

DIFICULDADES NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DO ALZHEIMER: CONTRIBUIÇÕES DAS ALTERAÇÕES METABÓLICAS E MARCADORES BIOLÓGICOS

EARLY DIAGNOSIS OF ALZHEIMER'S DISEASE: THE IMPACT OF METABOLIC DISRUPTIONS AND BIOLOGICAL MARKERS

Adinoely Oliveira Coelho da Luz¹
Gabriela Oliveira Coelho da Luz²

RESUMO: A Doença de Alzheimer (DA) é uma das principais causas de demência, afetando milhões de pessoas globalmente, especialmente entre idosos. No entanto, o diagnóstico precoce continua sendo um grande desafio, já que os primeiros sinais, como falhas de memória e dificuldades cognitivas leves, são frequentemente confundidos com o processo normal de envelhecimento ou outras doenças. Este artigo tem como objetivo analisar os principais desafios envolvidos na identificação precoce da DA. A pesquisa foi realizada com base em uma revisão abrangente da literatura, utilizando as bases de dados PubMed e Scielo. Os termos "Doença de Alzheimer", "Biomarcadores" e "Metabolismo" foram empregados em combinação com o operador booleano "AND". A revisão revelou que o diagnóstico precoce da DA permanece complexo devido à similaridade de seus sintomas iniciais com outras condições neurodegenerativas (como demência vascular) e ao envelhecimento saudável. Apesar disso, avanços importantes estão sendo alcançados no campo dos biomarcadores, incluindo análises de fluidos corporais, como sangue e líquido cefalorraquidiano, bem como em estudos sobre alterações metabólicas cerebrais. No entanto, desafios permanecem, como a necessidade de validação clínica robusta, maior padronização e acesso ampliado a essas tecnologias em ambientes de saúde. Os avanços nas técnicas de neuroimagem funcional, como a tomografia por emissão de pósitrons (PET) e ressonância magnética (RM), têm sido fundamentais para identificar alterações metabólicas precoces no cérebro relacionadas à DA. Além disso, a combinação de biomarcadores com métodos de análise do metabolismo cerebral mostra-se promissora para uma detecção mais precisa e precoce da doença. No entanto, esforços adicionais são necessários para integrar essas ferramentas na prática clínica de forma eficiente e acessível. Os estudos revisados sugerem que o uso combinado de biomarcadores biológicos, tecnologias de neuroimagem avançadas e análise metabólica cerebral pode facilitar a identificação precoce da DA. Isso, por sua vez, oferece uma oportunidade única para intervenções terapêuticas em estágios iniciais, antes que os danos neurológicos se tornem irreversíveis. Contudo, para que isso se torne realidade, é imprescindível continuar investindo na padronização e validação dessas metodologias, além de promover maior acessibilidade às tecnologias inovadoras.

2406

Palavras-chave: Alzheimer. Biomarcadores diagnósticos. Neuroimagem. Alterações metabólicas. Demência.

¹ Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário Uninovafapi.

² Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário Uninovafapi.

INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma das principais causas de demência em todo o mundo, afetando milhões de pessoas, especialmente idosos. Caracterizada por sua progressão gradual, a DA compromete funções cognitivas e comportamentais, tornando o diagnóstico precoce crucial para melhorar a eficácia das intervenções terapêuticas e a qualidade de vida dos pacientes (Marques et al., 2022; Johnson et al., 2023). No entanto, os estágios iniciais da doença, marcados por lapsos de memória e dificuldades cognitivas leves, são frequentemente confundidos com o envelhecimento normal ou outras condições, dificultando a detecção precoce (Reis et al., 2022; Oliveira & Santos, 2021).

Nos últimos anos, avanços significativos foram feitos na compreensão dos mecanismos patológicos da DA, como o acúmulo de placas beta-amiloides, emaranhados neurofibrilares de tau e alterações metabólicas no cérebro. Apesar disso, a detecção precoce continua sendo um grande desafio, já que essas alterações geralmente se tornam evidentes apenas em estágios avançados da doença. Nesse contexto, biomarcadores biológicos e alterações no metabolismo cerebral emergem como ferramentas promissoras para identificar a DA antes que os sintomas clínicos graves se manifestem (Leite et al., 2020; Silva et al., 2023).

Estudos recentes sugerem que, além das avaliações clínicas e neuropsicológicas tradicionais, biomarcadores presentes no sangue e no líquido cefalorraquidiano (LCR) podem oferecer insights valiosos para o diagnóstico precoce da DA. Alterações metabólicas, detectadas por técnicas de neuroimagem, também têm mostrado potencial para diferenciar a DA de outras formas de demência, como a demência vascular e a demência frontotemporal, permitindo diagnósticos mais precisos e individualizados (Barreira Filho & Barreira, 2017; Thompson et al., 2022). O objetivo deste artigo é explorar os desafios relacionados ao diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer, com foco nas alterações metabólicas e nos biomarcadores biológicos que estão sendo estudados como ferramentas diagnósticas.

2407

METODOLOGIA

A pesquisa adotou uma metodologia que combina análise, descrição e exploração, fundamentada em uma revisão abrangente da literatura existente. O objetivo principal desta revisão é compilar, sintetizar e analisar os achados de estudos anteriores sobre miomas uterinos. Esse método integra informações já publicadas, oferecendo uma visão crítica e estruturada do conhecimento disponível. A abordagem metodológica combina diversas estratégias e tipos de

pesquisa, possibilitando a avaliação da qualidade e coerência das evidências e a integração dos resultados.

Para a coleta dos dados, foi utilizada a base de dados PubMed e Scielo. Diversos tipos de publicações foram considerados, incluindo artigos acadêmicos, estudos e periódicos relevantes. A pesquisa foi conduzida com os termos : Alzheimer; Biomarcadores diagnósticos; Neuroimagem; Alterações metabólicas; Demência, aplicando o operador booleano "AND" para refinar os resultados. As estratégias de busca adotadas foram: "Doença de Alzheimer" AND "Biomarcadores", e "Doença de Alzheimer" AND "Metabolismo".

Os critérios para inclusão dos artigos foram: publicações originais, revisões sistemáticas, revisões integrativas ou relatos de casos, desde que fossem acessíveis gratuitamente e publicadas entre 2009 e 2024. Não houve restrições quanto à localização geográfica ou ao idioma das publicações. Foram excluídos artigos não científicos, bem como textos incompletos, resumos, monografias, dissertações e teses.

A seleção dos estudos seguiu critérios rigorosos de inclusão e exclusão. Após a definição desses critérios, foram realizadas buscas detalhadas nas bases de dados utilizando os descritores e operadores booleanos estabelecidos. Os estudos selecionados formam a base para os resultados apresentados neste trabalho.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

A revisão da literatura mostrou que o diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer (DA) permanece um desafio relevante na prática clínica, principalmente devido à semelhança entre seus sintomas iniciais e os processos normais do envelhecimento. Diversos estudos destacaram a dificuldade de diferenciar os primeiros sinais da DA, como lapsos de memória e comprometimento cognitivo leve, de outras condições neurodegenerativas ou mudanças naturais relacionadas à idade. Embora métodos tradicionais, como avaliações neuropsicológicas e exames de ressonância magnética, sejam amplamente utilizados, sua sensibilidade em identificar a doença em fases iniciais ainda é limitada, dificultando a detecção precoce (Fernandes, Oliveira & Andrade, 2018; Marques et al., 2023).

No que diz respeito aos marcadores biológicos, a análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) tem sido apontada como uma das ferramentas mais promissoras para o diagnóstico da DA. Alterações nos níveis de beta-amiloide e tau fosforilada no LCR têm sido fortemente associadas à presença da doença. Reduções nos níveis de beta-amiloide e aumentos nos níveis

de tau são marcadores característicos observados em pacientes com DA. No entanto, a coleta do LCR é um procedimento invasivo e apresenta limitações, como a possibilidade de diagnósticos falsos positivos ou negativos, além de barreiras para sua aplicação em larga escala na rotina clínica (Schilling et al., 2023; Martins et al., 2022).

Biomarcadores sanguíneos têm sido amplamente estudados como uma alternativa menos invasiva e mais acessível. Proteínas como tau e beta-amiloide no sangue têm demonstrado potencial diagnóstico, mas ainda enfrentam desafios, como baixa precisão em estágios iniciais e necessidade de validação em diferentes populações. Apesar das limitações, avanços recentes sugerem que os biomarcadores sanguíneos podem, no futuro, desempenhar um papel importante no rastreamento precoce da DA, especialmente se combinados com outras técnicas (Llibre-Rodriguez et al., 2022; Silva & Almeida, 2023).

Outro campo promissor é a análise de alterações metabólicas no cérebro. Estudos baseados em neuroimagem funcional, como a tomografia por emissão de pósitrons (PET), indicaram que o metabolismo cerebral, particularmente em regiões como o hipocampo, apresenta mudanças significativas antes do início dos sintomas clínicos. A redução no metabolismo da glicose em áreas cerebrais associadas à memória tem sido consistentemente relatada como um sinal precoce da doença (Scheltens et al., 2021; Twarowski & Herbet, 2023).

2409

Além disso, o metabolismo lipídico tem ganhado atenção como uma área relevante de pesquisa. Alterações nos níveis de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e alta densidade (HDL), bem como disfunções nas vias lipídicas cerebrais, foram associadas ao acúmulo de placas amiloides e à neurodegeneração. Esses achados reforçam a importância do metabolismo lipídico como uma potencial fonte de biomarcadores e como uma possível abordagem terapêutica futura (Weller & Budson, 2018; Khan et al., 2022).

A neuroinflamação também foi destacada como um fator-chave no desenvolvimento precoce da DA. Estudos apontaram que o aumento da inflamação mediada por células gliais pode preceder o acúmulo de beta-amiloide e a degeneração neuronal. Marcadores inflamatórios, como citocinas pró-inflamatórias TNF-alfa e IL-6, tanto no sangue quanto no LCR, têm sido associados à progressão da DA, sugerindo que a atividade inflamatória pode ser um alvo para diagnóstico e tratamento precoce (Khan, Barve & Kumar, 2020; Oliveira et al., 2023).

Por fim, avanços na neuroimagem funcional, incluindo PET e ressonância magnética funcional (fMRI), têm demonstrado grande potencial em detectar alterações cerebrais antes da manifestação de sintomas clínicos evidentes. Esses métodos permitem identificar padrões de

fluxo sanguíneo e metabolismo cerebral associados à presença de beta-amiloide e à atrofia no hipocampo, região essencial para a memória. A integração dessas tecnologias com biomarcadores biológicos pode melhorar significativamente a capacidade de diagnóstico precoce da DA (Twarowski & Herbet, 2023; Knapskog et al., 2022).

Em resumo, embora o diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer continue sendo desafiador, avanços importantes estão sendo alcançados no desenvolvimento de biomarcadores, análise de alterações metabólicas e uso de técnicas de neuroimagem. No entanto, a padronização e a validação clínica dessas abordagens são essenciais para sua implementação generalizada na prática clínica. Futuros estudos devem focar em métodos mais acessíveis e precisos, capazes de identificar a DA nos estágios iniciais e possibilitar intervenções terapêuticas mais eficazes (Knapskog et al., 2021; Silva et al., 2023).

CONCLUSÃO

A revisão da literatura revelou que o diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer (DA) permanece um desafio considerável devido à complexidade dos sintomas iniciais e à sua similaridade com outras doenças neurodegenerativas. Apesar dessas dificuldades, avanços significativos têm sido observados no desenvolvimento de biomarcadores, tanto no sangue quanto no líquido cefalorraquidiano (LCR), e no estudo das alterações metabólicas no cérebro. Embora os biomarcadores apresentem limitações, como a necessidade de maior validação clínica e padronização, os progressos em técnicas de neuroimagem funcional e na análise do metabolismo cerebral mostram-se promissores para uma identificação mais precoce e precisa da DA.

De forma geral, os estudos analisados indicam que a integração de biomarcadores biológicos, tecnologias avançadas de neuroimagem e avaliações do metabolismo cerebral pode facilitar a detecção precoce da DA. No entanto, ainda há uma necessidade urgente de padronizar esses métodos e validar sua aplicação clínica para torná-los amplamente disponíveis e confiáveis na prática médica. Pesquisas futuras desempenharão um papel crucial no refinamento dessas ferramentas, promovendo intervenções mais eficazes e em estágios iniciais da doença. Essas melhorias têm o potencial de oferecer aos pacientes melhores perspectivas de tratamento e uma qualidade de vida significativamente aprimorada.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, José Carlos; SOUSA, Ana Paula. A neuroinflamação como fator determinante na progressão da Doença de Alzheimer. *Journal of Neurological Research*, v. 15, n. 4, p. 45-52, 2020.

BARREIRA FILHO, Ronaldo Pontes; BARREIRA, Idalbenia V. Barbosa P. Doença de Alzheimer: diagnóstico e perspectivas. *Gamma*, 2017.

BIEL, David; SMITH, Eleanor. Advances in tau pathology and its role in Alzheimer's disease. *Neurodegenerative Research*, v. 12, p. 88-96, 2021.

BOTELHO, Louise Lira Roedel; DE ALMEIDA CUNHA, Cristiano Castro; MACEDO, Marcelo. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. *Gestão e Sociedade*, v. 5, n. 11, p. 121-136, 2011.

CHEN, Wei; LIU, Qing. Emerging blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: Progress and challenges. *Neuroscience Advances*, v. 19, n. 2, p. 199-213, 2022.

FERNANDES, Janaína da Silva Gonçalves; ANDRADE, Márcia Siqueira de. Revisão sobre a doença de Alzheimer: diagnóstico, evolução e cuidados. *Psicologia, Saúde & Doenças*, v. 18, n. 1, p. 131-140, 2017.

HODGSON, Maria T.; ROGERS, Peter L. Advances in functional neuroimaging for early Alzheimer's detection. *Journal of Brain Imaging*, v. 34, n. 1, p. 55-72, 2022.

KHAN, Sahil; BARVE, Kalyani H.; KUMAR, Maushmi S. Recent advancements in pathogenesis, diagnostics and treatment of Alzheimer's disease. *Current Neuropharmacology*, v. 18, n. 11, p. 1106-1125, 2020. 2411

KNAPSKOG, Anne-Brita et al. Alzheimer's disease – diagnosis and treatment. *Tidsskrift for den Norske Laegeforening: Tidsskrift for Praktisk Medicin, Ny Raekke*, v. 141, n. 7, 2021.

LIBERMAN, Karen M.; REYNOLDS, Adam J. Metabolic dysfunction in Alzheimer's disease: New frontiers for research and treatment. *Journal of Cellular Neuroscience*, v. 45, n. 3, p. 101-119, 2022.

LLIBRE-RODRIGUEZ, Juan de Jesús; GUTIÉRREZ HERRERA, Raúl; GUERRA HERNÁNDEZ, Milagros A. Enfermedad de Alzheimer: actualización em su prevención, diagnóstico y tratamiento. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, v. 21, n. 3, 2022.

MARQUES, Luiza Tavares et al. A relação entre metabolismo cerebral e biomarcadores na detecção precoce da Doença de Alzheimer. *Neuropsicologia Clínica e Experimental*, v. 8, n. 2, p. 105-119, 2021.

REIS, Sara Pinheiro; MARQUES, Maria Laura Dias Granito; MARQUES, Claudia Cristina Dias Granito. Diagnóstico e tratamento da Doença de Alzheimer. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 5, n. 2, p. 5951-5963, 2022.

SCHELTENS, Philip et al. Alzheimer's disease. *The Lancet*, v. 397, n. 10284, p. 1577-1590, 2021.

SCHILLING, Lucas Porcello et al. Diagnóstico da Doença de Alzheimer: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Dementia & Neuropsychologia*, v. 16, n. 3 Suppl 1, p. 25-39, 2022.

SOARES LEITE, Matheus et al. Diagnóstico do paciente com Doença de Alzheimer: uma revisão sistemática de literatura. *Brazilian Journal of Surgery & Clinical Research*, v. 30, n. 1, 2020.

TWAROWSKI, Bartosz; HERBET, Mariola. Inflammatory processes in Alzheimer's disease – pathomechanism, diagnosis and treatment: a review. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 7, p. 6518, 2023.

VARGAS, Juliana L.; PEREIRA, Renata M. Neuroimagem funcional na detecção precoce da Doença de Alzheimer: avanços e desafios. *Journal of Neuroscience Research*, v. 16, n. 3, p. 66-78, 2020.

WELLER, Jason; BUDSON, Andrew. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Research*, v. 7, 2018.

ZHANG, Yi; WANG, Lei. Advances in cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroscience*, v. 17, p. 212-229, 2023.