



Estratégias de neuroproteção no tratamento da doença de Alzheimer: avanços e perspectivas

Neuroprotection strategies in the treatment of Alzheimer's disease:
advances and perspectives

Estrategias de neuroproteccion en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer:
avances y perspectivas

Fernanda Marques Moreira¹, Maria Eduarda Alves Luciano¹, Giovana Leopoldino de Carvalho¹,
Bárbara Costa Faria¹, João de Sousa Pinheiro Barbosa¹.

RESUMO

Objetivo: Explorar os avanços e perspectivas das estratégias de neuroproteção no tratamento da Doença de Alzheimer, visando contribuir para o aprimoramento do cuidado clínico e da qualidade de vida dos pacientes.

Métodos: Trata-se de uma revisão integrativa com abordagem qualitativa, realizada por meio de buscas nas bases PubMed, Scopus e Web of Science, utilizando a estratégia PICO. Foram incluídos artigos publicados entre 2020 e 2024 que abordassem estratégias de neuroproteção na Doença de Alzheimer, com base em evidências clínicas e experimentais.

Resultados: A análise identificou múltiplas abordagens promissoras com potencial neuroprotetor, incluindo compostos naturais (ácido ursólico, ácido valérico, paeonol, quercetina), terapias não farmacológicas (ioga, exercício físico), e estratégias farmacológicas (ranolazina, donepezil, Cerebrolysin). Os efeitos neuroprotetores observados incluíram melhora cognitiva, redução de neuroinflamação, estresse oxidativo, modulação sináptica e preservação da substância cinzenta. Estudos in silico também apontaram moléculas do azeite de oliva como candidatos promissores.

Considerações finais: As evidências apontam para um cenário em expansão nas terapias de neuroproteção, com intervenções farmacológicas, naturais e comportamentais mostrando resultados positivos. Contudo, ainda há necessidade de ensaios clínicos robustos e validação translacional para consolidação das terapias na prática clínica.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, Neuroproteção, Terapias emergentes, Qualidade de vida, Estratégias terapêuticas.

ABSTRACT

Objective: To explore the advances and perspectives of neuroprotection strategies in the treatment of Alzheimer's disease, aiming to contribute to the improvement of clinical care and quality of life of patients.

Methods: This is an integrative review with a qualitative approach, carried out through searches in the PubMed, Scopus and Web of Science databases, using the PICO strategy. Articles published between 2020 and 2024 that addressed neuroprotection strategies in Alzheimer's disease, based on clinical and experimental evidence, were included.

Results: The analysis identified multiple promising approaches with neuroprotective potential, including natural compounds (ursolic acid, valeric acid, paeonol, quercetin), non-pharmacological therapies (yoga, physical exercise), and pharmacological strategies (ranolazine, donepezil, Cerebrolysin). The

¹ Centro Universitário de Brasília (CEUB), Brasília - DF.

observed neuroprotective effects included cognitive improvement, reduction of neuroinflammation, oxidative stress, synaptic modulation and preservation of gray matter. In silico studies also pointed to olive oil molecules as promising candidates. **Final considerations:** The evidence points to an expanding scenario in neuroprotection therapies, with pharmacological, natural and behavioral interventions showing positive results. However, there is still a need for robust clinical trials and translational validation to consolidate therapies in clinical practice.

Keywords: Alzheimer's disease, Neuroprotection, Emerging therapies, Quality of life, Therapeutic strategies.

RESUMEN

Objetivo: Explorar los avances y perspectivas de las estrategias de neuroprotección en el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer, con el objetivo de contribuir a la mejora de la atención clínica y la calidad de vida de los pacientes. **Métodos:** Se trata de una revisión integradora con enfoque cualitativo, realizada a través de búsquedas en las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science, utilizando la estrategia PICO. Se incluyeron artículos publicados entre 2020 y 2024 que abordaron estrategias de neuroprotección en la enfermedad de Alzheimer, basadas en evidencia clínica y experimental. **Resultados:** El análisis identificó múltiples enfoques prometedores con potencial neuroprotector, incluidos compuestos naturales (ácido ursólico, ácido valérico, paeonol, quercetina), terapias no farmacológicas (yoga, ejercicio físico) y estrategias farmacológicas (ranolazina, donepezil, Cerebrolysin). Los efectos neuroprotectores observados incluyeron mejora cognitiva, reducción de la neuroinflamación, estrés oxidativo, modulación sináptica y preservación de la materia gris. Los estudios in silico también han señalado a las moléculas de aceite de oliva como candidatas prometedoras. **Consideraciones finales:** La evidencia apunta a un escenario en expansión en las terapias de neuroprotección, con intervenciones farmacológicas, naturales y conductuales mostrando resultados positivos. Sin embargo, todavía se necesitan ensayos clínicos sólidos y validación traslacional para consolidar las terapias en la práctica clínica.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, Neuroprotección, Terapias emergentes, Calidad de vida, Estrategias terapéuticas.

INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer é uma condição neurodegenerativa crônica e progressiva que compromete principalmente a memória e outras funções cognitivas, levando à perda da autonomia e à dependência funcional em estágios avançados. Suas principais características incluem alterações estruturais no cérebro, como placas de beta-amiloide e emaranhados neurofibrilares, sendo mais prevalente entre idosos e a principal causa de demência no mundo. No Brasil, estima-se que existam cerca de 1,2 milhão de casos, muitos ainda sem diagnóstico, exigindo cuidados contínuos e personalizados (MARQUES YS, et al., 2022).

O tratamento envolve uma abordagem multidisciplinar, com uso de medicamentos como donepezila e memantina, que modulam neurotransmissores e promovem melhora temporária dos sintomas. Terapias não farmacológicas, como atividade física, estimulação cognitiva e musicoterapia, também contribuem para o bem-estar e a estabilização do quadro clínico (ZANOTTO LF, et al., 2023).

Dados do Relatório Nacional sobre a Demência apontam um crescimento significativo da prevalência da demência no Brasil, especialmente entre idosos acima de 60 anos, podendo alcançar até 10,1% em algumas regiões. A Doença de Alzheimer responde por cerca de 70% dos casos e enfrenta altos índices de subdiagnóstico, o que reforça a necessidade de políticas públicas que ampliem o acesso ao diagnóstico e à prevenção, com foco em fatores modificáveis como sedentarismo e baixa escolaridade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024).

Diante da ausência de cura definitiva, cresce a importância de estratégias terapêuticas que atuem nos mecanismos fisiopatológicos da doença, como o estresse oxidativo e a inflamação crônica. O presente estudo propõe-se a investigar os avanços em terapias neuroprotetoras com potencial de melhorar o cuidado clínico e a qualidade de vida dos pacientes (TAHIR M, et al., 2024).

A compreensão dos mecanismos de neurodegeneração tem impulsionado o desenvolvimento de novas abordagens neuroprotetoras, que buscam não apenas retardar a progressão da doença, mas também oferecer alternativas terapêuticas mais eficazes e seguras. As perspectivas futuras apontam para estratégias inovadoras no manejo clínico da Doença de Alzheimer (XING H, et al., 2025).

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa de abordagem qualitativa, com corte temporal de 2020 a abril de 2024, que visa sintetizar evidências sobre estratégias de neuroproteção na Doença de Alzheimer. O estudo seguiu a estrutura PICO, sendo: P — pacientes com Alzheimer; I — terapias neuroprotetoras; C — tratamentos convencionais; O — retardo da progressão da doença, melhora cognitiva e redução de biomarcadores. A pergunta norteadora foi: “Quais são as estratégias de neuroproteção identificadas no tratamento da Doença de Alzheimer?”

A busca foi realizada nas bases PubMed, Web of Science e Scopus, utilizando os descritores DeCS/MeSH: “Neuroprotective”, “Alzheimer” e “Treatment”, com os operadores booleanos AND/OR. Foram incluídos artigos publicados entre 2020 e 2024, nos idiomas português, inglês ou espanhol, e publicados em periódicos científicos.

Tipo de Estudo

Este estudo adota o método de revisão integrativa da literatura, que permite sintetizar conhecimentos de estudos relevantes e avaliar a aplicabilidade de seus resultados na prática clínica, conforme descrito por Souza, Silva e Carvalho (2010). A abordagem é qualitativa, focando identificar e analisar estratégias de neuroproteção no tratamento da Doença de Alzheimer.

Pergunta Norteadora

A pesquisa foi orientada pela seguinte pergunta norteadora: “Quais são as estratégias de neuroproteção identificadas no tratamento da Doença de Alzheimer?”

Estratégia de Busca

A busca foi estruturada com base na estratégia PICO, que orienta a formulação de questões clínicas e a definição dos critérios de inclusão em estudos científicos. Nesse contexto, a população considerada refere-se a pacientes diagnosticados com Doença de Alzheimer. A intervenção analisada corresponde às terapias neuroprotetoras emergentes, enquanto a comparação se dá em relação aos tratamentos convencionais ou, quando aplicável, à ausência de intervenção. Os desfechos esperados incluem o retardo na progressão da doença, a melhoria das funções cognitivas e funcionais, a redução de biomarcadores relacionados à neurodegeneração e o aumento da qualidade de vida dos pacientes.

A pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed, Web of Science e Scopus, utilizando Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH). As palavras-chave selecionadas foram: “Neuroproteção”, “Agentes Neuroprotetores”, “Doença de Alzheimer” e “Resultado do Tratamento”, combinadas com os operadores booleanos AND e estratégia de busca foi adaptada para cada base de dados, conforme exemplo: (“Neuroprotection” OR “Neuroprotective Agents”) AND “Alzheimer Disease” AND (“Treatment” OR “Treatment Outcome”). O período de pesquisa abrange artigos publicados entre janeiro de 2020 e abril de 2024.

Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram definidos critérios específicos de inclusão e exclusão para a seleção dos estudos. Os critérios de inclusão consideraram artigos publicados no período entre janeiro de 2020 e abril de 2024, redigidos em inglês, português ou espanhol. Apenas estudos originais (ou seja, estudos primários) publicados em periódicos revisados por pares foram aceitos. Além disso, os trabalhos selecionados deveriam abordar estratégias de neuroproteção no tratamento da Doença de Alzheimer, incluindo ensaios clínicos, estudos observacionais ou experimentais.

Por outro lado, foram excluídos os artigos de revisão, sejam eles do tipo narrativa, sistemática ou integrativa. Também foram desconsiderados teses, dissertações, trabalhos de conclusão de curso e outros documentos que não tenham sido publicados em periódicos científicos. Artigos fora do intervalo temporal estabelecido ou escritos em idiomas diferentes de inglês, português ou espanhol também foram excluídos. Ademais, estudos que não abordassem diretamente o tema de neuroproteção na Doença de Alzheimer, como aqueles voltados exclusivamente à simulação realística na formação de profissionais de saúde, não foram considerados para a análise.

Seleção dos Estudos

A seleção dos estudos foi conduzida por meio de um processo sistemático composto por três etapas principais. A primeira consistiu na triagem inicial, na qual foram lidos os títulos e resumos dos trabalhos com o objetivo de identificar aqueles potencialmente relevantes, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão previamente definidos. Em seguida, os artigos considerados elegíveis foram avaliados na íntegra para confirmar sua adequação aos objetivos do estudo. Na última etapa, eventuais discrepâncias entre os avaliadores foram resolvidas por meio da análise independente de dois revisores, com discussão para alcançar um consenso. Quando necessário, um terceiro revisor foi consultado para decisão final. Todo o processo de seleção será registrado em um fluxograma PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), que detalhará o número de estudos identificados, incluídos e excluídos em cada fase da análise.

Análise dos Dados

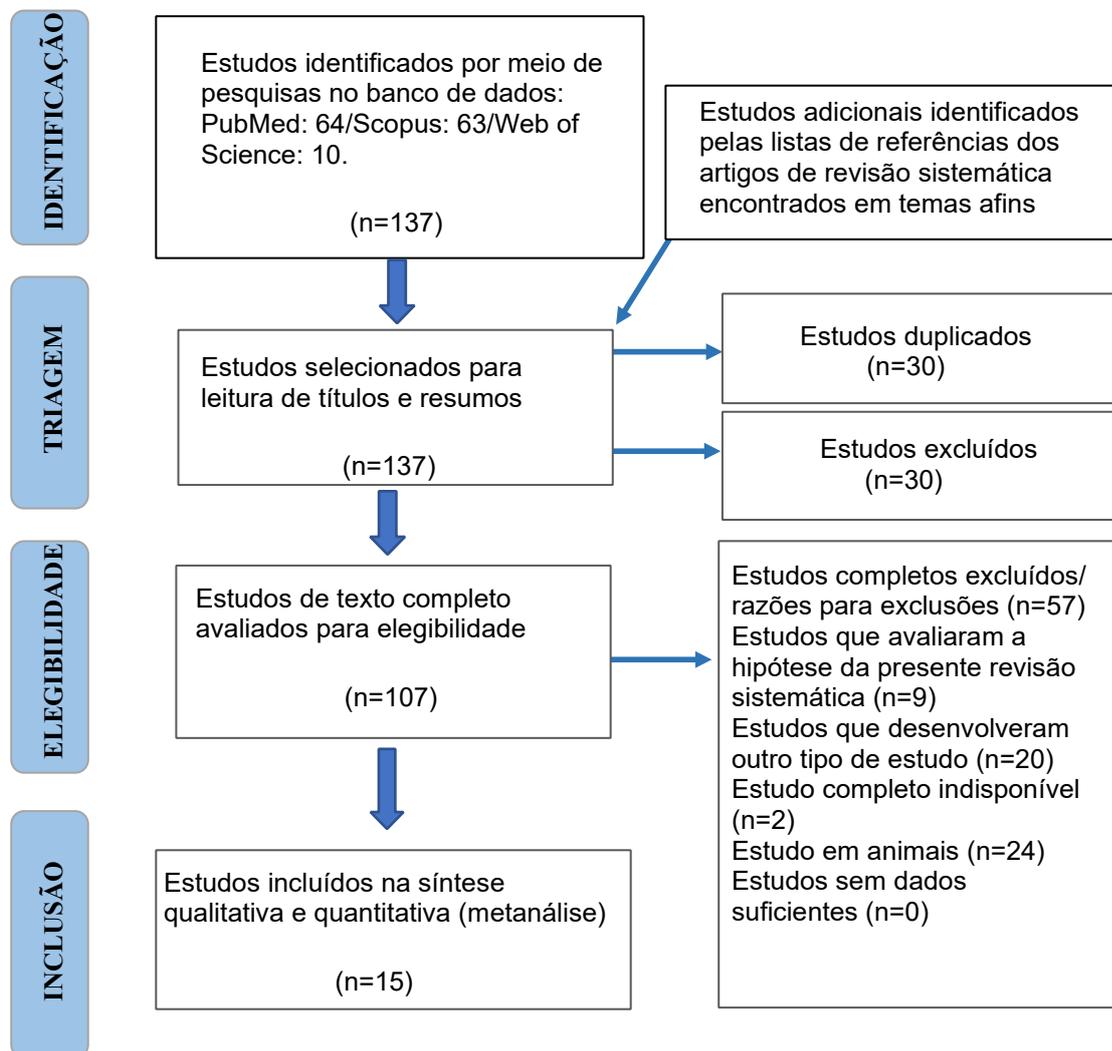
Os artigos selecionados foram submetidos a uma análise qualitativa, considerando variáveis específicas para a organização e interpretação dos dados. Foram registrados o nome dos autores e o ano de publicação, bem como o objetivo principal de cada estudo. Também foram destacados os principais achados relacionados às estratégias de neuroproteção na Doença de Alzheimer. Além disso, cada estudo foi classificado de acordo com o nível de evidência, seguindo os critérios estabelecidos pelo Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM), que categoriza as evidências em seis níveis com base no delineamento do estudo e na sua qualidade metodológica.

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada utilizando ferramentas específicas para cada tipo de estudo (por exemplo, CASP para ensaios clínicos, STROBE para estudos observacionais). A síntese dos dados foi organizada em tabelas descritivas e narrativas, agrupando as estratégias de neuroproteção por categorias (por exemplo, farmacológicas, não farmacológicas, baseadas em biomarcadores).

Considerações Éticas

Para se tratar de uma revisão integrativa, não houve envolvimento direto com os participantes, dispensando aprovação por conselho de ética. No entanto, os princípios éticos de citação e uso de proteção de fontes foram rigorosamente seguidos.

Figura 1 - Fluxograma revisão integrativa da literatura.



Fonte: Moreira FM, et al., 2025.

RESULTADOS

O **Quadro 1** a seguir apresenta uma sistematização das evidências disponíveis na literatura recente acerca de estratégias terapêuticas com potencial neuroprotetor na Doença de Alzheimer. Foram incluídos estudos experimentais e clínicos que descrevem intervenções farmacológicas e não farmacológicas, seus respectivos modelos metodológicos e principais desfechos. A finalidade é oferecer uma visão integrada dos achados mais relevantes, facilitando a identificação de padrões, lacunas e perspectivas promissoras para futuras investigações.

Quadro 1 - Síntese dos principais achados sobre o tratamento da doença de Alzheimer.

N	Autores (Ano)	Principais achados
1	Belaya I, et al. (2020)	<i>Estudo experimental in vivo</i> demonstrou que o exercício físico voluntário em camundongos 5xFAD promoveu remodelação astrocitária e melhora cognitiva, evidenciando efeito neuroprotetor.
2	Blessina B, et al. (2023)	<i>Estudo experimental in vivo</i> mostrou que o ácido valérico restaurou neurotransmissores e reduziu a inflamação no hipocampo de ratos com Alzheimer induzido.
3	Calvo-Rodriguez M, et al. (2020)	Estudo experimental in vivo em camundongos modelo de Alzheimer. Demonstrou que o aumento do cálcio mitocondrial induzido por β -amilóide precede a morte neuronal, sendo prevenido pelo bloqueio do canal MCU.
4	Hachani K, et al. (2023)	Estudo <i>in silico</i> (pesquisa realizada por meio de simulações computacionais). Apontou a luteolina e o ácido elenólico, compostos do azeite de oliva, como potenciais agentes neuroprotetores no tratamento da Doença de Alzheimer.
5	Krause-Sorio B, et al. (2022)	Ensaio clínico randomizado. Avalia os efeitos do yoga sobre a atrofia da substância cinzenta em mulheres com risco de Alzheimer.
6	Alvarez XA, et al. (2022)	<i>Ensaio clínico</i> verificou que a combinação de Cerebrolysin e donepezil reduziu A β 42 e fosfo-tau, com melhora cognitiva e funcional associada a biomarcadores plasmáticos.
7	Sadiq MH, et al. (2024)	Este estudo tem como objetivo investigar os possíveis efeitos neuroprotetores da ranolazina nas características semelhantes à Doença de Alzheimer induzidas por escopolamina em um modelo de camundongos.
8	Czarnecka K, et al. (2023)	Estudo experimental. O estudo tem como objetivo avaliar oito derivados de ciclopentaquinolina (3a–3h) como candidatos com maior potencial neuroprotetor e menos efeitos colaterais.
9	Yu X, et al. (2020)	Estudo experimental in vitro com células PC12, demonstraram que a quercetina protege contra a toxicidade induzida por A β 25-35, reduzindo o estresse oxidativo e ativando vias antioxidantes, sugerindo seu potencial como agente neuroprotetor na Doença de Alzheimer.
10	Meng S, et al. (2021)	Estudo experimental. investiga o uso de paeonol em DA e sua eficiência terapêutica. Reduz neuroinflamação e danos em hipocampo, bem como inibição de ativação de microglia.
11	Mirza FJ e Zahid S (2022)	Estudo experimental. Avalia os efeitos neuroprotetores dos ácidos ursólico e rosmarínico em camundongos com Alzheimer induzido, demonstrando melhora na regeneração neuronal e memória social.
12	Liu K-M, et al. (2022)	Estudo experimental in vivo. Este estudo investigou os efeitos do ácido ursólico (UA) no modelo de epilepsia temporal induzida em ratos, com foco nas suas propriedades neuroprotetoras e no controle de processos biológicos semelhantes à Doença de Alzheimer.

Fonte: Moreira FM, et al., 2025.

DISCUSSÃO

O estudo de Meng S, et al. (2021) investigou os efeitos do paeonol, um composto fenólico extraído da *Paeonia suffruticosa*, em camundongos transgênicos APP/PS1, um modelo amplamente utilizado para a DA. O objetivo foi avaliar se o paeonol poderia melhorar os déficits cognitivos e atenuar as alterações patológicas associadas à DA. Os resultados mostraram que a administração de paeonol melhorou significativamente o desempenho cognitivo dos camundongos em testes de memória dependente do hipocampo, como o “Morris water maze” e o “Novel Object Recognition” (NOR). Além disso, o tratamento com paeonol reduziu a carga de placas de amiloide- β (A β), diminuiu a perda neuronal e inibiu a ativação microglial, reduzindo a neuroinflamação no cérebro dos camundongos caracterizada pela diminuição dos níveis de TNF- α e IL-1 β , dois marcadores inflamatórios importantes. O paeonol aumentou a expressão de proteínas associadas à plasticidade sináptica, como PSD-95, Synaptophysin e MAP-2, promovendo a recuperação da mesma. Esses resultados indicam que o paeonol tem potencial terapêutico para a DA, atuando na redução das placas de A β , na modulação da neuroinflamação e na melhoria da plasticidade sináptica, com implicações para tratamentos futuros.

Blessina B, et al. (2023) avaliaram o efeito do ácido valérico, derivado da planta *Valeriana officinalis*, sobre neurotransmissores no hipocampo de ratos com Alzheimer induzido por cloreto de alumínio (AlCl₃) durante 42 dias. O tratamento com ácido valérico foi realizado por 30 dias após a indução da doença, onde os níveis de neurotransmissores acetilcolina (ACh), ácido gama-aminobutírico melhorou a plasticidade sin (GABA), glutamato, dopamina e serotonina foram quantificados no hipocampo. Os resultados mostraram que o ácido valérico restaurou os níveis de neurotransmissores essenciais, que estavam significativamente reduzidos no modelo de Alzheimer induzido. Além disso, o ácido valérico reduziu a neuroinflamação e óptica, sugerindo que este composto pode atuar na modulação neuroquímica, promovendo efeitos neuroprotetores revertendo parcialmente o dano causado pela exposição ao AlCl₃. Os resultados também sugerem que todos os tratamentos foram eficazes em restaurar os níveis de dopamina e glutamato.

O estudo de Mirza FJ e Zahid S (2022) investigou os efeitos do ácido ursólico (UA) e do ácido rosmarínico (AR) em camundongos com Alzheimer induzido pela beta amiloide (A β 1-42). O objetivo principal do estudo foi avaliar se esses compostos poderiam melhorar a neurogênese hipocampal e reverter déficits na memória social, frequentemente afetados em modelos de Alzheimer. Os camundongos foram divididos em grupos tratados com UA, AR e outros tratamentos comparativos. O tratamento com ambos os compostos demonstrou redução significativa nas placas de A β , característica da DA, e também resultou em uma melhoria considerável nas funções cognitivas, particularmente na memória social. O efeito foi mais pronunciado no grupo tratado com AR, que apresentou uma recuperação dos comportamentos sociais, como o aumento da interação social e a preferência por novas situações. Além disso, o estudo observou que tanto o UA quanto o AR aumentaram a neurogênese, com uma maior densidade de células neurais no hipocampo. Esses compostos também tiveram um impacto na redução de neuroinflamação, mediada pela diminuição da ativação microglial, sugerindo um efeito neuroprotetor. A ativação de proteínas relacionadas à plasticidade neuronal, como o marcador de neurogênese DCX (Dupla Cortina), foi observada nos grupos tratados com ambos os ácidos, indicando que esses compostos podem contribuir para a regeneração neuronal.

A pesquisa de Krause-Sorio B, et al. (2022) investigou os efeitos da prática de Kundalini Yoga (KY) combinada com Kirtan Kriya (KK) sobre a atrofia da substância cinzenta (GMV) em mulheres idosas com fatores de risco cardiovascular (FRCV) e declínio cognitivo subjetivo (DCS), ambos associados ao risco de Alzheimer. Após 12 semanas de intervenção, os resultados mostraram que o grupo que praticou ioga preservou significativamente o volume de substância cinzenta em regiões cerebrais chave, como o hipocampo e o córtex pré-frontal. Em contraste, o grupo controle, que passou por treinamento de aprimoramento de memória (MET), demonstrou uma redução no volume de substância cinzenta. Além disso, o grupo de ioga apresentou melhorias nos níveis de ansiedade e depressão, fatores que podem impactar diretamente a saúde cerebral e cognitiva. Esses resultados sugerem que a ioga, particularmente quando combinada com práticas de meditação como o KK, pode ter efeitos neuroprotetores, preservando a estrutura cerebral e melhorando o bem-estar psicológico, fatores essenciais na prevenção da DA.

O estudo de Belaya I, et al. (2020) mostra que o exercício físico voluntário de longa duração melhora a cognição em camundongos 5xFAD, modelo de Alzheimer, por meio da modulação de astrócitos reativos, sem alterar significativamente a neurogênese, a deposição de beta-amiloide ou a ativação microglial. A melhora cognitiva está associada à reorganização dos astrócitos GFAP-positivos, ao aumento de BDNF e da proteína sináptica PSD-95, indicando um papel neuroprotetor dos astrócitos.

Os achados corroboram parcialmente a literatura, mas divergem quanto à carga amiloide e neurogênese, possivelmente por diferenças metodológicas. Limitações incluem o uso apenas de machos, análise restrita ao hipocampo e foco em um único modelo. Futuramente, propõe-se investigar os mecanismos moleculares da astrogliose benéfica, efeitos do exercício em diferentes estágios da doença, ambos os sexos e terapias combinadas.

O estudo de Sadiq MH, et al. (2024) demonstrou que a ranolazina exerce efeito neuroprotetor em modelo murino de Alzheimer induzido por escopolamina, melhorando a memória e o comportamento cognitivo. Os efeitos foram associados à redução do estresse oxidativo (menor MDA, maior SOD1) e da inflamação (menores níveis de IL-1 β , IL-6 e TNF- α). Os autores sugerem que a ranolazina, além de seu uso

cardiovascular, tem potencial antioxidante e anti-inflamatório no sistema nervoso central. Os achados estão de acordo com estudos prévios, mas o trabalho apresenta limitações como tamanho amostral reduzido, curta duração e dificuldades nos testes comportamentais. Para estudos futuros, recomendam-se amostras maiores, intervenções mais longas e análise aprofundada dos mecanismos moleculares.

O estudo de Czarnecka K, et al. (2023) avaliou novos híbridos de ciclopentaquinolina com ácido 3,5-diclorobenzoico como potenciais fármacos para Alzheimer, destacando o composto 3e por sua atividade neuroprotetora. O 3e inibiu AChE e BuChE, reduziu a agregação do Aβ42, apresentou efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios, baixa toxicidade hepática e boa permeabilidade à barreira hematoencefálica, sugerindo perfil multifuncional promissor. Os autores o consideram um candidato superior a fármacos como a tacrina. Os resultados estão em sintonia com abordagens que visam múltiplos alvos da DA. No entanto, o estudo é limitado por ser majoritariamente *in vitro*, sem testes em modelos animais. Como próximas etapas, recomendam-se estudos *in vivo*, além de análises farmacocinéticas e de toxicidade prolongada.

O estudo de Calvo-Rodriguez M, et al. (2020) mostrou que a sobrecarga de cálcio mitocondrial em neurônios ocorre *in vivo* após a deposição de placas amiloides no modelo murino APP/PS1 da Doença de Alzheimer, precedendo a apoptose. Essa entrada de Ca^{2+} é induzida por oligômeros de beta-amiloide (Aβo) por meio do uniportador mitocondrial de cálcio (MCU), cuja inibição com Ru360 reduziu a sobrecarga, sugerindo o MCU como alvo terapêutico. O estudo reforça dados *in vitro* anteriores e inova ao demonstrar esse fenômeno *in vivo*, mas é limitado por usar apenas modelo animal e não abordar a proteína tau. Os autores recomendam futuras pesquisas com modelos mais próximos da fisiologia humana.

O artigo de Hachani K, et al. (2020) investigou, por meio de simulações *in silico*, o potencial terapêutico de compostos fenólicos do azeite de oliva na Doença de Alzheimer. Luteolina e ácido elenólico se destacaram por sua afinidade com as enzimas BACE-1 e AChE, além de apresentarem propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e inibidoras de MAO. Os resultados sugerem um efeito multitarget e reforçam a associação entre dieta mediterrânea e neuroproteção. No entanto, o estudo é limitado por não incluir validação *in vitro* ou *in vivo*, além de desafios quanto à biodisponibilidade e à passagem dos compostos pela barreira hematoencefálica. Os autores recomendam estudos experimentais e estratégias para melhorar a entrega ao sistema nervoso central.

O estudo de Alvarez XA, et al. (2022) investigou os efeitos de Cerebrolysin®, donepezil e sua combinação nos níveis plasmáticos de biomarcadores neuronais derivados de vesículas extracelulares (NDEVs) em pacientes com Doença de Alzheimer. Observou-se que a terapia combinada reduziu mais efetivamente Aβ42 e fosfo-tau do que as monoterapias, sugerindo efeito sinérgico. Biomarcadores como tau, Aβ42, neurogranina e REST mostraram correlação com parâmetros clínicos de cognição e funcionalidade, reforçando o potencial dos NDEVs como indicadores da progressão da DA. Apesar das limitações (amostra pequena e variabilidade individual), os achados apontam para a utilidade diagnóstica e terapêutica dos NDEVs e indicam a necessidade de estudos longitudinais e em fases iniciais da doença.

O artigo de Chakraborty et al. revisa o potencial terapêutico de compostos naturais de plantas medicinais asiáticas na Doença de Alzheimer (DA), destacando substâncias como curcumina, ashwagandha e Centella asiatica. Esses compostos atuam de forma multitarget, com efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios, anticolinesterásicos e antitau. Os autores sugerem que podem ser alternativas mais seguras aos fármacos sintéticos, mas ressaltam limitações como a escassez de ensaios clínicos, baixa biodisponibilidade e falta de padronização. Recomendam estudos clínicos robustos e melhorias nas formulações. Concluem que os fitoterápicos são promissores, mas exigem validação científica rigorosa.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise das evidências disponíveis revelou um cenário promissor para o avanço das estratégias de neuroproteção no tratamento da Doença de Alzheimer, envolvendo terapias farmacológicas, compostos naturais e intervenções não farmacológicas. Os estudos demonstraram efeitos positivos na modulação de biomarcadores neurodegenerativos, melhora da cognição, redução da neuroinflamação e preservação da estrutura cerebral. Contudo, a consolidação dessas abordagens na prática clínica ainda exige ensaios clínicos

robustos, validação translacional e maior compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos. Diante disso, as terapias neuroprotetoras representam uma perspectiva estratégica e inovadora para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes, reforçando a importância de políticas públicas voltadas ao investimento em pesquisa e ao cuidado integral do idoso.

REFERÊNCIAS

1. ALVAREZ XA, et al. Modulation of amyloid- and tau in Alzheimer's disease plasma neuronal-derived extracellular vesicles by Cerebrolysin® and Donepezil. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2022.
2. BELAYA I, et al. Astrocyte remodeling in the beneficial effects of long-term voluntary exercise in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation*, 2020; 17: 271.
3. BLESSINA B, et al. Effect of valeric acid on the neurotransmitter levels of hippocampus on Alzheimer's induced rats. Yenepoya Medical College, Department of Anatomy, Mangalore, Índia, 2023.
4. BRASIL. Manual do Ministério da Saúde. 2024.
5. CALVO-RODRIGUEZ M, et al. Increased mitochondrial calcium levels associated with neuronal death in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nature Communications*, 2020; 11(1): 2146.
6. CZARNECKA K, et al. New cyclopentaquinoline and 3,5-dichlorobenzoic acid hybrids with neuroprotection against oxidative stress for the treatment of Alzheimer's disease. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 2023; 38(1): 2158822.
7. HACHANI K, et al. In silico studies on olive oil polyphenolic natural products to identify neuroprotective lead compounds beneficial in the treatment of Alzheimer's disease. College of Pharmacy, National University of Science and Technology, Omã. [S.l.: s.n.], [s.d.].
8. KRAUSE-SORIO B, et al. Yoga prevents gray matter atrophy in women at risk for Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2022.
9. LIU K-M, et al. Ursolic acid protects neurons in temporal lobe epilepsy and cognitive impairment by repressing inflammation and oxidation. *Frontiers in Pharmacology*, 2022; 13: 877898.
10. MARQUES YS, et al. Doença de Alzheimer na pessoa idosa/família: potencialidades, fragilidades e estratégias. *Cogitare Enfermagem*, 2022; 27.
11. MENG S, et al. Paeonol administration alleviates cognitive deficits and attenuates neural pathological changes in APP/PS1 mice. *Journal of Integrative Neuroscience*, 2021; 20(4): 1001–1010.
12. MIRZA FJ, ZAHID S. Ursolic acid and rosmarinic acid ameliorate alterations in hippocampal neurogenesis and social memory induced by amyloid beta in mouse model of Alzheimer's disease. *Frontiers in Pharmacology*, 2022; 13: 1058358.
13. SADIQ MH, et al. Neuroprotective effect of ranolazine in mice's model of Alzheimer's disease. *Romanian Journal of Neurology*, 2024; 23(2).
14. YU X, et al. Effect of quercetin on PC12 Alzheimer's disease cell model induced by A β 25-35 and its mechanism based on Sirtuin1/Nrf2/HO-1 pathway. *BioMed Research International*, 2020; 2020: 1–10.
15. ZANOTTO LF, et al. Doença de Alzheimer: um estudo de caso sobre o transtorno neurocognitivo que mais afeta idosos. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, 2023; 26: e230012.