



**UNIRIO - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro**

**Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS)**

**Escola de Medicina e Cirurgia (EMC)**

**João Felipe Momilli Santos**

**Estratégias de Prevenção do Alzheimer: uma Revisão Narrativa**

**RIO DE JANEIRO**

**2024**

**João Felipe Momilli Santos**

**Revisão Narrativa sobre Estratégias de Prevenção do Alzheimer: Uma  
Perspectiva Atualizada**

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado como requisito parcial  
para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina da Universidade  
Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO.

Orientador: Max Kopti Fakoury

**RIO DE JANEIRO  
2024**

**João Felipe Momilli Santos**

**Revisão Narrativa sobre Estratégias de Prevenção do Alzheimer: Uma  
Perspectiva Atualizada**

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO e aprovado pela banca examinadora

Rio de Janeiro, 26 de agosto de 2024

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Aureo do Carmo Filho  
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)

---

Profa. Catherine da Cal Valdez Ximenes  
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)

---

Prof. Guilherme Schimidt  
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)

*Dedico este trabalho aos meus pais, que sempre me apoiaram e acreditaram em mim, fazendo o possível e o impossível para esse sonho se tornar realidade, amo vocês!*

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente, agradeço a Deus pela oportunidade de realizar este sonho e pela força e sabedoria que me concedeu ao longo dessa jornada.

Aos meus pais, Márcia e José, minha eterna gratidão pelo suporte e amor incondicional que sempre me proporcionaram. Sem vocês, nada disso seria possível.

Aos meus amigos e companheiros Colegas e Casa 8, amigos que levarei pra vida, agradeço imensamente por estarem ao meu lado nos momentos bons e ruins. Um agradecimento especial à amada Gabriela Penedo, por estar sempre presente nos momentos difíceis, oferecendo apoio e encorajamento.

Ao meu orientador, Max, expresso minha profunda gratidão pela orientação, paciência e conhecimento compartilhado. Suas contribuições foram essenciais para a realização deste trabalho.

Por fim, agradeço à banca de examinadores pela disponibilidade e valiosas contribuições na avaliação deste trabalho.

Muito obrigado a todos!

MOMILLI, João Felipe Santos. **REVISÃO NARRATIVA SOBRE ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO DO ALZHEIMER: UMA PERSPECTIVA ATUALIZADA**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) - Escola de Medicina e Cirurgia, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

## RESUMO

Com o processo de envelhecimento da população mundial, a Doença de Alzheimer tem se tornado mais prevalente na população. Esta condição é marcada pela deterioração progressiva das funções cognitivas e funções motoras, levando a uma perda progressiva e irreversível da autonomia, acompanhada de alterações comportamentais e psicológicas. Apesar de novos tratamentos estarem sendo investigados, nenhum tratamento pode curar a demência ou alterar sua progressão patológica. Assim, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda a redução de fatores de risco para diminuir a carga global da demência. Programas de prevenção baseados em evidências são necessários para diminuir ou retardar o início da demência. O **objetivo** deste trabalho é investigar na literatura o que os estudos, dos últimos 3 anos, apontam sobre as estratégias de prevenção da doença de Alzheimer e quais possuem potencial para serem utilizadas. O estudo consiste em uma revisão narrativa da literatura e a **metodologia** aplicada foi o levantamento de referências sobre a temática estratégias e intervenções para a prevenção da doença de Alzheimer, nas bases de dados PubMed e Scielo, no período de janeiro de 2021 a junho de 2024. Foram utilizadas as palavras chaves “prevention” e “Alzheimer”. Como **resultados** foram incluídos e analisados 18 artigos, que, apesar de alguns resultados divergentes e heterogeneidade metodológica, evidenciaram 9 práticas diferentes com potencial para serem utilizadas como estratégias de prevenção. Em **conclusão**, enquanto não se desenvolvem terapias modificadoras da doença de Alzheimer, a melhor estratégia é a prevenção primária focada nos fatores de risco para o desenvolvimento da demência. Ainda assim, é necessário novos estudos, com menos limitações e de alta qualidade, além de amostras maiores e tempo de avaliação mais longos, a fim de avaliar de forma mais efetiva essas intervenções.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer, prevenção, fatores de risco, revisão narrativa.

MOMILLI, João Felipe Santos. **REVISÃO NARRATIVA SOBRE ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO DO ALZHEIMER: UMA PERSPECTIVA ATUALIZADA**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) - Escola de Medicina e Cirurgia, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

## ABSTRACT

With the aging of the global population, Alzheimer's Disease has become more prevalent. This condition is characterized by the progressive deterioration of cognitive and motor functions, leading to a gradual and irreversible loss of autonomy, accompanied by behavioral and psychological changes. Despite new treatments being investigated, no treatment can cure dementia or alter its pathological progression. Therefore, the World Health Organization (WHO) recommends reducing risk factors to decrease the global burden of dementia. Evidence-based prevention programs are necessary to reduce or delay the onset of dementia. This study **aims** to investigate the literature on what studies in the last three years have indicated about prevention strategies for Alzheimer's disease and which have the potential to be implemented. The study consists of a narrative literature review, and the **methodology** involved gathering references on the topic of strategies and interventions for the prevention of Alzheimer's disease from the PubMed and Scielo databases, from January 2021 to June 2024. The keywords "prevention" and "Alzheimer" were used. As a **result**, 18 articles were included and analyzed, which, despite some divergent results and methodological heterogeneity, highlighted 9 different practices with potential for use as prevention strategies. In **conclusion**, until disease-modifying therapies for Alzheimer's disease are developed, the best strategy is primary prevention focused on risk factors for the development of dementia. However, further studies with fewer limitations and higher quality, as well as larger samples and longer evaluation periods, are needed to more effectively assess these interventions.

**Keywords:** Alzheimer's disease, prevention, risk factors, narrative review.

## **LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

|                                                                                   |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1 – Esquema de seleção das publicações incluídas na revisão.....           | 18 |
| Figura 2 – Gráfico com os estudos analisados e suas propostas de intervenção..... | 19 |
| Figura 2 – Gráfico dos resultados encontrados nos estudos.....                    | 21 |

## **LISTA DE TABELAS**

|                                                         |    |
|---------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1 - Caracterização dos estudos selecionados..... | 22 |
|---------------------------------------------------------|----|

## SUMÁRIO

|                                                         |    |
|---------------------------------------------------------|----|
| 1. INTRODUÇÃO.....                                      | 11 |
| 2. OBJETIVOS.....                                       | 15 |
| 3. METODOLOGIA.....                                     | 15 |
| 4. RESULTADOS.....                                      | 17 |
| 5. DISCUSSÃO.....                                       | 26 |
| 5.1. FATORES DE SAÚDE SOCIAL.....                       | 26 |
| 5.2. ATIVIDADES DE LAZER.....                           | 27 |
| 5.3. VACINA IMUNOTERAPÊUTICA ATIVA ANTI-AMILÓIDE-B..... | 29 |
| 5.4. YOGA.....                                          | 29 |
| 5.5. MICROBIOTA INTESTINAL E PROBIÓTICOS.....           | 30 |
| 5.6. SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINAS.....                    | 31 |
| 5.7. DIETA.....                                         | 32 |
| 5.8. EXERCÍCIOS FÍSICOS.....                            | 33 |
| 5.9. INTERVENÇÕES MULTIDOMÍNIO.....                     | 34 |
| 6. CONCLUSÃO.....                                       | 36 |
| REFERÊNCIAS.....                                        | 37 |

## 1. INTRODUÇÃO

É notável o processo de envelhecimento da população mundial nos últimos anos. Em 2020, o número de pessoas com mais de 60 anos alcançou aproximadamente 1 bilhão, o que equivale a cerca de 13,5% da população global. Estimativas sugerem que até 2050 essa cifra dobrará, destacando a crescente tendência de envelhecimento populacional. (1) Essa tendência também é percebida na população brasileira. Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a participação relativa da população com 65 anos ou mais era de 4,8% em 1991, 7,4% em 2010 (cerca de 14 milhões habitantes) e até 2050 espera-se que a essa proporção alcançará 22,71% da população total (cerca de 32 milhões de pessoas), resultando em uma situação inédita em que haverá mais idosos do que crianças abaixo de 15 anos. (2) Essa alteração no perfil etário da população leva os profissionais da saúde a reconsiderarem novas estratégias de cuidado, focando na manutenção da funcionalidade dos idosos, incluindo a preservação das habilidades físicas e mentais para garantir a independência e autonomia dessa população.

Nesse cenário, percebe-se que muitos idosos são acometidos por doenças e agravos crônicos não transmissíveis (DANT) que são estados permanentes ou de longa permanência que exigem acompanhamento constante, já que essas condições não possuem cura. Essas condições crônicas tendem a se manifestar de forma significativa na idade avançada e estão frequentemente associadas a comorbidades. Essas doenças podem gerar um processo incapacitante, afetando a funcionalidade dos idosos e impedindo o desempenho das atividades cotidianas de forma independente. Embora não sejam fatais, essas condições tendem a afetar de forma significativa a qualidade de vida dos idosos. (37)

Assim, uma dessas comorbidades que afetam muitos idosos, é a síndrome Demencial. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), existem mais de 55 milhões de pessoas que sofrem com demência em todo o mundo, e a estimativa é que o número de pessoas com demência chegue a 82 milhões em 2030 e a 152 milhões em 2050. (3) A demência, atualmente, é a sétima principal causa de morte entre todas as doenças e uma das principais causas de incapacidade e dependência entre idosos em todo o planeta. No entanto, embora os idosos sejam os mais afetados pela demência e a idade avançada seja um fator de risco para seu desenvolvimento, a demência não é uma consequência inevitável do envelhecimento. (3)

A demência é uma síndrome clínica que resulta de doença ou disfunção cerebral crônica e progressiva, afetando diversas funções cognitivas, tais como memória, atenção, aprendizado, pensamento, orientação, compreensão, cálculo, linguagem e julgamento. O prejuízo das funções cognitivas frequentemente acompanha e, às vezes, antecede a deterioração do controle emocional, comportamento social ou motivação. A demência implica em uma diminuição significativa no desempenho intelectual que interfere nas atividades cotidianas, incluindo cuidados pessoais, vestimenta, alimentação, funções fisiológicas e higiene pessoal. (37)

Há uma variedade de formas distintas de demência, sendo o resultado de uma variedade de doenças e lesões que afetam primariamente ou secundariamente o cérebro. A forma mais frequente é a doença de Alzheimer, presente em 60-70% dos casos. Outras formas relevantes compreendem a demência vascular, a demência com corpos de Lewy (aglomerados anormais de proteínas que se formam nas células nervosas) e um conjunto de doenças que ocasionam a demência frontotemporal, caracterizada pela degeneração do lobo frontal do cérebro. A demência também pode surgir como consequência de um acidente vascular cerebral, de determinadas infecções, como o HIV, devido ao consumo nocivo de álcool, lesões cerebrais repetitivas (denominada encefalopatia traumática crônica) ou deficiências nutricionais. As fronteiras que separam as diversas formas de demência não são precisas e, muitas vezes, há formas mistas. (3)

Para fins de diagnóstico, é preciso avaliar o histórico de declínio cognitivo do paciente e o impacto que isso tem em suas atividades diárias, com a confirmação de um membro da família ou amigo próximo. Além disso, deverá ser realizado um exame completo do estado mental por um profissional capacitado, no intuito de se identificar possíveis prejuízos na memória, linguagem, atenção, cognição visuoespacial, função executiva e humor. Questionários de triagem de comprometimento cognitivo podem ser úteis para iniciar a avaliação cognitiva. Se a avaliação for inconclusiva ou houver dúvidas no diagnóstico, o teste neuropsicológico pode ajudar a determinar se a demência está presente. Além disso, o exame físico pode ajudar a identificar a etiologia da demência. Pode-se também lançar mão da neuroimagem cerebral, que poderá mostrar alterações estruturais, como atrofia focal, infartos e tumores, auxiliando no diagnóstico. (38)

Nesse sentido é interessante uma breve contextualização dos testes e utilizados para avaliação desses pacientes. O Mini Exame do Estado Mental (MMSE) é amplamente utilizado para avaliar a função cognitiva global e detectar demência e comprometimento cognitivo leve (CCL), sendo valorizado por sua praticidade e eficácia na discriminação de indivíduos com déficits cognitivos. Ele consiste em avaliar a capacidade cognitiva analisando diversos domínios da cognição como cálculo, memória, linguagem, orientação, atenção, gnosis visual, habilidades visoespaciais, linguagem e função executiva. O Montreal Cognitive Assessment (MoCA) foi desenvolvido para detectar CCL e abrange uma ampla gama de habilidades cognitivas, incluindo atenção, funções executivas, memória, linguagem, habilidades visuo-construtivas e orientação. É frequentemente preferido em contextos em que uma avaliação mais sensível e abrangente é necessária. A Subescala Cognitiva de Avaliação da Doença de Alzheimer (ADAS-Cog) é outra ferramenta essencial para avaliar a gravidade e a progressão da doença de Alzheimer, sendo amplamente utilizada em ensaios clínicos para medir a eficácia de intervenções terapêuticas. Seguindo, o Clinical Dementia Rating (CDR) fornece uma avaliação abrangente do impacto da demência na vida diária do paciente, categorizando a gravidade da doença de maneira detalhada. Este teste é útil para monitorar a progressão da demência ao longo do tempo. Por fim, o Trail Making Test A e B (TMT-A/B) é utilizado para avaliar funções executivas e habilidades de processamento visual e motor, podendo ser usado isoladamente, como instrumento de triagem, ou como parte de uma bateria de testes neuropsicológicos. Ele é especialmente útil na detecção de deficiências cognitivas em várias populações, fornecendo informações valiosas sobre a velocidade de processamento e a flexibilidade cognitiva dos indivíduos. Esses testes e escalas oferecem uma visão abrangente, detalhada e complementares do estado cognitivo dos indivíduos, sendo fundamentais tanto para diagnósticos quanto para o monitoramento da progressão das doenças cognitivas. (10-15).

Sendo assim, como já ressaltado, entre os tipos de demência existentes, a doença de Alzheimer é atualmente a mais comum, correspondendo a cerca de 60% a 70% dos casos globais (3). Esta condição é marcada pela deterioração progressiva das funções cognitivas e funções motoras, evoluindo em fases de acordo com as regiões cerebrais afetadas, com variação no ritmo de progressão (4). É uma doença multifatorial, influenciada por diversos fatores de risco, como idade avançada, fatores genéticos, lesão traumática na cabeça, depressão, doenças cardiovasculares e

cerebrovasculares, tabagismo, histórico familiar de demência, isolamento social, níveis elevados de homocisteína e o alelo  $\epsilon 4$  da Apolipoproteína E (APO-E) (5). Em âmbito fisiopatológico, a doença de Alzheimer está associada à formação de placas extracelulares, compostas por depósitos da proteína  $\beta$ -amiloide, e emaranhados neurofibrilares resultantes da hiperfosforilação anormal da proteína tau. Esses emaranhados levam gradualmente à morte dos neurônios (5). Esse processo leva a uma perda progressiva e irreversível da autonomia, acompanhada de alterações comportamentais e psicológicas, bem como deterioração no controle emocional, social e motivacional, resultando em um comprometimento significativo da qualidade de vida dos afetados. (6)

Apesar de novos tratamentos estarem sendo investigados, nenhum tratamento pode curar a demência ou alterar sua progressão patológica. Assim, OMS recomenda a redução de fatores de risco para diminuir a carga global da demência. Programas de prevenção baseados em evidências são necessários para diminuir ou retardar o início da demência. (7) Nesse sentido, a importância de encontrar métodos para retardar o início e/ou modificar a progressão do comprometimento cognitivo e demência foi recentemente enfatizada em um relatório do National Institutes of Health (NIH) nos EUA. O qual apontou a necessidade de estabelecer bancos de dados abrangentes para estudos sobre envelhecimento, podendo criar a oportunidade de formular e validar ferramentas para a detecção precoce, identificar importantes alvos (fatores de risco) para intervenções preventivas e testar tais intervenções. (8,9)

Nesse contexto, os últimos estudos a respeito da Prevenção de Demências de todos os tipos, incluindo o Alzheimer, mostraram que os fatores de risco modificáveis mostrados acima representam cerca de 40% das demências mundiais, que, conseqüentemente, poderiam teoricamente ser prevenidas ou retardadas. (6) O potencial para prevenção é alto e pode ser ainda maior em países de baixa e média renda. (6) O relatório de 2020 publicado pela comissão da The Lancet a respeito da prevenção, intervenção e cuidado da Demência, mostra as implicações do modelo de curso de vida e de novas evidências. Assim, em resumo, são destacados os seguintes pontos no intuito da prevenção: priorização da educação infantil; políticas que minimizem as lesões traumáticas na cabeça e a diminuição do consumo nocivo de álcool; controle da pressão arterial; cessação do tabagismo; melhoria na qualidade do ar; manter-se cognitivamente, socialmente e fisicamente ativo; uso de aparelhos auditivos; diminuição da obesidade, da diabetes e do risco cardiovascular; tratamento

da depressão. Os autores afirmam que nunca é cedo demais ou tarde demais na vida para a prevenção da demência e que embora a mudança de comportamento seja difícil e algumas associações possam não ser puramente causais, existe um grande potencial para a redução do risco de demência. (6)

Além disso, constata-se que o entendimento das etiologias da demência ainda está em desenvolvimento, com a descoberta recente de novas causas patológicas. (6) Como exemplo, biomarcadores sanguíneos podem ser promissores para futuras abordagens e são mais escaláveis do que os 2 marcadores de LCR e de imagem cerebral. (6) Assim, é interessante também investigar como essas novas descobertas impactam nas estratégias de prevenção da principal causa de demência, que é o Alzheimer.

Nesse sentido, ao abordar a prevenção do Alzheimer, o projeto tem implicações diretas na prática clínica e na saúde pública. Uma revisão narrativa atualizada proporciona uma síntese das evidências mais recentes e relevantes, fornecendo uma visão abrangente do estado atual do campo. Assim, identificar e compreender as estratégias eficazes de prevenção pode ajudar na redução do risco de desenvolvimento da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

## **2. OBJETIVOS**

Este trabalho objetiva investigar na literatura especializada em saúde o que estudos atuais apontam sobre as intervenções visando a prevenção do Alzheimer e sintetizar os resultados encontrados.

## **3. METODOLOGIA**

O estudo em questão trata-se de uma revisão narrativa da literatura recente, que busca a atualização a respeito das estratégias de prevenção da doença de Alzheimer, para isso tem como objetivo responder a seguinte pergunta norteadora: “O que os estudos especializados em saúde dos últimos 3 anos dizem sobre as Estratégias de Prevenção da doença de Alzheimer?”. O recorte temporal utilizado foi escolha do autor, tendo em vista obter resultados mais atuais possíveis.

Para a isso, inicialmente realizou-se uma pesquisa de levantamento bibliográfico de estudos a respeito da temática de prevenção da doença de Alzheimer, nas bases de dados *Medline/PubMed* e *Scielo*. O período de realização desse levantamento ocorreu de janeiro de 2021 a junho de 2024 (últimos 3 anos). Para a

pesquisa nessas bases de dados utilizou-se as palavras chaves “prevention” e “Alzheimer”, combinadas entre si pelo operador booleano “AND”.

Seguindo, para a seleção dos estudos a serem analisados, utilizou-se os seguintes critérios de inclusão: ser um artigo disponibilizado integralmente e gratuitamente, redigido em língua portuguesa ou inglesa, avaliar estratégias para prevenção da doença de Alzheimer, possuir os seguintes desenhos de estudo: estudos controlados e randomizados, revisões sistemáticas de literatura ou meta-análises, tendo em vista o maior nível de evidência. E como critérios de exclusão, foram estabelecidos os seguintes: artigos duplicados nas bases de dados, publicações que fogem do tema de pesquisa dessa revisão, estudos envolvendo experimentos em animais, artigos de relato de experiência, protocolos de estudo, opinião de autoridades e relatórios de comitês de especialistas. Contudo, deve-se ser mencionado que a determinação desses critérios de seleção pode ser uma limitação do trabalho e possível fonte de viés de seleção, principalmente o critério de inclusão de ser um artigo disponibilizado integralmente e gratuitamente.

Após a seleção dos artigos, realizou-se o fichamento dos estudos selecionados. Para facilitar a compreensão das informações encontradas e uma melhor sistematização dos dados obtidos na pesquisa, os artigos selecionados foram lidos e revisados, organizando as principais informações para o estudo em uma planilha (Tabela 1, na seção resultados). As informações catalogadas na planilha foram as seguintes: plataforma de busca de origem, tema central do estudo, tipo de estudo, ano de publicação, principais conclusões e limitações. Tais dados obtidos dos artigos selecionados não foram analisados estaticamente, uma vez que a natureza de uma revisão narrativa é descritiva, não se comprometendo com tal análise. Em sequência, esses dados obtidos serão analisados e discutidos, buscando a atingir o objetivo do estudo obtendo respostas para pergunta norteadora em questão.

Finalizando, cabe ressaltar a não a exigência de submissão deste trabalho ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), conforme interpretação da Resolução CNS nº 466/2012 que aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, considerando que o tipo de estudo realizado nesse trabalho não envolve seres humanos.

#### 4. RESULTADOS

Na busca inicial na plataforma *Medline/PubMed*, utilizando apenas as palavras chaves “*prevention*” e “*Alzheimer*”, encontrou-se um total de 30.729 publicações. Posteriormente, utilizando os filtros de busca disponíveis na plataforma que são de interesse para este trabalho (“*free full text*”, período de 2021 a 2024, idiomas inglês e português, apenas estudos em humanos, desenhos de estudos de interesse - estudos controlados e randomizados, revisões sistemáticas de literatura ou meta-análises), foram obtidos 263 artigos. Em sequência, realizou-se a análise do título e resumo dos artigos obtidos na busca inicial, resultando em 215 artigos excluídos deste trabalho por não possuir um objeto de estudo relevante para os propósitos desta revisão narrativa. Em seguida à triagem inicial, os 48 estudos selecionados foram lidos e analisados, e 30 foram excluídos, os quais: 19 fogem do tema de pesquisa dessa revisão, 4 focam apenas em uma potencial terapia curativa e não prevenção em da DA e 5 são projetos e desenhos de um estudo que será realizado posteriormente, critérios de exclusão que só foram identificados após leitura na íntegra. Sendo selecionados então, 18 publicações para comporem essa revisão.

Já, na plataforma *Scielo*, a pesquisa inicial forneceu um total de 58 publicações. Utilizando o filtro de busca disponível na plataforma (período de 2021 a 2024), restaram apenas 10 trabalhos para serem analisados. A seguir, realizando uma análise do título e do resumo desses trabalhos, apenas 3 possuíam um objeto de estudo relevante para os propósitos desta revisão narrativa e foram selecionados para a etapa de leitura completa do trabalho. Por fim, após leitura e análise os 3 artigos foram excluídos dessa revisão, sendo que 1 artigo foi excluído por fugir do tema de pesquisa dessa revisão, 1 artigo por não possuir a versão completa nos idiomas desejados e 1 artigo excluído por se tratar de revisão narrativa e conter estudos em animais.

Totalizou-se assim 18 trabalhos para serem analisados e discutidos nessa revisão. A seguir, a Figura 1 apresenta o fluxograma de seleção das publicações, juntamente com o número de publicações identificado em cada etapa da busca e o procedimento de seleção conforme os critérios de inclusão e exclusão propostos.

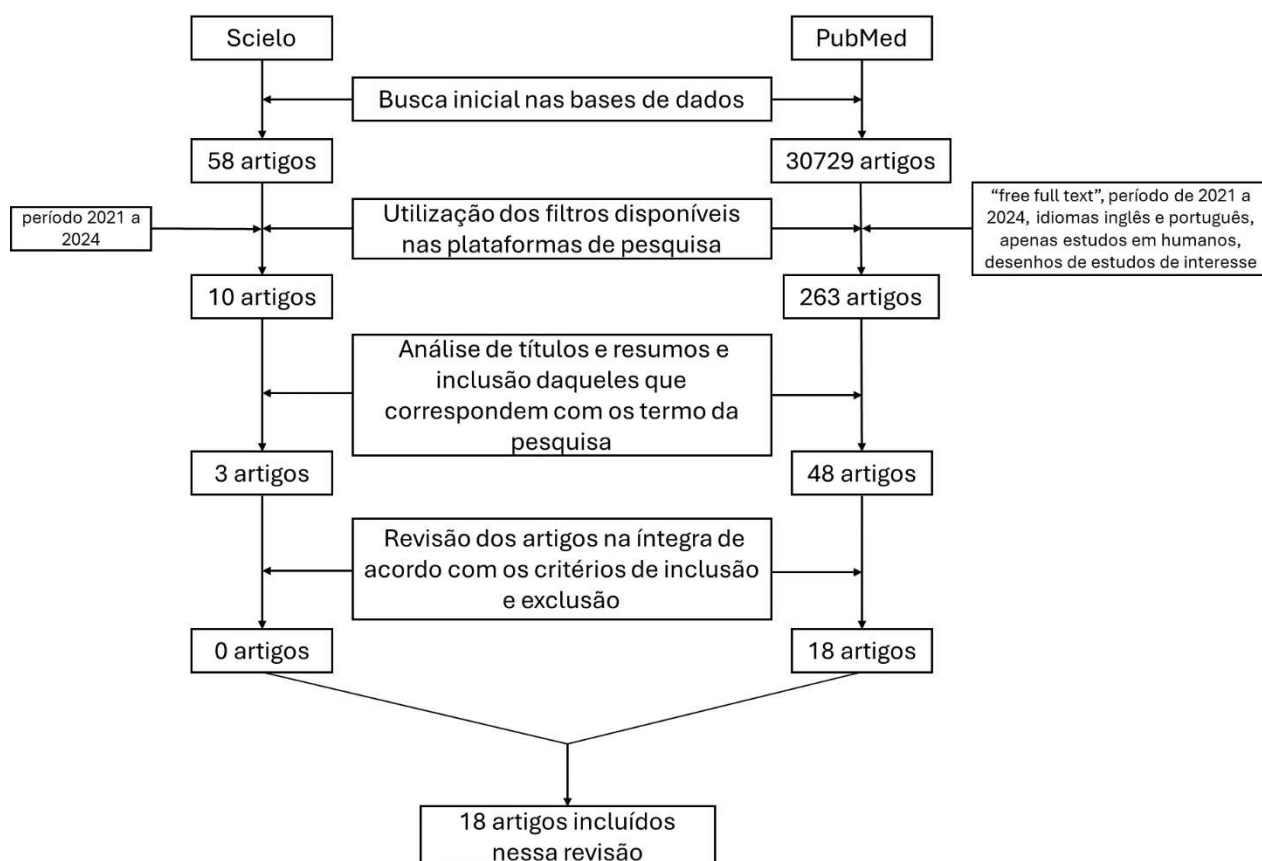


Figura 1– Esquema de seleção das publicações incluídas na revisão.

Fonte: elaborado pelo autor.

Os 18 artigos selecionados apresentaram uma distribuição nos seguintes desenhos de estudo: 4 revisões sistemáticas, 5 revisões sistemáticas com metanálise, 9 ensaios clínicos randomizados e controlados. Nessas publicações foram abordadas diversas potenciais intervenções para a prevenção da doença de Alzheimer e outras demências também, dentre elas estão as seguintes propostas de intervenções e a quantidade de estudos que a retrataram: 3 a respeito de dietas, sendo 2 sobre a dieta mediterrânea e 1 da dieta mediterrânea-DASH (*MIND-diet*); 2 a respeito da prática de Yoga; 4 analisando intervenção multidomínio (essas intervenções englobam aconselhamento de saúde, controle dos fatores de risco cardiovascular, exercícios físicos, dieta e treinamento cognitivo), sendo que 1 deles foi aplicado remotamente através de app informatizado; 1 avaliando os fatores sociais (atividades sociais, suporte social e engajamento em atividades cognitivas); 1 sobre uma vacina imunoterapêutica ativa anti-amilóide- $\beta$  (UB-311); 1 discorrendo sobre modulação da microbiota intestinal através de probióticos, prébióticos e dieta; 2 trabalhos sobre multivitamínicos e suplementos alimentares; 1 a respeito de atividades de lazer

(atividades físicas, cognitivas e sociais); e por fim, 3 publicações sobre uma intervenção somente com exercícios físicos. Abaixo segue a figura 2 com um gráfico que resume as intervenções encontradas.

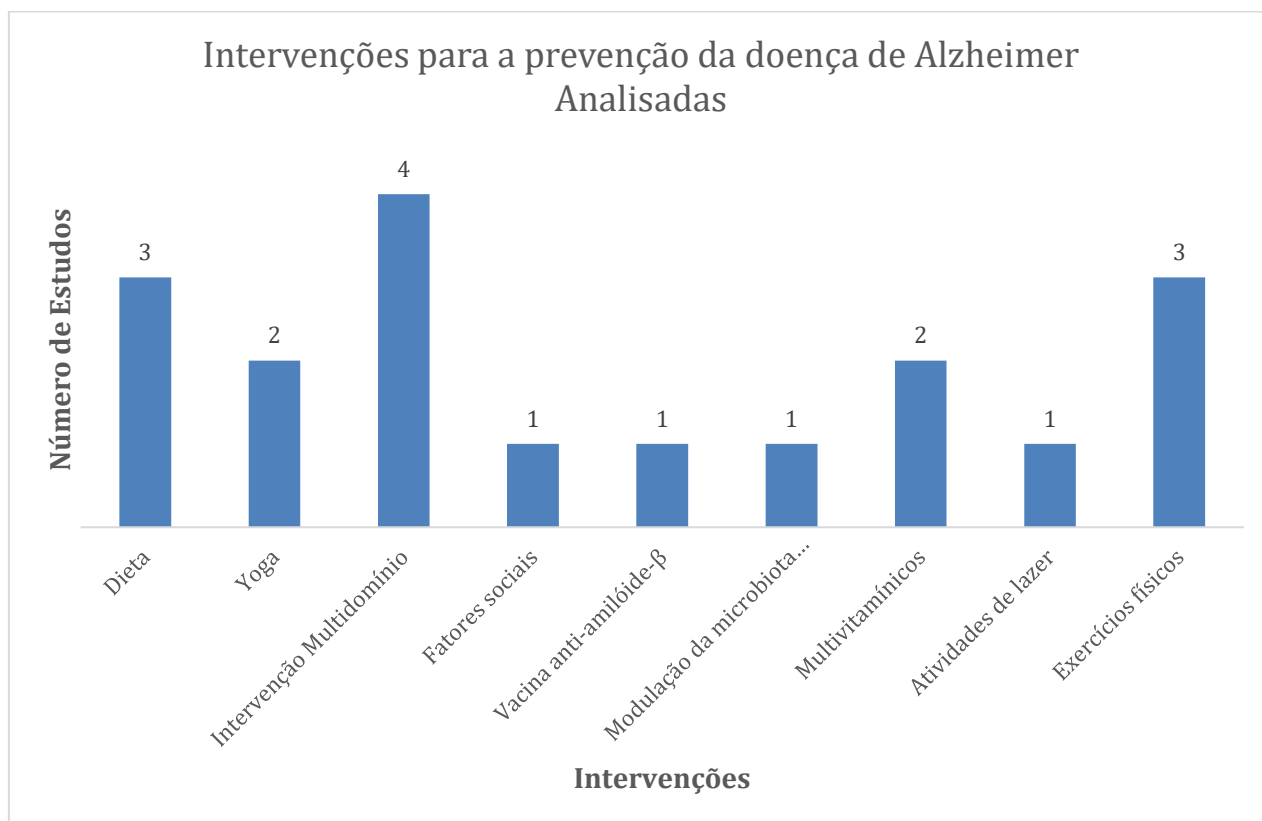


Figura 2 – Gráfico com os estudos analisados e suas propostas de intervenção.

Fonte: elaborado pelo autor.

Ainda no âmbito das análises diretas dos trabalhos, cada estudo, conforme seu delineamento, empregou diferentes escalas ou testes específicos de funcionalidade e cognição para avaliar a melhora cognitiva, com o objetivo de estabelecer parâmetros qualitativos e quantitativos e comparar os participantes antes e após as intervenções ou diferenciar os resultados entre grupos controle e grupos em tratamento. Percebe-se que existe uma grande heterogeneidade no modo como cada trabalho utilizou para avaliar a resposta às intervenções sugeridas. Os testes e questionários utilizados em cada estudo estão explicitados na tabela 1, ao fim dessa seção. Os principais e mais utilizados modos de avaliação da cognição observados foram os seguintes: Mini Exame do Estado Mental (MMSE), Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-Cog), Clinical Dementia Rating (CDR), Montreal Cognitive Assessment (MoCA) e Trail Making Test A e B (TMT-A/B).

A respeito da análise das conclusões dos estudos, 12 das 18 publicações selecionadas (67%) apresentaram resultados favoráveis às intervenções propostas, 4 (22%) possuem resultados parcialmente favoráveis e apenas 2 (11%) não mostraram melhora com as intervenções propostas. Mas como os artigos tratam de estratégias diferentes, cabe aqui uma análise mais profunda de cada proposta de intervenção separadamente. A proposta com maior número de estudos favoráveis, foi a de exercícios físicos, em que 100% dos artigos (n=3) apontaram resultados favoráveis a esta estratégia. Os estudos que trataram de modulação da microbiota intestinal através de probióticos, atividades de lazer e vacina imunoterapêutica ativa anti-amilóide- $\beta$  também apresentaram resultados favoráveis a essas intervenções, contudo só possuíam 1 publicação cada. Propostas de intervenções dietéticas (dieta mediterrânea) apresentaram 2 estudos com resultados favoráveis, e 1 estudo com resultado não favorável, contudo este estudo tratava da dieta MIND (dieta mediterrânea-DASH). Já o trabalho que analisou os fatores sociais (atividades sociais, suporte social e engajamento em atividades cognitivas) e sua relação com a saúde cerebral, mostrou resultados apenas parcialmente favoráveis, encontrando uma relação positiva, mas com baixa consistência e alta variabilidade metodológica, sendo necessário trabalhos futuros. Os artigos que analisaram as intervenções multidomínios apresentaram resultados heterogêneos: dos 4 estudos selecionados, 2 encontraram resultados favoráveis, 1 apresentou resultados parcialmente favoráveis (2/3 dos estudos analisados apontaram melhora na cognição e em 1/3 deles não se observou nenhuma melhora) e 1 artigo concluiu que a intervenção multidimensional não resultou em melhorias significativas no desempenho cognitivo global dos participantes. Nos estudos sobre a intervenção do Yoga (n=2), 1 apresentou resultado favorável à intervenção e 1 demonstrou resultado parcialmente favorável, sugerindo que o yoga pode ter efeitos benéficos na saúde cerebral e mental, mas a capacidade de retardar o início da doença de Alzheimer ainda precisa ser estabelecido no futuro. Por fim, ambos trabalhos (n=2) a respeito de intervenções que sugerem o uso de multivitamínicos ou suplementos alimentares apresentaram resultados apenas parcialmente favoráveis. Abaixo, a figura 3 apresenta um gráfico com uma síntese dos resultados vistos nessa revisão narrativa.

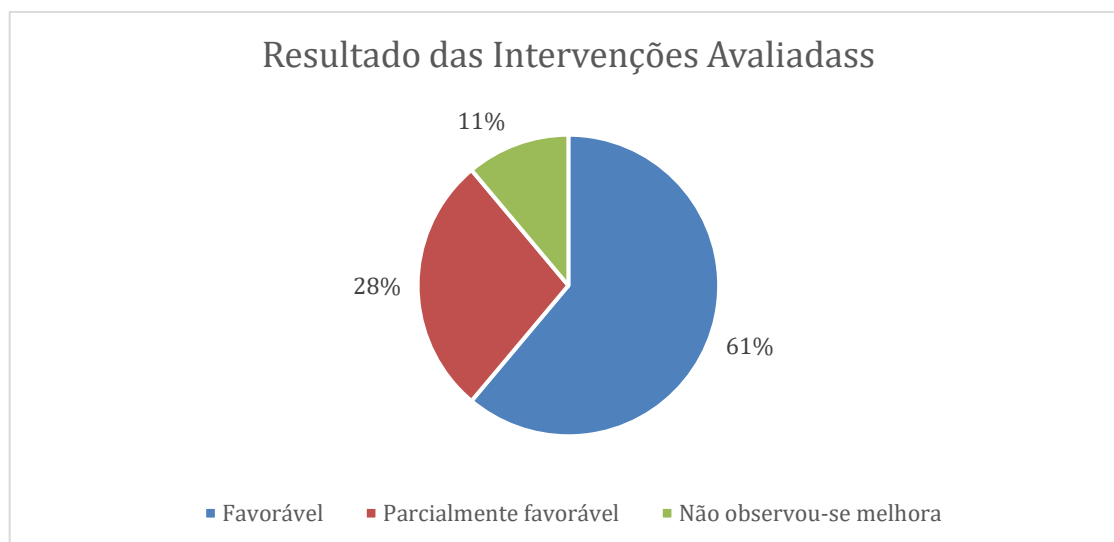


Figura 3 – Gráfico dos resultados encontrados nos estudos.

Fonte: elaborado pelo autor.

Por fim, é necessário analisar as limitações encontradas nos estudos. Os fatores limitantes que mais foram descritos nos trabalhos foram: grande heterogeneidade entre os estudos em termos de definições metodológicas, métodos de avaliação e resultados; vieses de publicação; tamanho da amostra; curta duração da intervenção e do acompanhamento; resultados podem não ser generalizáveis a toda população, devido a critérios específicos de seleção. Assim, em sua grande maioria os estudos citaram a necessidade de mais pesquisas para confirmar os benefícios a longo prazo.

Tabela 1 – Caracterização dos estudos selecionados.

Fonte: elaborado pelo autor.

| <b>Autores / Ano / País</b>       | <b>Tipo de estudo</b>                   | <b>Tema / intervenção sugerida</b>                                                                                                                                                                | <b>Escalas e testes utilizados para avaliar as intervenções propostas</b>                                                             | <b>Resultado favorável para a intervenção?</b> | <b>Conclusões</b>                                                                                                                                                                                                                           | <b>Limitações</b>                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nucci et al., 2024, Itália (16)   | Revisão sistemática com metáanálise     | Adesão à dieta mediterrânea (MedDiet)                                                                                                                                                             | MMSE (35,7%), CDR (21,4%), ADAS-Cog (14,3%), HDS-R (10,7%), GDS (7,1%), Outros Testes Cognitivos (10,7%)                              | SIM                                            | Indivíduos com alta adesão à MedDiet apresentaram uma redução do risco relativo de desenvolver demência e doença de Alzheimer em comparação com aqueles com baixa adesão                                                                    | Heterogeneidade entre os estudos incluídos em termos de definições de MedDiet e métodos de avaliação. Possíveis vieses de publicação e limitações inerentes aos estudos observacionais, como fatores de confusão não controlados.                                                              |
| Grzenda et al., 2024, EUA (17)    | Ensaio clínico randomizado e controlado | Efeitos cognitivos e imunológicos do treinamento de ioga Kundalini em comparação com o treinamento de aprimoramento de memória em mulheres idosas com fatores de risco para a doença de Alzheimer | HVLT-R, WMS-IV, Rey-Osterreith Complex Figure Test, Stroop Interference Test (Versão Golden), TMT-B e MFQ                             | SIM                                            | O treinamento de ioga Kundalini pode ser uma intervenção eficaz para melhorar a cognição e influenciar positivamente os marcadores imunológicos em mulheres idosas com risco para a doença de Alzheimer.                                    | Tamanho amostral modesto e alta homogeneidade entre os participantes, Curta duração da intervenção e do acompanhamento, Falta de um grupo de cuidados usuais, Diferenças não contabilizadas entre os grupos, não se pode descartar os efeitos potenciais de dados ausentes não aleatoriamente. |
| Zülke et al., 2024, Alemanha (18) | Ensaio clínico randomizado e controlado | Avaliar se uma intervenção multidimensional pode reduzir o declínio cognitivo em uma população idosa de alto risco.                                                                               | TMT-A, TMT-B, CERAD Wordlist Memory, CERAD Verbal Fluency Test “Animals” e CERAD Constructional Practice                              | NÃO                                            | A intervenção multidimensional não resultou em melhorias significativas no desempenho cognitivo global. Apesar disso, houve benefícios em termos de qualidade de vida e redução de sintomas depressivos em mulheres.                        | Não atingiu-se o número de participantes desejado; Mais participantes do que o inicialmente esperado abandonaram o estudo durante a intervenção; Não foi avaliado se o cegamento dos médicos e dos participantes foi bem sucedido.                                                             |
| Barnes et al., 2023, EUA (19)     | Ensaio clínico randomizado e controlado | Avaliar se a dieta MIND pode proteger contra o declínio cognitivo                                                                                                                                 | Word List Memory/Recall/Recognition, East Boston Story Immediate/Delayed Recall, Category Fluency, Multilingual Naming Test, TMT-A/B. | NÃO                                            | As mudanças na cognição e nos desfechos da RM cerebral do início do estudo até o terceiro ano não diferiram significativamente entre aqueles que seguiram a dieta MIND e aqueles que seguiram a dieta controle com restrição calórica leve. | Devido aos critérios de seleção dos participantes, os achados podem não ser generalizáveis para pessoas de diferentes origens e com menor nível de educação do que os representados na população do ensaio.                                                                                    |

|                                                       |                                                  |                                                                                                                                                                             |                                                              |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Duffner et al., 2023, Holanda (20)                    | Revisão sistemática com metá-análise             | Investigar a relação entre fatores de saúde social, atividades cognitivas e marcadores neuroestruturais de saúde cerebral.                                                  | Medições específicas de imagens estruturais de RNM, TC e DTI | PARCIALMENTE FAVORÁVEL | Fatores de saúde social e atividades cognitivas mostraram estar relacionados a medidas de macro e microestrutura cerebral, mas com baixa consistência e alta variabilidade metodológica. Embora isso possa fornecer algumas evidências para seu potencial papel como fatores de resiliência cerebral, mais pesquisas são indispensáveis. | A consistência dos resultados é baixa e há uma alta heterogeneidade metodológica.                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Jing Yu et al., 2023, EUA e Taiwan (21)               | Ensaio clínico randomizado e controlado, 2a fase | Avaliar a segurança, tolerabilidade, imunogenicidade e eficácia da UB-311 (uma vacina imunoterapêutica ativa anti-amilóide- $\beta$ ), em participantes com Alzheimer leve. | ADAS-Cog, MMSE, ADCS-CGIC                                    | SIM                    | Evidências preliminares indicam que UB-311 pode ajudar a retardar a progressão dos sintomas cognitivos, justificando estudos adicionais para confirmar esses achados e avaliar a eficácia a longo prazo.                                                                                                                                 | Pequeno tamanho da amostra; Impacto desconhecido do tratamento nos escores e medidas comportamentais.                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Baker et al., 2023, EUA (22)                          | Ensaio clínico randomizado e controlado          | Avaliou se a administração diária de extrato de cacau e um multivitamínico-mineral comercial melhorariam a cognição em homens e mulheres mais velhos.                       | TICSm, SRI & II, TMT-B, VF-C, VF-L, NS e DOT                 | PARCIALMENTE FAVORÁVEL | Não encontrou-se benefício cognitivo da administração diária de extrato de cacau (contendo 500 mg de flavonoides) por 3 anos. Já a suplementação diária de multivitamínico-mineral (MVM) por 3 anos melhorou a cognição global, memória episódica e função executiva em adultos mais velhos.                                             | Raça e etnia da coorte não eram representativas dos americanos mais velhos, o que afeta a generalização dos resultados; Adesão às pílulas do estudo e o histórico de foram acompanhados por auto-relato; Os dados não foram coletados para permitir análises de biomarcadores ou possíveis modificadores de efeito; erro tipo 1 não foi controlado nas análises. |
| Castro et al., 2023, Austrália (23)                   | Revisão sistemática                              | Avaliar se intervenção de estilo de vida multidimensional podem reduzir significativamente o risco de declínio cognitivo e, portanto, de demência                           | MMSE (40%), ADAS-Cog (32%), MoCA (20%), CDR (12%), NTB (16%) | PARCIALMENTE FAVORÁVEL | Esta revisão sistemática apoia a evidência de que aconselhamento dietético e intervenções no estilo de vida, incluindo atividade física e treinamento cognitivo, podem contribuir para uma melhora geral na cognição.                                                                                                                    | Critérios de exclusão podem ter influenciado os achados; Auto-relatos de adesão, podendo reduzir a confiabilidade e a reprodutibilidade de achados; Não esclareceram como a adesão à intervenção afetou os resultados cognitivos; Estudos com durações heterogêneas; Diferenças étnicas e culturais em termos de diretrizes dietéticas.                          |
| Belleville et al., 2022, Canadá, Suíça e Bélgica (24) | Ensaio clínico randomizado e controlado          | Investiga se um programa de treinamento multidomínio informatizado (StayFitLonger), administrado remotamente, pode melhorar a cognição de idosos pré-frágeis                | ZAVEN composite score                                        | SIM                    | Observou-se efeitos positivos nesta intervenção remota multidimensional na cognição de adultos mais velhos e propõe-se que os idosos pré-frágeis podem se beneficiar mais do programa.                                                                                                                                                   | Participantes recrutados e testados durante a pandemia de COVID-19; desempenho inferior no site suíço; indivíduos frágeis foram excluídos da amostra; dois dos escores compostos usados, cognição executiva e global, mostraram baixa consistência interna; necessidade dos idosos serem alfabetizados tecnologicamente.                                         |

|                                         |                                         |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                               |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cheng et al., 2022, China (25)          | Revisão sistemática                     | Avalia como o exercício de resistência pode beneficiar a função cerebral em idosos                                                                                  | Testes de Stroop e Testes Cognitivos variados não especificados.                                                              | SIM                    | O exercício de resistência possui mecanismos fisiológicos que beneficiam a função cognitiva dos idosos. Exercícios de resistência crônica são mais eficazes na melhoria cognitiva do que exercícios de resistência aguda. Implementar programas de exercício de resistência pode ser uma estratégia eficaz para prevenir ou atrasar o declínio cognitivo relacionado à idade. | Falta de uma compreensão completa dos mecanismos biológicos subjacentes; Resultados do estudo podem não ser generalizáveis a todas as populações idosas; Necessidade de uma investigação mais detalhada para entender melhor a temporalidade dos benefícios cognitivos associados ao exercício resistido.                                                                                                                               |
| Su et al., 2022, China (26)             | Revisão sistemática com metá-análise    | Avalia a participação em atividades de lazer como um possível fator de proteção contra a demência.                                                                  | MMSE (30,8%), CDT (15,4%), DST (11,5%) TMT (11,5%), ADAS-Cog (7,7%), WAIS (7,7%), VFT (7,7%), Outros Testes Cognitivos (7,7%) | SIM                    | Atividades de lazer foram significativamente associadas a um menor risco de demência incidente. Atividades físicas, cognitivas e sociais foram inversamente associadas à incidência de demência.                                                                                                                                                                              | Auto-relatos por meio de questionários e entrevistas, podendo levar a uma má estimativa dos efeitos dessas atividades; Não analisou-se os efeitos de diferentes níveis (intensos ou frequentes) de atividades de lazer no risco de demência; Viés de publicação (apenas estudos longitudinais publicados em inglês); Período curto de acompanhamento; Não forneceu evidências da associação entre cada atividade específica e demência. |
| Iso-Markku et al., 2022, Finlândia (27) | Revisão sistemática com metá-análise    | Explora a relação entre atividade física e a redução do risco de demência e doença de Alzheimer                                                                     | MMSE, TICS, 3-MS, Outros.                                                                                                     | SIM                    | Os achados apoiam a atividade física como um fator de estilo de vida modificável que pode potencialmente reduzir a incidência de demência de todas as causas e DA.                                                                                                                                                                                                            | Muitos estudos usaram apenas medidas aproximadas de atividade física; Poucos estudos de alta qualidade, poucos tinham medidas robustas de cognição na linha de base; Viés de publicação;                                                                                                                                                                                                                                                |
| Solch et al., 2022, EUA (28)            | Revisão sistemática                     | Avaliar os efeitos da adesão à Dieta Mediterrânea na microbiota intestinal em relação ao risco de Doença de Alzheimer ou Doença de Parkinson                        | MMSE (25%), MoCA (20%), ADAS-Cog (15%), NTB (10%), CDR (10%), FAQ (5%)                                                        | SIM                    | A adesão à Dieta Mediterrânea pode ser uma estratégia dietética benéfica para reduzir o risco de DA e DP                                                                                                                                                                                                                                                                      | Nenhum estudo examinou a dieta mediterrânea, microbiota e DA juntos, enfraquecendo o estudo, pois não é uma análise direta, mas uma revisão casual; diferentes métodos de medidas de adesão podem aumentar a variabilidade dos escores de adesão entre os estudos; tamanho da amostra dos grupos nesta revisão varia muito.                                                                                                             |
| Krause-Sorio et al., 2022, EUA (29)     | Ensaio clínico randomizado e controlado | Investiga alterações no volume da substância cinzenta cerebral em mulheres idosas após três meses de ioga em comparação com treinamento de aprimoramento de memória | CDR, MMSE, MFQ, HVLt e imagens de RNM                                                                                         | PARCIALMENTE FAVORÁVEL | Resultados sugerem que o yoga pode ter efeitos benéficos na saúde cerebral e mental deste grupo de alto risco. Se o yoga tem a capacidade de retardar o início da doença mediterrânea ainda precisa ser estabelecido no futuro.                                                                                                                                               | Tamanho da amostra pequeno e relativamente homogêneo; Taxas de desistência diferentes entre os grupos; Possível "efeito de teto" em mulheres saudáveis sem comprometimento cognitivo significativo no início do estudo; Período curto de intervenção.                                                                                                                                                                                   |

|                                         |                                         |                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                          |                        |                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Naomi, 2022, Malásia (30)               | Revisão sistemática                     | Avalia a eficácia dos probióticos na prevenção e tratamento da doença de Alzheimer                                                    | MMSE (60%), ADAS-Cog (30%), CDR (10%)                                                                                                                                                    | SIM                    | Há evidências promissoras de que os probióticos podem ter efeitos benéficos na prevenção e tratamento da doença de Alzheimer.                                                                                                                         | Variedade de cepas e formulações de probióticos utilizadas dificulta a comparação direta dos resultados. Estudos clínicos com tamanhos de amostra pequenos e durações curtas. Necessidade de mais estudos longitudinais para confirmar os benefícios a longo prazo. |
| Li et al., 2021, China (31)             | Revisão sistemática com metá-análise    | Avaliar a eficácia preventiva dos suplementos de vitamina B no declínio cognitivo de adultos idosos.                                  | Testes de função cognitiva não especificado (função cognitiva global, velocidade de processamento da informação, memória episódica, função executiva) e níveis de Homocisteína no sangue | PARCIALMENTE FAVORÁVEL | Suplementos de vitamina B têm potencial para reduzir modestamente o declínio cognitivo em adultos idosos. No entanto, a variabilidade nos estudos destaca a necessidade de mais pesquisas padronizadas e de longo prazo para confirmar esses achados. | Tamanho reduzido das amostras e variabilidade nos métodos de administração dos suplementos; Inconsistência nos achados (Resultados heterogêneos); Seguimento de curto a médio prazo;                                                                                |
| Komulainen et al., 2021, Finlândia (32) | Ensaio clínico randomizado e controlado | Examinar os efeitos de diferentes doses de exercício físico e intervenções dietéticas na função cognitiva ao longo de quatro anos.    | CERAD-TS (que inclui: MMSE, Verbal Fluency, Modified Boston Naming, Word List Memory, Con structional Praxis, Word List Recall, e Word List Recognition)                                 | SIM                    | O estudo demonstrou que uma combinação de exercícios físicos de alta intensidade e resistência, juntamente com uma dieta saudável, pode melhorar significativamente a função cognitiva em adultos mais velhos ao longo de um período de quatro anos.  | Variação na adesão dos participantes às intervenções; Participantes eram relativamente saudáveis no início do estudo, limitando a generalização para populações com condições crônicas.                                                                             |
| Solomon et al., 2021, Finlândia (33)    | Ensaio clínico randomizado e controlado | Investigar o impacto de uma intervenção multidimensional no estilo de vida sobre o risco estimado de demência em adultos mais velhos. | CAIDE score                                                                                                                                                                              | SIM                    | Essa intervenção multidimensional pode reduzir significativamente o risco estimado de demência e melhorar a função cognitiva em adultos mais velhos.                                                                                                  | Tempo relativamente curto de seguimento; Diferenças na adesão às várias componentes da intervenção; A população do estudo pode não ser representativa de todas as populações mais velhas.                                                                           |

**LEGENDA:** MMSE: Mini-Mental State Examination, CDR: Clinical dementia Rating, ADAS-Cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale, HDS-R: Revised Hasegawa's Dementia Scale, GDS: Global Deterioration Scale, HVLT-R: Hopkins Verbal Learning Test-Revised, WMS-IV: Wechsler Memory Scale-IV, TMT-A/B: Trail Making Test A/B, MFQ: Memory Functioning Questionnaire, ADCS-CGIC: Alzheimer's Disease Cooperative Study–Clinician's Global Impression of Change, TICSm: Telephone Interview of Cognitive Status, SRI & II: Word List and Story Recall, VF-C/L: Verbal Fluency by category and letter, NS: Number Span, DOT: Digit Ordering Test, MoCA: Montreal Cognitive Assessment, NTB: Neuropsychological Test Battery, CDT: Clock Drawing Test, WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale, VFT: Verbal Fluency Test, 3-MS: Modified Mini-Mental State Examination, FAQ: Functional Activities Questionnaire, CERAD-TS: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease total score, CAIDE: Cardiovascular Risk Factors, Aging and Dementia Risk Score.

## **5. DISCUSSÃO**

A seguir, serão abordadas e discutidas as intervenções propostas, descrevendo as mesmas, apresentando os principais achados e resultados dos estudos incluídos nessa revisão, possíveis mecanismos e explicações fisiológicas, e as principais conclusões dos trabalhos.

### **5.1. FATORES DE SAÚDE SOCIAL**

Diversos autores indicam que um maior engajamento em atividades de lazer cognitivas e sociais está associado a um risco reduzido de demência ou declínio cognitivo. Essas atividades são diversas e realizadas por prazer ou curiosidade (como ler, tocar um instrumento ou encontrar-se com familiares ou amigos), e percebe-se que incluem um alto componente cognitivo ou social. Da mesma forma, características estruturais (como um maior tamanho da rede social) e funcionais (como maior apoio social) das redes sociais têm sido correlacionadas com um melhor desempenho cognitivo e um risco reduzido de desenvolvimento de demência em alguns estudos. Embora haja um crescente corpo de evidências sobre o papel desses fatores, as evidências biológicas sobre seus correlatos neurais estruturais ainda não foram claramente estabelecidas, além de não estar claro em que período da vida as intervenções podem ser mais benéficas. Assim, o trabalho incluído nessa revisão buscou sintetizar as evidências disponíveis sobre a associação entre fatores de saúde social (envolvimento em atividades sociais, características estruturais e funcionais das redes sociais) e o envolvimento em atividades cognitivas com a macro e microestrutura cerebral (como volume total do cérebro, volume global e cortical de matéria cinzenta e volume do hipocampo, bem como à integridade microestrutural da matéria branca) ao longo da vida adulta em indivíduos cognitivamente saudáveis, e assim se tal relação de causalidade for estabelecida, confirmaria mais força para estas atividades serem um fator importante na prevenção de demências. (20)

Nessa revisão sistemática com meta-análise, de 6715 artigos identificados, 43 foram incluídos na análise. As meta-análises revelaram pequenas, mas significativas, correlações parciais entre atividades cognitivas e sociais e volume do hipocampo (três estudos;  $n = 892$ ;  $r_z = 0,07$ ) e volume de hiperintensidade da substância branca (três estudos;  $n = 2934$ ;  $r_z = -0,04$ ). Contudo, a consistência dos achados foi baixa e a certeza foi classificada como baixa ou muito baixa para a maioria dos desfechos, além de alta heterogeneidade metodológica para todos os desfechos. (20)

Os resultados deste estudo podem estar em conformidade com os conceitos de reserva cerebral e manutenção cerebral, que explicam as variações individuais na cognição apesar de cargas neuropatológicas semelhantes. A reserva cerebral refere-se ao perfil neural de um indivíduo, como maior capital neuronal, que é protetivo porque há mais a perder antes que os sintomas cognitivos apareçam. Embora a reserva cerebral seja geralmente vista como um constructo fixo, experiências de vida, como a estimulação através de atividades cognitivas e sociais, são hipotetizadas para atenuar o declínio relacionado à idade na reserva cerebral por meio da manutenção cerebral e melhor conectividade. (20)

Em conclusão, observou-se que fatores de saúde social e atividades cognitivas e sociais estão associados a medidas de macro e microestrutura cerebral, embora com baixa consistência e alta variabilidade metodológica. Apesar de isso sugerir um possível papel desses fatores como elementos de resiliência cerebral, são necessárias mais pesquisas, especialmente sobre as características estruturais e funcionais das redes sociais, o risco de causalidade reversa, a potencial inter-relação entre os fatores de saúde social e o papel de outros mecanismos cerebrais funcionais. (20).

## **5.2. ATIVIDADES DE LAZER**

As atividades de lazer, incluindo atividade física, atividade cognitiva e atividade social, são componentes de estilos de vida modificáveis importantes e benéficas para a cognição. Porém ainda não há consenso na literatura, alguns trabalhos anteriores sugerem que o engajamento em atividades de lazer pode proteger contra o comprometimento cognitivo e demência, e outros não encontram relação significativa. Nesse sentido, o trabalho incluído revisou sistematicamente estudos sobre o papel das atividades de lazer no desenvolvimento da demência e realizou meta-análises. (26)

Atividades de lazer foram definidas como atividades em que os indivíduos se envolvem para lazer ou bem-estar. Atividades cognitivas consistiu principalmente em atividades conscientes e intelectuais e incluiu leitura, assistir televisão, ouvir rádio, escrever, jogar jogos, tocar instrumentos musicais, usar computador, pintar e fazer artesanato. Atividades físicas incluíram caminhar, fazer trilhas, correr, nadar, andar de bicicleta, usar máquinas de exercício, praticar esportes no geral, yoga, ginástica e dança. Atividades sociais referiram-se principalmente a atividades que envolvem

comunicação com outras pessoas e incluíram frequentar uma aula de interesse, participar de um centro social, fazer trabalho voluntário, encontrar parentes ou amigos, participar de atividades religiosas e participar de discussões em grupo organizadas. (26)

Em relação aos resultados encontrados, 15 artigos avaliaram o papel das atividades de lazer na doença de Alzheimer. Esses estudos incluíram um total de 60.666 participantes no início do estudo e 2.848 casos de doença de Alzheimer durante o acompanhamento. Observou-se que participantes que se engajaram em atividades de lazer estavam associados a um risco 18% menor de desenvolver doença de Alzheimer. Na análise de subgrupos, o trabalho mostrou que a tendência era a mesma ao examinar os papéis de atividades física e atividades cognitivas na ocorrência de doença de Alzheimer. Porém, possivelmente devido ao número limitado de estudos ( $n = 1$ ), não foi encontrada associação significativa entre atividades sociais e o risco de doença de Alzheimer. (26)

Sobre os possíveis mecanismos envolvidos, o estudo analisa por categoria. Sobre a atividade física, o trabalho cita menores níveis de placas de  $\beta$ -amilóide e proteínas tau no cérebro, que têm sido implicadas na progressão do Alzheimer, além de atenuar a perda de volume de matéria cinzenta relacionada à  $\beta$ -amilóide no cérebro, melhorando os déficits na neurogênese e plasticidade do hipocampo e diminuindo o estresse oxidativo. Já as atividades cognitivas promovem um estímulo que ajuda a manter e melhorar habilidades cognitivas, como memória, velocidade de processamento, habilidades de pensamento e raciocínio, além de modular a progressão da doença e aumentar a neurogênese no hipocampo por meio da regulação de neurotrofinas e fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). Por fim, o efeito protetor de atividades sociais na função cognitiva pode estar associado ao aumento do contato social e do apoio emocional e à redução da depressão e do estresse, além de pessoas socialmente ativas tendem a se envolver mais em atividades físicas e sociais. (26)

Assim, percebe-se que esses achados indicam a relação potencial entre vários tipos de atividades de lazer e diferentes subtipos de risco de demência, com implicações para futuras estratégias que buscam prevenir a demência incidente. (26)

### **5.3. VACINA IMUNOTERAPÊUTICA ATIVA ANTI-AMILÓIDE-B**

O trabalho analisado, diz respeito a um estudo de 2ª fase que visa avaliar a segurança, tolerabilidade, imunogenicidade e eficácia da vacina UB-311, uma vacina imunoterapêutica ativa anti-amilóide- $\beta$ , em participantes com Alzheimer leve. O estudo inicial foi publicado em 2017, nele os pesquisadores discorrem sobre a vacina UB-311 que foi desenvolvida para induzir uma resposta imune específica contra peptídeos beta-amiloides, visando reduzir a carga de placas amiloides no cérebro. Nesse primeiro estudo, os resultados mostraram que a UB-311 comportou-se segura e bem tolerada, com resultados preliminares sugerindo uma tendência positiva de melhora cognitiva em pacientes com doença de Alzheimer leve (MMSE  $\geq$  20) observada na redução da taxa de aumento dos escores do ADAS-Cog ao longo de 48 semanas. (21, 34)

Neste segundo estudo que foi incluído nessa revisão, um ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado por placebo com duração de 24 semanas, observou-se que a UB-311 foi bem tolerada, com poucos eventos adversos graves. A vacina induziu uma resposta imunológica significativa, com aumento dos níveis de anticorpos contra o peptídeo beta-amilóide. Os resultados preliminares novamente sugerem que a vacina pode retardar a progressão dos sintomas cognitivos, sendo observado melhoria nas pontuações de função cognitiva e atividades diárias em comparação com o grupo placebo. (21)

Contudo, limitações como pequeno tamanho da amostra e curto período de observação, indicam que serão necessários ensaios adicionais em uma população maior de participantes para confirmar os resultados. (21)

### **5.4. YOGA**

Foram incluídos dois artigos nessa revisão que discorrem a respeito da prática do yoga. Ambos foram ensaios randomizados analisando os efeitos dessa prática em mulheres mais velhas com declínio cognitivo subjetivo e fatores de risco cerebrovasculares, em comparação ao treinamento de melhoria de memória (MET), e obtiveram resultados favoráveis à prática do Yoga. Pode-se dizer que esses estudos se complementam, tendo em vista que um analisa o humor, a função cognitiva e os marcadores imunológicos, e o outro investiga as mudanças no volume de matéria cinzenta do cérebro, analisando então os efeitos dessa prática de uma maneira global nessa população. (17,29)

A modalidade de Yoga utilizada na intervenção foi o Kundalini Yoga com sessões presenciais semanais por 12 e 24 semanas, a depender do estudo, combinadas com práticas de uma meditação iogue chamada Kirtan Kriya em casa diariamente. O Kundalini Yoga combina movimento e meditação, focando intensamente em exercícios respiratórios e visualizações mentais, diferentemente de outras modalidades. As práticas meditativas podem ser silenciosas ou incluir cantos repetitivos em sânscrito para acalmar a mente, além de mudras, que são posições específicas das mãos e dedos. A intensidade da respiração e o envolvimento mental, aliados a movimentos suaves, tornam essa forma de yoga ideal para idosos, que muitas vezes enfrentam limitações de mobilidade. (17,29)

A respeito dos resultados encontrados, o grupo praticante do Yoga mostrou uma melhora significativa nas medidas de comprometimento cognitivo subjetivo em comparação com MET. Além disso, percebe-se também uma reversão nas assinaturas associadas ao envelhecimento, incluindo as medidas de interferon gama e outras vias psico-neuro-imunes. Outro fator encontrado, foi que os níveis de eotaxina-1, um marcador de envelhecimento, aumentaram ao longo do tempo nos participantes do MET, mas não nos do Yoga. Já, a respeito das análises de imagem, percebe-se que no grupo praticante do Yoga preservaram o volume de matéria cinzenta em várias regiões do cérebro em comparação a um grupo de controle ativo de treinamento de memória e, adicionalmente, levaram ao aumento do volume do córtex pré-central esquerdo e occipital lateral. (17,29)

Sendo assim, pode-se dizer que os estudos mostraram que essa prática pode ter efeitos benéficos no declínio cognitivo subjetivo e que tem efeitos protetores nas regiões cerebrais conhecidas por sofrer declínio cortical relacionado à idade. No entanto, os efeitos a longo prazo e a eficácia do Kundalini Yoga em prevenir ou retardar a doença de Alzheimer ainda precisam ser mais bem estabelecidos. (17,29)

## **5.5. MICROBIOTA INTESTINAL E PROBIÓTICOS**

Já existem estudos anteriores que indicaram que a composição da microbiota intestinal pode influenciar a patogênese da doença de Alzheimer. Foi constatado que pacientes com Alzheimer possuem menor diversidade microbiota em comparação aos saudáveis. Além disso, mudanças na microbiota estão ligadas à inflamação sistêmica e neuroinflamação, ambos fatores envolvidos no desenvolvimento e progressão do

Alzheimer, visto que contribuem para a formação de placas amiloides e emaranhados neurofibrilares. (35)

Nesse sentido, o estudo incluído nesse trabalho consistiu em uma revisão sistemática de estudos existentes sobre o uso de probióticos em indivíduos com doença de Alzheimer, que visa avaliar a eficácia dos probióticos na prevenção e tratamento dessa doença. Apresentou como resultados evidências promissoras de que os probióticos podem ter efeitos benéficos na prevenção e tratamento da doença de Alzheimer, como melhora a função cognitiva e a função metabólica em indivíduos com Alzheimer, indo de encontro com outros trabalhos já publicados. Como mecanismos propostos para tais efeitos, o artigo cita: a modulação da microbiota intestinal, influenciando a saúde cerebral através do eixo intestino-cérebro; redução da inflamação sistêmica e cerebral (tendo em vista que a alteração e desequilíbrio da microbiota intestinal pode ativar citocinas pró-inflamatórias e aumentar a permeabilidade intestinal); a produção de metabólitos benéficos, como ácidos graxos de cadeia curta e bacteriocinas, que podem ter efeitos neuroprotetores. (30)

Sendo assim, percebe-se que eixo microbiota-intestino-cérebro oferece uma nova perspectiva sobre a patogênese e o tratamento do Alzheimer. Concluiu-se que uso de probióticos apresenta um potencial terapêutico significativo para a doença de Alzheimer, com vários estudos indicando melhorias na função cognitiva e redução da inflamação. Contudo, mais pesquisas são necessárias para entender completamente as complexas interações e desenvolver terapias eficazes baseadas na modulação da microbiota. (30)

## **5.6. SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINAS**

Foram incluídos dois trabalhos a respeito de suplementação com vitaminas nessa revisão. Um dos estudos consiste em um teste clínico randomizado tratando da administração de um complexo multivitamínico-mineral comercial e um extrato de cacau (contendo 500 mg/dia de flavonoides), e o outro uma revisão sistemática analisando os efeitos da suplementação com vitaminas do complexo B na função cognitiva de adultos idosos. (22,31)

Como resultados, a pesquisa não encontrou benefício cognitivo da administração diária de extrato de cacau por 3 anos. Já a suplementação diária de multivitamínico-mineral pelo mesmo período melhorou a cognição global, memória episódica e função executiva em adultos mais velhos. Esse benefício do

multivitamínico pareceu ser maior para adultos com doenças cardiovasculares. Apesar de apresentarem primeiras evidências que apoiam a potencial eficácia de um multivitamínico, é necessário trabalhos adicionais para confirmar essas descobertas em uma coorte mais diversa e para identificar os mecanismos que explicam os efeitos fisiológicos dessa suplementação. (22) Contudo é questionável tal conclusão do multivitamínico ser mais benéfico para adultos com doenças cardiovasculares, tendo em vista que como critérios de seleção a pesquisa excluiu os diabéticos insulino-dependente, os coronariopatas e os portadores de acidente vascular cerebral.

Já a meta-análise indicou que a suplementação com vitaminas do complexo B, B6, B9 (ácido fólico) e B12, pode ter um efeito apenas modesto na redução do declínio cognitivo em idosos, embora os resultados variem entre os estudos. Dessa forma, mais pesquisas são necessárias para padronizar dosagens, formas de vitamina B e métodos de avaliação cognitiva, além de investigar os efeitos a longo prazo. Como mecanismos propostos para os benefícios do suplemento com vitaminas do complexo B, o trabalho cita o suporte metabólico, tendo em vista que essas vitaminas desempenham papel crucial no metabolismo cerebral e na síntese de neurotransmissores, e a redução dos níveis séricos da homocisteína. A homocisteína, um aminoácido neurotóxico resultante da transmetilação da metionina, pode causar o acúmulo do peptídeo  $\beta$ -amiloide e a atrofia cerebral. A vitamina B12, o folato e a vitamina B6 são cofatores essenciais na metilação da homocisteína, ajudando a reduzir seus níveis no soro. Níveis baixos de vitamina B e altos de homocisteína podem provocar atrofia cerebral por meio do estresse oxidativo, levando ao declínio cognitivo em idosos. Dessa forma, eliminar o excesso de homocisteína pode ser uma intervenção terapêutica potencial para melhorar a função cognitiva ou retardar o aparecimento da doença de Alzheimer. (31)

## **5.7. DIETA**

Três estudos abordando o tema de intervenções dietéticas foram incluídos nessa revisão. Um ensaio randomizado controlado a respeito da dieta MIND (Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay), e duas revisões sistemáticas com meta-análise sobre a dieta Mediterrânea.

A dieta MIND é uma combinação das dietas DASH e Mediterrânea, adaptada para incluir alimentos que supostamente reduzem o risco de doença de Alzheimer, retardam o declínio cognitivo e minimizam as mudanças neuropatológicas da doença.

Semelhante às dietas de origem, ela destaca o consumo de alimentos vegetais, como vegetais folhosos verdes, nozes, frutas vermelhas, peixe e azeite de oliva. Também limita a ingestão de alimentos ricos em gordura saturada e açúcar, como carnes vermelhas ou processadas, manteiga e margarina, queijos integrais, doces e frituras. Contudo, o estudo concluiu que entre os participantes sem comprometimento cognitivo com histórico familiar de demência que estavam no estudo, as mudanças na cognição e nos desfechos da ressonância magnética cerebral do início do estudo até o terceiro ano não diferiram significativamente entre aqueles que seguiram a dieta MIND e aqueles que seguiram a dieta controle com restrição calórica leve. (19)

Já as revisões sistemáticas encontraram resultados positivos parecidos em relação à dieta Mediterrânea, revelando que uma maior adesão à essa dieta está associada a uma redução significativa no risco de demência e doença de Alzheimer. A dieta mediterrânea é caracterizada por um padrão alimentar específico que inclui alto consumo de grãos integrais, frutas, vegetais, leguminosas, azeite de oliva; consumo moderado de queijos, peixe; e consumo limitado de carne (especialmente carne vermelha e processada), doces e álcool. Os mecanismos propostos para os resultados positivos incluem a redução da inflamação, melhora da função vascular e proteção contra o estresse oxidativo, além de alterações positivas na microbiota intestinal. Uma das revisões tem um enfoque maior nessa relação com a microbiota intestinal e mostra que a dieta mediterrânea modula a composição da microbiota intestinal, aumentando a diversidade microbiana e a abundância de bactérias benéficas, e essas alterações na microbiota podem mediar seus efeitos neuroprotetores. (16,28)

Dessa forma percebe-se que apesar de um dos estudos ter mostrado apenas uma redução de risco relativamente baixa, a dieta mediterrânea pode ser uma estratégia dietética benéfica, oferecendo uma abordagem não farmacológica viável para se tentar prevenir e reduzir a incidência de demência e Alzheimer. Futuras pesquisas devem focar em ensaios clínicos randomizados para confirmar esses achados e elucidar os mecanismos subjacentes. (16,28)

## **5.8. EXERCÍCIOS FÍSICOS**

Nessa revisão, foram incluídos e analisados três estudos a respeito dos exercícios físicos. Dois destes foram revisões sistemáticas que avaliaram os efeitos da prática de exercícios físicos na saúde e cognição dos idosos, como o exercício de

resistência pode beneficiar a função cerebral, buscando compreender os mecanismos fisiológicos subjacentes, e a relação entre atividade física e a redução do risco de demência e doença de Alzheimer. (25,27)

Os principais achados dessas pesquisas mostraram que a atividade física foi significativamente associada a uma diminuição na incidência de demência de todas as causas e doença de Alzheimer, sendo considerada um fator protetor, sugerindo que a associação não é simplesmente devido à causalidade reversa. Como mecanismos propostos, sugerem que o treinamento de resistência pode beneficiar a função cerebral dos idosos ao modificar o fluxo sanguíneo, estimular o metabolismo de neurotransmissores, substâncias neurotróficas e hormônios endócrinos, promover a formação de novos vasos cerebrais e aumentar o volume da matéria cinzenta, melhorando assim a comunicação entre as fibras musculares estimuladas por nervos motores e o cérebro. Além da melhoria da saúde cardiovascular, que pode reduzir o risco de eventos vasculares cerebrais, e a redução de fatores inflamatórios e de estresse oxidativo que podem contribuir para o declínio cognitivo. (25,27)

Além das duas revisões sistemáticas, um terceiro estudo, um ensaio clínico randomizado de 4 anos, analisou a associação de diferentes doses de exercício físico com intervenções dietéticas na função cognitiva de idosos. Esse estudo observou que os participantes que seguiram tanto a intervenção dietética quanto a de exercícios obtiveram os melhores resultados em termos de função cognitiva. Os mecanismos propostos para os exercícios foram os mesmos já citados (aumento do fluxo sanguíneo cerebral, neurogênese, e plasticidade sináptica), e para a dieta sugere-se que tenha impacto no fornecimento de nutrientes essenciais que suportam a saúde cerebral, como antioxidantes e ácidos graxos ômega-3. Por fim, pode-se concluir que essa combinação de exercícios físicos de alta intensidade e resistência, juntamente com uma dieta saudável, pode melhorar significativamente a função cognitiva, sendo mais uma possível estratégia na prevenção do Alzheimer. (32)

## **5.9. INTERVENÇÕES MULTIDOMÍNIO**

A respeito das intervenções multidomínio, cabe iniciar a discussão falando a respeito de um estudo finlandês publicado em 2015 conhecido como FINGER (*Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability*) que é uma referência para os demais trabalhos a respeito desse tipo de intervenção. Este foi o primeiro grande ensaio clínico randomizado de longa duração a relatar benefícios

significativos na cognição, qualidade de vida relacionada à saúde, incapacidade e multimorbidade para uma intervenção multidisciplinar de estilo de vida de 2 anos entre 1.260 idosos com risco elevado de demência. Suas intervenções consistem em uma combinação de exercícios físicos aeróbicos e de resistência, uma dieta saudável promovida por aconselhamento nutricional, treinamento cognitivo online computadorizado e o gerenciamento médico do risco cardiovascular (como excesso de peso, tabagismo). Este é o principal modelo seguidos pelos demais trabalhos para esse tipo de intervenção. (36)

Como já mostrado na sessão Resultados os trabalhos incluídos nessa revisão que avaliaram as intervenções multidomínios apresentaram resultados heterogêneos. Dois ensaios clínicos randomizados encontraram resultados favoráveis a esse tipo de intervenção, mostrando que pode-se reduzir significativamente o risco estimado de demência e melhorar a função cognitiva em adultos mais velhos. A única revisão sistemática incluída sobre esse assunto apresentou resultados parcialmente favoráveis: dois terços dos estudos dessa revisão sistemática mostraram melhora na cognição após uma intervenção multidimensional (n=10 com um total de 9.439 participantes) e no restante deles (n=5) não se observou nenhuma melhora. E um ensaio clínico randomizado concluiu que a intervenção multidimensional não resultou em melhorias significativas no desempenho cognitivo global dos participantes, apesar disso, houve benefícios em termos de qualidade de vida e redução de sintomas depressivos em mulheres. (18, 23, 24, 33)

Interessante ressaltar um dos estudos que utilizou um programa digital (StayFitLonger) para mediar e orientar os participantes a respeito as atividades a serem utilizadas, como exercícios físicos (força, equilíbrio e mobilidade) e treinamento cognitivo (atenção dividida, resolução de problemas e memória), realizado em casa com tablets. Essa intervenção obteve resultados positivos, mostrando eficácia em melhorar a cognição global, especialmente em idosos pré-frágeis. Tendo em vista que estamos entrando numa era digital, com desenvolvimento de tecnologias e com maior acesso da população, esse método de intervenção abre possibilidades de alcançar mais pacientes e assim difundir mais os seus benefícios. (24)

Apesar desses resultados divergentes pode-se dizer que essa é uma estratégia de intervenção interessante, pois une intervenções já apresentadas aqui que possuem resultados positivos em outros estudos. Percebe-se assim, necessidade de futuras

pesquisas com estudos de longo prazo para confirmar e expandir esses achados, incluindo populações diversas e diferentes contextos socioeconômicos.

## **6. CONCLUSÃO**

Essa revisão abordou uma variedade de disciplinas, incluindo medicina, neurociência, psicologia, nutrição e saúde pública. Isso reflete a natureza complexa do Alzheimer e a necessidade de abordagens multifacetadas na prevenção e tratamento da doença.

Percebe-se que enquanto não se desenvolvem terapias modificadoras da doença de Alzheimer, a melhor estratégia é a prevenção primária focada nos fatores de risco para o desenvolvimento da demência, atuando na diminuição dos fatores de risco cardiovasculares com exercícios físicos e uma dieta balanceada, no bem-estar através de atividades de lazer e uma rede social ativa e integrada, buscando sempre um envelhecer com qualidade de vida e bem-estar. Além disso, embora existam lacunas na literatura e falte evidências de alta qualidade, este trabalho mostrou o grande potencial que estas intervenções podem atingir, sendo necessário a melhoria da qualidade das pesquisas envolvendo o assunto, gerando ensaios com amostras maiores e tempo de avaliação mais longos para determinar maiores benefícios dessas intervenções.

Assim, ao oferecer insights sobre as estratégias de prevenção do Alzheimer, este trabalho pode influenciar políticas de saúde, práticas clínicas e direções futuras de pesquisa. Além disso, pode ajudar na conscientização pública sobre a importância da adoção de estilos de vida saudáveis e na promoção do envelhecimento saudável.

## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Decade of Healthy Ageing: baseline report. World Health Organization. 2020.
2. Instituto Brasileiro De Geografia E Estatística. Projeções da população: Brasil e unidades da Federação. [Acesso 2023 fev 28]. Disponível em: <<https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101597.pdf>>.
3. Dementia. Genebra, Suíça: World Health Organization; 2022 Sep 20 [Acesso 2023 Fev 26]. Disponível em: <<https://www.who.int/newsroom/fact-sheets/detail/dementia>>
- 4 Rodrigues T de Q, Castro A da S de, Conceição TF da, Leite JGAM, Ferreira VHS, Faustino AMF. Impacto da Doença de Alzheimer na qualidade de vida de pessoas idosas: revisão de literatura. REAS [Internet]. 12mar.2024;12(4):e2833.
5. Sá C de C, Silva DF da, Bigongiari A, Machado-Lima A. Eficácia da reabilitação cognitiva na melhoria e manutenção das atividades de vida diária em pacientes com doença de Alzheimer: uma revisão sistemática da literatura. J bras psiquiatr [Internet]. 2024Jul;68(3):153–60. Available from: <<https://doi.org/10.1590/0047-2085000000241>>
6. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet commission. Lancet NorthAmEd.2020;396(10248):413-446.
7. World Health Organization (WHO). [who.int/mental\\_health/neurology/dementia/guidelines\\_risk\\_reduction/en/](https://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/guidelines_risk_reduction/en/).
8. Kivipelto M, Solomon A, Ahtiluoto S, et al. The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER): study design and progress. *Alzheimers Dement*. 2013;9(6):657-665. doi:10.1016/j.jalz.2012.09.012
9. Agency for Healthcare Research and Quality. Alzheimer's Disease and Cognitive Decline. Available at: <http://www.ahrq.gov/clinic/tp/alzcoqtp.htm>. Acesso: jun 2024.
10. Silva MLT da, Santana APS, Zagmignan EV, Melo NMN, Nolêto BC. Avaliação cognitiva de Montreal (MoCA) na prática da Terapia ocupacional: Uma revisão integrativa. *casoseconsultoria* [Internet]. 15 jul. 2024 ;12(1):e27327.
11. Tom N Tombaugh, Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education,
12. Archives of Clinical Neuropsychology, Volume 19, Issue 2, 2004, Pages 203-214, ISSN 0887-6177, [https://doi.org/10.1016/S0887-6177\(03\)00039-8](https://doi.org/10.1016/S0887-6177(03)00039-8). (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0887617703000398>)

13. Maia ALG, Godinho C, Ferreira ED, Almeida V, Schuh A, Kaye J, et al.. Aplicação da versão brasileira da escala de avaliação clínica da demência (Clinical Dementia Rating - CDR) em amostras de pacientes com demência. *Arq Neuro-Psiquiatr* [Internet]. 2006Jun;64(2b):485–9. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2006000300025>
14. ALMEIDA OP. Mini exame dos estado mental e o diagnóstico de demência no Brasil. *Arq Neuro-Psiquiatr* [Internet]. 1998Sep;56(3B):605–12. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X1998000400014>
15. NOGUEIRA, Joana et al. Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer–Subescala cognitiva (ADAS-Cog): Dados normativo para a população portuguesa. 2017.
16. Nucci D, Sommariva A, Degoni LM, et al. Association between Mediterranean diet and dementia and Alzheimer disease: a systematic review with meta-analysis. *Aging Clin Exp Res*. 2024;36(1):77. Published 2024 Mar 22. doi:10.1007/s40520-024027186
17. Grzenda A, Siddarth P, Milillo MM, Aguilar-Faustino Y, Khalsa DS, Lavretsky H. Cognitive and immunological effects of yoga compared to memory training in older women at risk for alzheimer's disease. *Transl Psychiatry*. 2024;14(1):96. Published 2024 Feb 14. doi:10.1038/s41398-024-02807-0
18. Zülke AE, Pabst A, Luppa M, et al. A multidomain intervention against cognitive decline in an at-risk-population in Germany: Results from the cluster-randomized AgeWell.de trial. *Alzheimers Dement*. 2024;20(1):615-628. doi:10.1002/alz.13486
19. Barnes LL, Dhana K, Liu X, et al. Trial of the MIND Diet for Prevention of Cognitive Decline in Older Persons. *N Engl J Med*. 2023;389(7):602-611. doi:10.1056/NEJMoa2302368
20. Duffner LA, DeJong NR, Jansen JFA, et al. Associations between social health factors, cognitive activity and neurostructural markers for brain health - A systematic literature review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2023;89:101986. doi:10.1016/j.arr.2023.101986
21. Yu HJ, Dickson SP, Wang PN, et al. Safety, tolerability, immunogenicity, and efficacy of UB-311 in participants with mild Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. *EBioMedicine*. 2023;94:104665. doi:10.1016/j.ebiom.2023.104665
22. Baker LD, Manson JE, Rapp SR, et al. Effects of cocoa extract and a multivitamin on cognitive function: A randomized clinical trial. *Alzheimers Dement*. 2023;19(4):1308-1319. doi:10.1002/alz.12767

23. Castro CB, Costa LM, Dias CB, et al. Multi-Domain Interventions for Dementia Prevention - A Systematic Review. *J Nutr Health Aging*. 2023;27(12):1271-1280. doi:10.1007/s12603-023-2046-2
24. Belleville S, Cuesta M, Bieler-Aeschlimann M, et al. Pre-frail older adults show improved cognition with StayFitLonger computerized home-based training: a randomized controlled trial [published correction appears in *Geroscience*. 2023 Oct;45(5):3099-3100. doi: 10.1007/s11357-023-00868-5]. *Geroscience*. 2023;45(2):811-822. doi:10.1007/s11357-022-00674-5
25. Cheng A, Zhao Z, Liu H, Yang J, Luo J. The physiological mechanism and effect of resistance exercise on cognitive function in the elderly people. *Front Public Health*. 2022;10:1013734. Published 2022 Nov 22. doi:10.3389/fpubh.2022.1013734
26. Su S, Shi L, Zheng Y, et al. Leisure Activities and the Risk of Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology*. 2022;99(15):e1651-e1663. Published 2022 Oct 10. doi:10.1212/WNL.0000000000200929
27. Iso-Markku P, Kujala UM, Knittle K, Polet J, Vuoksima E, Waller K. Physical activity as a protective factor for dementia and Alzheimer's disease: systematic review, meta-analysis and quality assessment of cohort and case-control studies. *Br J Sports Med*. 2022;56(12):701-709. doi:10.1136/bjsports-2021-104981
28. Solch RJ, Aigbogun JO, Voyiadjis AG, et al. Mediterranean diet adherence, gut microbiota, and Alzheimer's or Parkinson's disease risk: A systematic review. *J Neurol Sci*. 2022;434:120166. doi:10.1016/j.jns.2022.120166
29. Krause-Sorio B, Siddarth P, Kilpatrick L, et al. Yoga Prevents Gray Matter Atrophy in Women at Risk for Alzheimer's Disease: A Randomized Controlled Trial. *J Alzheimers Dis*. 2022;87(2):569-581. doi:10.3233/JAD-215563
30. Naomi R, Embong H, Othman F, Ghazi HF, Maruthey N, Bahari H. Probiotics for Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Nutrients*. 2021;14(1):20. Published 2021 Dec 22. doi:10.3390/nu14010020
31. Li S, Guo Y, Men J, Fu H, Xu T. The preventive efficacy of vitamin B supplements on the cognitive decline of elderly adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2021;21(1):367. Published 2021 Jun 16. doi:10.1186/s12877-021-02253-3
32. Komulainen P, Tuomilehto J, Savonen K, et al. Exercise, diet, and cognition in a 4-year randomized controlled trial: Dose-Responses to Exercise Training (DR's EXTRA). *Am J Clin Nutr*. 2021;113(6):1428-1439. doi:10.1093/ajcn/nqab018
33. Solomon A, Handels R, Wimo A, et al. Effect of a Multidomain Lifestyle Intervention on Estimated Dementia Risk. *J Alzheimers Dis*. 2021;82(4):1461-1466. doi:10.3233/JAD-210331

34. Wang CY, Wang PN, Chiu MJ, et al. UB-311, a novel UBITH® amyloid  $\beta$  peptide vaccine for mild Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2017;3(2):262-272. Published 2017 Apr 14. doi:10.1016/j.trci.2017.03.005
35. FAULIN T do ES, ESTADELLA D. ALZHEIMER'S DISEASE AND ITS RELATIONSHIP WITH THE MICROBIOTA-GUT-BRAIN AXIS. *Arq Gastroenterol* [Internet]. 2023Jan;60(1):144–54. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.202301000-17>
36. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9984):2255-2263. doi:10.1016/S0140-6736(15)60461-5
37. Brasil. Caderno de Atenção Primária: envelhecimento e saúde da pessoa idosa. Brasília: Ministério da saúde. 2006 [Acesso 2024 abril 26]. Disponível em: <[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/envelhecimento\\_saude\\_pessoa\\_idosa.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/envelhecimento_saude_pessoa_idosa.pdf)>
38. Arvanitakis, Z., Shah, R. C., & Bennett, D. A. (2019). Diagnosis and Management of Dementia: Review. *JAMA*, 322(16), 1589–1599. [Acesso 2024 Mar 01]. Disponível em: <<https://doi.org/10.1001/jama.2019.4782>>