmacológicas, avanços tecnológicos e estratégias preventivas para enfrentar os desafios complexos impostos por esses distúrbios.

Fatores de risco modificáveis e estratégias de prevenção

A identificação de 14 fatores de risco modificáveis para demência, incluindo hipertensão, diabete, obesidade, inatividade física e isolamento social, mudou o foco para a prevenção. Intervenções direcionadas que abordem esses fatores podem atrasar ou prevenir até 40% dos casos de demência em todo o mundo. Modificações no estilo de vida, como engajamento cognitivo, atividade física e otimização da saúde vascular, agora são parte integrante de estratégias abrangentes de prevenção da demência.[4,6]

A integração de ferramentas de diagnóstico inovadoras, como imagens TRODAT e transcriptômica, juntamente com a estrutura ATN, representa mudança de paradigma na abordagem da DA. Esses avanços são complementados por ênfase crescente na prevenção por meio da modificação dos fatores de risco. Conforme destacado pelo Relatório Lancet de 2024, o futuro do tratamento da DA provavelmente dependerá da

combinação de detecção precoce, terapias direcionadas molecularmente e medidas preventivas de base ampla. Juntas, essas estratégias visam reduzir a carga da DA e melhorar a qualidade de vida dos indivíduos afetados e suas famílias.[7]

Direções e desafios futuros

O futuro da pesquisa de DA deve priorizar várias áreas-chave para impulsionar progresso significativo. Primeiro, as intervenções terapêuticas devem ter como objetivo intervir mais cedo na cascata amiloide-tau, particularmente na transição A-to-T, para alterar a trajetória da doença antes que ocorram danos irreversíveis. Em segundo lugar, as estratégias preventivas direcionadas às populações de risco são cruciais, com ênfase em modificações no estilo de vida, como atividade física e intervenções dietéticas, para reduzir a incidência e retardar a progressão da doença.[3]

Além disso, a integração da Inteligência Artificial na pesquisa da DA tem o potencial de revolucionar os recursos de diagnóstico, permitindo previsão de risco mais precisa, detecção precoce e monitoramento em tempo real da progressão da doença, melhorando assim os resultados.

O campo está em uma encruzilhada crítica, com avanços significativos em biomarcadores, terapias imunológicas e pesquisa transcriptômica abrindo caminho para abordagens de tratamento personalizadas. No entanto, a superação das barreiras econômicas e de infraestrutura ao acesso continua sendo essencial, principalmente em países de baixa e média renda, para garantir que essas inovações beneficiem todos os pacientes. À medida que a comunidade científica continua a decodificar as complexidades da DA, foco equilibrado na intervenção precoce, prevenção e soluções escaláveis será fundamental para traduzir esses avanços em melhorias tangíveis na saúde global.[3]

Limitações

Como revisão narrativa, a capacidade de avaliar quantitativamente a eficácia das novas terapias e intervenções discutidas é limitada. A análise qualitativa limita a objetividade dos achados, dificultando comparações diretas entre diferentes abordagens e o estabelecimento de conclusões firmes sobre sua eficácia relativa.

O artigo não incluiu literatura cinzenta, como teses, dissertações e relatórios não publicados, o que pode resultar em perspectiva um tanto limitada sobre o estado atual da DA. A omissão de tais fontes poderia potencialmente ignorar estudos e descobertas importantes não publicados em periódicos revisados por pares.

A revisão não incorporou dados longitudinais abrangentes sobre a progressão da doença, o que forneceria compreensão mais robusta de como as novas terapias influenciam o curso natural da DA ao longo do tempo. Estudos de acompanhamento em longo prazo são essenciais para avaliar o impacto sustentado das intervenções.

A análise de biomarcadores e terapias imunológicas emergentes é limitada pela disponibilidade e acessibilidade dessas ferramentas avançadas de diagnóstico. Essa limitação pode não refletir a aplicação no mundo real em ambientes com recursos limitados, onde essas tecnologias podem não estar prontamente disponíveis.

A falta de dados de populações diversas e representativas pode dificultar a generalização dos achados. Dadas as disparidades no acesso à saúde e na disponibilidade tecnológica, especialmente em países de baixa e média renda, as conclusões podem não ser aplicáveis em diferentes grupos demográficos ou configurações geográficas.

CONCLUSÃO

A DA continua sendo um dos desafios mais formidáveis da medicina moderna devido à sua alta prevalência e profundo impacto na qualidade de vida. Os avanços na compreensão de sua fisiopatologia e o desenvolvimento de novos biomarcadores têm sido fundamentais para permitir o diagnóstico precoce e refinar as estratégias terapêuticas. No entanto, persistem obstáculos significativos, incluindo os altos custos de novos tratamentos, acesso desigual e limitações na eficácia terapêutica. O objetivo final no campo é desenvolver tratamentos eficazes que não apenas abordem os sintomas, mas também previnam o aparecimento de demência. No entanto, o diagnóstico da DA com base apenas em construções clínicas e biológicas, sem compreensão abrangente de quando os sintomas se manifestarão, é prematuro e problemático. Recomenda-se que indivíduos positivos para amiloide ou aqueles com evidência de biomarcador de DA, mas que permanecem cognitivamente normais, não sejam rotulados como portadores de DA. Em vez disso, esses indivíduos devem ser considerados em risco para DA, com a expansão da DA pré-sintomática como construto diagnóstico mais preciso. Essa abordagem enfatiza os biomarcadores como indicadores de proximidade do início dos sintomas, em vez de diagnósticos definitivos. As direções futuras da pesquisa devem se concentrar em 2 áreas críticas: estudos observacionais longitudinais que avaliam simultaneamente fatores de risco de estilo de vida e biomarcadores para determinar suas contribuições independentes para o comprometimento cognitivo e demência durante longos períodos de acompanhamento. São necessários ensaios clínicos intervencionistas que testem a eficácia de terapias direcionadas à DA e outras estratégias de redução de risco, com o objetivo de diminuir a incidência de comprometimento cognitivo e avaliar cuidadosamente os perfis terapêuticos de risco-benefício. Além disso, o diagnóstico precoce baseado em biomarcadores pode melhorar a precisão prognóstica e informar variações no risco de mortalidade. No entanto, a tradução desses avanços para a prática clínica requer investimentos robustos em pesquisa básica e translacional, juntamente com políticas eficazes de saúde pública para garantir acessibilidade e equidade. Esses esforços são essenciais para transformar o cenário do tratamento da DA nas próximas décadas.

Contribuição dos autores

Guilherme Nobre Nogueira: Análise formal, Metodologia
Jarbas de Sa Roriz Filho: Validação, Escrita – revisão e edição
Rafaela Fernandes Gonçalves: Administração do projeto
Maroan Soraia Santos Navas Ribeiro: Administração do projeto
Gustavo Rassier Isolan: Administração do projeto

REFERÊNCIAS

1. Jack-Jr CR, Andrews JS, Beach TG, Buracchio T, Dunn B, Graf A, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. Alzheimer's Association. 2024;20(8):5143-69. https://doi.org/10.1002/alz.13859
2. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2018;14(4):535-62. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018
3. Nitrini R. What is "biological Alzheimer's disease"? Dement Neuropsychol. 2024;18:e2024E001. https://doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2024-E001
4. Kepp KP, Robakis NK, Høilund-Carlsen PF, Sensi SL, Vissel B. The amyloid cascade hypothesis: an updated critical review. Brain. 2023;146(10):3969-90. https://doi.org/10.1093/brain/awad159
5. Dubois B, Villain N, Schneider L, Fox N, Campbell N, Galasko D, et al. Alzheimer disease as a clinical-biological construct—an International Working Group recommendation. JAMA Neurol. 2024;81(12):1304-11. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2024.3770
6. Blennow K, Zetterberg H. Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future. J Intern Med. 2018;284(6):643-63. https://doi.org/10.1111/joim.12816
7. Livingston G, Huntley J, Liu KY, Costafreda SG, Selbæk G, Alladi S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. Lancet. 2024;404(10452). https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)01296-0
8. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. Science. 2002;297(5580):353-6. https://doi.org/10.1126/science.1072994
9. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, et al. Preclinical Alzheimer's disease: definition, natural history, and diagnostic criteria. Alzheimers Dement. 2016;12(3):292-323. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.002
10. Moscoso A, Villain N. 2024 AA criteria for Alzheimer's disease diagnosis: mainly anchored at Aβ not tau. Alzheimers Dement. 2024;20(12):9079-81. https://doi.org/10.1002/alz.14340
11. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, Rabinovici GD, Sabbagh M, Cappa S, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. Lancet Neurol. 2021;20(6):484-96. https://doi.org/10.1016/s1474-4422(21)00066-1
12. Dyck CHV, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2023;388(1):9-21. https://doi.org/10.1056/nejmoa2212948
13. van Straaten EC, Scheltens P, Knol DL, Buchem MAV, Dijk EJV, Hofman PAM, et al. Operational definitions for the NINDS-AIREN criteria for vascular dementia: an interobserver study. Stroke. 2003;34(8):1907-12. https://doi.org/10.1161/01.str.0000083050.44441.10
14. O'Brien JT, Thomas A. Vascular dementia. Lancet. 2015;386(10004):1698-706. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00463-8
15. Parmera JB, Nitrini R. Demências: da investigação ao diagnóstico. Rev Med. 2015;94(3):179. https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v94i3p179-184
16. Restrepo-Martinez M, Ruiz-Garcia R, Houpt J, Ang LC, Chaudhari S, Finger E. The diagnostic challenges of late-onset neuropsychiatric symptoms and early-onset dementia: a clinical and neuropathological case study. Cogn Behav Neurol. 2024;37(4):226-36. https://doi.org/10.1097/wnn.0000000000000379
17. Liampas I, Siokas V, Stamati P, Kyriakoulopoulou P, Tsouris Z, Zoupa E, et al. Neuropsychiatric symptoms associated with frontotemporal atrophy in older adults without dementia. Int J Geriatr Psychiatry. 2024;39(12):e70008. https://doi.org/10.1002/gps.70008
18. Agosta F, Basaia S, Spinelli EG, Facente F, Lumaca L, Ghirelli A, et al. Modelling pathological spread through the structural connectome in the frontotemporal dementia clinical spectrum. Brain. 2024:awae391. https://doi.org/10.1093/brain/awae391
19. Giannakis A, Sioka C, Kloufetou E, Konitsiotis S. Cognitive impairment in Parkinson's disease and other parkinsonian syndromes. J Neural Transm (Vienna). 2025;132(3):341-55. https://doi.org/10.1007/s00702-024-02865-0
20. Ho HH, Wing SS. βSynuclein ubiquitination – functions in proteostasis and development of Lewy bodies. Front Mol Neurosci. 2024;17:1498459. https://doi.org/10.3389/fnmol.2024.1498459
21. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. Lancet. 2020;396(10248):413-46. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30367-6
22. Braak H, Braak E. Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol. 1991;82(4):239-59. https://doi.org/10.1007/bf00308809
23. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011;7(3):280-92. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003