

Terapia de Acupuntura no manejo da doença de Alzheimer: revisão de literatura

Mariana Martins Dantas Santosⁱ

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

Alice Zanetti Dussinⁱⁱ

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

Aline Portoⁱⁱⁱ

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

Giulia Frantz Silveira^{iv}

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

Renata Baumann Simões^v

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

Viviane Cardoso de Fraga^{vi}

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

Bartira Ercília Pinheiro da Costa^{vii}

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

Miriam Viviane Baron^{viii}

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

Resumo

A Doença de Alzheimer é a principal causa de demência e representa um problema de saúde crescente, de forma que é essencial que os profissionais da saúde estejam preparados para fazer o manejo adequado desses pacientes. Entretanto, inúmeros estudos apontam que as classes farmacológicas mais utilizadas, como os inibidores da colinesterase, apresentam eficácia e segurança limitada, de modo que podemos afirmar que os tratamentos modificadores da doença permanecem desconhecidos. Assim, surgiram novos estudos que propõem a investigação de diferentes intervenções terapêuticas, tais como a acupuntura, que se apresenta como um tratamento emergente e inovador, visto que os achados atuais apontam que ela apresenta um grande potencial de eficácia, além de ter menos efeitos adversos associados.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Acupuntura. Terapia Alternativa. Eficácia. Segurança.

Acupuncture therapy in the management of Alzheimer's disease: literature review

Abstract

Alzheimer's Disease is the main cause of dementia and represents a growing issue for health care, so it is essential that professionals in the field are prepared to manage these patients properly. However, countless studies show that the most used pharmacological classes, as the cholinesterase inhibitors, present limited



efficacy and safety, which implies that disease-modifying treatments remain unknown. Thus, new studies came up proposing the investigation of different therapeutic interventions, such as acupuncture, which presents itself as an emerging and innovative treatment, since the current findings point to its great potential for effectiveness, in addition to showing fewer associated adverse effects.

Keywords: Alzheimer 's Disease. Acupuncture. Alternative Therapy. Efficacy. Safety.

1 Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa de causa incerta que afeta principalmente indivíduos com idade mais avançada e é a causa mais comum de demência (BALLARD, 2011). Globalmente, cerca de 47 milhões de pessoas viviam com demência em 2015, e este número tem projeção de triplicar até 2050, com base no Relatório Mundial de Alzheimer (2015).

O comprometimento da memória é o sintoma inicial mais comum da demência da DA. Em pacientes com a forma típica da doença, déficits em outros domínios cognitivos podem aparecer com ou após o desenvolvimento de comprometimento de memória (APA, 2013). Embora existam tratamentos disponíveis que possam melhorar alguns sintomas da doença, atualmente não há cura para a DA. O padrão-ouro para a avaliação da progressão da DA é feita com base em escalas, destacando-se as desenvolvidas na América do Norte, a partir de escalas de estado mental como o Mini- Exame do Estado Mental (Mini Mental State Examination - MMSE), a Avaliação Cognitiva de Montreal (Montreal Cognitive Assessment- MoCA) e a escala de classificação de demência clínica, além do auxílio de instrumentos de neuroimagem, biomarcadores e testagem genética (ONG; DORAISWAMY; LAD, 2018).

A acupuntura se refere a uma família de procedimentos usados para estimular pontos anatômicos e teve origem na China há cerca de 2.000 anos, sendo um dos procedimentos médicos mais antigos do mundo. E, conforme a revisão realizada por Scheffold, Hsieh e Litscher (2015) cita, vários modelos fisiológicos foram propostos para tentar explicar os efeitos da acupuntura, e incluíram citocinas, hormônios (por exemplo,



cortisol e oxitocina), efeitos biomecânicos, efeitos eletromagnéticos, envolvimento do sistema imunológico e dos sistemas nervoso autônomo e somático no mecanismo de ação.

A acupuntura melhorou a memória e o comprometimento cognitivo em estudos clínicos e experimentais, podendo ser um tratamento eficaz para a DA (HUANG, 2019). Pesquisadores sobre o assunto sugerem que a acupuntura pode proteger os neurônios da deterioração e promover o crescimento axonal em doenças neurodegenerativas, como a DA (WANG, 2020). O presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre o possível uso da acupuntura para o tratamento de indivíduos com DA, em comparação a tratamentos tradicionais.

3

2 Metodologia

Esse estudo constitui-se de uma revisão narrativa da literatura, realizada entre outubro e dezembro de 2020, que visa compreender o papel da acupuntura como possível forma de tratamento para a Doença de Alzheimer. Foram realizadas buscas de artigos científicos nos bancos de dados de referência no assunto, Medline e Cochrane. Além disso, na tentativa de incluir estudos nacionais, foi utilizada a base indexadora Sumários de Revistas Brasileiras (Sumários.org), entretanto não foi encontrado nenhum artigo. Para a busca nos bancos de dados foram utilizados os descritores “acupuncture therapy and Alzheimer”. Os critérios de inclusão foram artigos publicados nas línguas portuguesa ou inglesa nos últimos cinco anos e que abordaram diagnóstico de doença de Alzheimer, terapia de acupuntura, tratamento farmacológico e outras terapias não farmacológicas para DA. Foram excluídos estudos com indivíduos menores de 18 anos e que não estavam disponíveis na íntegra, constando apenas o abstract. Houve preferência para revisões sistemáticas e meta-análises, embora tenham sido incluídas revisões de literatura sobre os mecanismos bioquímicos neurológicos envolvidos na acupuntura. A busca resultou em 27 artigos na base de dados Cochrane e 87 artigos na base de dados Medline,

totalizando 114 artigos, dos quais 28 foram pré-selecionados pela leitura do título e abstract e destes, oito foram incluídos na revisão.

A síntese dos estudos foi apresentada na Tabela 1:

Auto r	Amostra/ Característica	Objetivo	Principais resultados	Revista
Wang et al., 2020	Revisão sistemática e meta-análise. Foram utilizadas oito bases de dados para identificar ensaios clínicos randomizados relevantes publicados até 19 de janeiro de 2019, de forma que 3.099 artigos foram encontrados. Desses, 30 ensaios clínicos foram selecionados, somando um total de 2.045 pacientes.	Pesquisar de forma abrangente a literatura, avaliando criticamente a qualidade da metodologia, resumir e comparar a eficácia e a segurança da terapia de acupuntura administrada por diferentes períodos, a fim de ajudar a promover o tratamento médico da DA.	Acupuntura associada à terapia medicamentosa pode ter um efeito mais benéfico para pacientes com DA do que a terapia medicamentosa isolada na função cognitiva geral a curto e médio prazo e nas atividades diárias a médio prazo. Porém, a acupuntura sozinha pode não ser superior à terapia medicamentosa. São necessários outros ensaios clínicos.	Frontiers in Aging Neuroscience
Jia et al., 2017	Ensaio clínico randomizado. Foram incluídos 87 participantes, desses 43 receberam tratamento de acupuntura (GA) e 44 receberam tratamento com donepezila (GD).	Determinar a eficácia e segurança da acupuntura entre pacientes com DA leve a moderada.	A acupuntura é bem tolerada e pode melhorar a função cognitiva e o estado clínico global. Mas seu efeito parecia ser limitado e não foi possível determinar-se se é mais seguro do que o donepezila, devido ao pequeno tamanho amostral.	BMC Complementary and Alternative Medicine
Huang et al., 2019	Revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados sobre acupuntura para o tratamento	Avaliar a eficácia da acupuntura para o tratamento da Doença de Alzheimer.	A acupuntura foi considerada eficaz, pois melhorou a pontuação dos sinais e sintomas clínicos de DA em comparação com a	Current Medical Science

	da DA encontrados em oito bases de dados entre o início até julho de 2017.		pontuação antes do tratamento em paciente sem outras intervenções.	
Shin et al., 2017.	Revisão de 19 estudos, realizados entre 2001 e 2016, sobre os efeitos da acupuntura e da eletroacupuntura na neurogênese e adulta.	Examinar estudos sobre os efeitos da acupuntura e da eletroacupuntura na neurogênese adulta associada à expressão de fatores neurotróficos em doenças neurológicas, em particular acidente vascular cerebral, doença de Alzheimer e doença de Parkinson.	Apesar da associação entre a neurogênese adulta e a melhora de deficiências neurológicas permanecer ambígua, vê-se o aumento da expressão de NTFs no cérebro após a acupuntura. Considerando esse aumento um sinal extrínseco para a neurogênese, ela poderia ser promissora como um tratamento adicional em vários distúrbios.	Biochemical Pharmacology
Zheng et al., 2018	Ensaio clínico com 28 participantes, 14 com DA e 14 controles saudáveis. A partir desses grupos, comparou-se os resultados da fMRI antes, durante e depois dos participantes serem estimulados com acupuntura.	Examinar o efeito da acupuntura na conectividade funcional em DA usando a imagem de ressonância magnética funcional em estado de repouso (rs-fMRI).	A acupuntura pode induzir alterações regionais significativas em pacientes com DA, como modulação da atividade cerebral espontânea e aprimoramento da conectividade hipocampal.	PLoS One
Yan et al., 2019	Protocolo de estudo para uma clinical trial controlada e randomizado. 60 pacientes com SCD foram separados aleatoriamente em dois grupos, um recebendo acupuntura e outro agulhas placebo por 12 semanas.	Avaliar os efeitos da acupuntura na função cognitiva de adultos mais velhos com SCD, explorar o mecanismo central do efeito de longa-duração da acupuntura na SCD e investigar	Estudo ainda está em andamento, mas mostra que a acupuntura induz a proliferação celular no hipocampo.	BMJ Open

		a segurança da acupuntura na SCD.		
Wa Cai, Wei-Dong Shen, 2018	Revisão de literatura de estudos sobre os efeitos da acupuntura na anti-apoptose no tratamento de doenças neurológicas. Buscou-se artigos publicados no PubMed entre 2012 e 2017, de forma que 117 artigos foram selecionados.	Entender os mecanismos antiapoptótico da acupuntura para doenças neurológicas, incluindo lesão de isquemia-reperfusão cerebral, DA, lesão da medula espinhal e de nervo periférico, depressão ou estresse, DP e hemorragia intracerebral.	O efeito antiapoptótico da acupuntura para doenças neurológicas se deve à alteração distinta da expressão de Bcl-2, Bax ou caspase, reduzindo a disfunção mitocondrial, o estresse oxidativo e a inflamação.	The American Journal of Chinese medicine
Lai et al., 2020	Meta-análise de pares e de rede de Bayesa. 7 bancos foram utilizados para busca de ensaios clínicos randomizados até setembro de 2019. Foram incluídas 9 intervenções comparativas. 28 ensaios foram elegíveis, incluindo 6.863 participantes.	Comparar e classificar os métodos de tratamento para MCI e DA, a fim de encontrar uma intervenção ideal para MCI e uma forma de prevenir ou retardar a ocorrência de AD.	Entre os nove tratamentos estudados, a musicoterapia parece ser o melhor tratamento para o MCI, seguida da acupuntura.	Frontiers in Aging Neuroscience

Fonte: Alzheimer’s Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living: ADCS-ADL; Declínio cognitivo subjetivo: SCD; Doença de Alzheimer: DA; Doença de Parkinson: DP; Fatores neurotróficos: NFTs; Inventário Neuropsiquiátrico: NPI; Ressonância magnética funcional em estado de repouso: rs-fMRI.; Transtorno cognitivo leve: MCI;

3 Resultados e Discussão

Visando a melhor compreensão das evidências encontradas sobre o papel da acupuntura no manejo da Doença de Alzheimer, os artigos foram agrupados pelos autores com base na semelhança entre os principais aspectos abordados e estão representados pelos subitens: eficácia e segurança, modulação da neurogênese e comparação com



outras intervenções não farmacológicas. Quanto aos desfechos, a grande maioria dos estudos selecionados usou como forma de avaliação testes neuropsicológicos que incluem as escalas universalmente utilizadas para a avaliação de pacientes com DA, sendo elas MMSE (Mini Mental State Examination), ADAS-cog (The Alzheimer's Disease Assessment Scale–Cognitive Subscale), CIBIC-plus (Clinician Interview-Based Impression of Change (Plus), ADAS-ADL (The Alzheimer's Disease Assessment Scale) e NPI (The Neuropsychiatric Inventory). Além dessas escalas, destaca-se o uso da neuroimagem nos estudos que abordam a modulação da neurogênese e conectividade funcional, principalmente por meio de ressonância magnética e ressonância magnética funcional, para avaliação dos diferentes domínios que podem ser influenciados pela técnica da acupuntura no manejo da DA.

3.1 Eficácia e segurança

Quando se trata da avaliação de uma terapia para manejo de alguma patologia, segurança e eficácia são sempre quesitos de fundamental importância a serem estabelecidos. Atualmente, nenhum dos medicamentos disponíveis para o tratamento da DA podem interromper a progressão da doença, sendo seus efeitos terapêuticos limitados à duração do tratamento e passíveis de eventos adversos. Portanto, os tratamentos disponíveis têm pouca eficácia e margem limitada de segurança. Dessa forma, visto que a acupuntura tem bons resultados na proteção neural e relativamente poucos efeitos adversos, os estudos foram analisados com a intenção de determinar a viabilidade de utilizar a acupuntura como nova terapia no manejo da DA. Nesse contexto, um ensaio clínico chinês realizado por Jia et al., (2017) comparou a acupuntura com o cloridrato de donepezila, que é uma das principais escolhas farmacológicas para a DA. Foram randomizados 87 indivíduos chineses de 50 a 87 anos nos grupos controle, que receberam apenas a donepezila, e intervenção, que receberam apenas a terapia de acupuntura. Tal estudo indicou que a acupuntura pode melhorar a função cognitiva e o estado clínico global de acordo com os escores do ADAS-cog e CIBIC-plus, mas o seu efeito para melhorar as





atividades da vida diária e os sintomas comportamentais parecia ser limitado com base nas pontuações do ADAS-ADL e NPI (JIA, 2017). Assim, a acupuntura determinou-se segura, bem tolerada e eficaz para melhorar a função cognitiva e o estado clínico global da DA. No entanto, esses resultados, segundo os autores, não podem fornecer evidências que comprovem que a terapia com acupuntura é melhor em eficácia do que a donepezila devido ao pequeno tamanho da amostra.

De acordo com uma revisão sistemática com meta-análise realizada por Wang et al. (2020), que incluiu 3.099 artigos, a acupuntura associada à terapia medicamentosa pode ser mais benéfica para pacientes com DA do que apenas a terapia medicamentosa, quando foram avaliadas as áreas de função cognitiva geral a curto e médio prazo. Porém, esse estudo também trouxe ressalvas, como o fato de a acupuntura isolada não ter efeitos superiores em comparação com a terapia medicamentosa. Assim, os pontos principais a serem ressaltados é que a eficácia da acupuntura não se demonstrou superior à da donepezila, mas quando associadas, os pacientes obtiveram melhores resultados nas escalas de avaliação, como maior pontuação no MMSE. Entretanto, outra revisão com meta-análise realizada por Huang et al. (2017), sugeriu superioridade significativa da acupuntura sobre a terapia medicamentosa (donepezila) em relação à taxa de eficácia, de acordo com pontuações nos escores MMSE, ADL e ADAS-cog. No entanto, os próprios autores ressaltam que todos os resultados devem ser interpretados com cautela porque nenhum dos estudos incluídos na meta-análise foi metodologicamente rigoroso.

Percebe-se que faltam estudos relacionando um método placebo de acupuntura (do inglês: “sham acupuncture”) com a terapia de acupuntura efetiva. Nesse sentido, uma pesquisa clínica chinesa realizada por Yan et al. (2019), que ainda está em fase de recrutamento dos participantes, busca fazer essa comparação. Esse estudo visa principalmente pacientes com declínio cognitivo subjetivo (DCS), uma fase pré-clínica da DA, para a qual não há tratamento farmacológico recomendado (YAN, 2019). Com os objetivos de avaliar os efeitos da acupuntura na função cognitiva, explorar o mecanismo central do efeito de longa duração e investigar a segurança do método nesses pacientes, 60 participantes serão randomizados em dois grupos. Um grupo receberá terapia de





acupuntura e o outro receberá agulhas placebo por 12 semanas, totalizando 24 sessões. Para avaliação dos resultados, os participantes serão submetidos a ressonâncias magnéticas e testes de cognição antes e imediatamente depois do tratamento com acupuntura ou acupuntura placebo.

3.2 Modulação da neurogênese e conectividade funcional

Alguns dos princípios que norteiam a aplicabilidade da acupuntura como terapia para a DA, justificando os estudos sobre sua eficácia, são seus efeitos sobre a neurogênese adulta e a conectividade funcional cerebral. A revisão de Shin et al. (2019), propõe que a eficácia terapêutica da acupuntura é baseada na estimulação das fibras nervosas sensoriais, pelo ponto de acupuntura. Uma forma potente de estimulação somatossensorial e subsequente ativação de processos fisiológicos no sistema nervoso, como liberação de fatores neurotróficos que promovem a angiogênese, facilitando a neurogênese e a formação de sinapses. Os fatores neurotróficos aumentados pela acupuntura são, principalmente, o BDNF (Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro) e o GDNF (Fator Neurotrófico Derivado da Glia). O BDNF é uma neurotrofina com um papel crítico na sobrevivência dos neurônios e na plasticidade sináptica, modulando proliferação e diferenciação destas células. Já o GDNF é um fator de sobrevivência para neurônios dopaminérgicos e também para a manutenção de neurônios centrais e periféricos. Sobre os efeitos da acupuntura na DA especificamente, o estudo de Yan et al. (2019) determina que a acupuntura induz a proliferação celular ao longo do dorso do alveus do hipocampo e isso se associa à melhora de déficits cognitivos em camundongos com aceleração de senescência, que mostram características neuropatológicas semelhantes à DA. Assim, essa pesquisa sugere que a acupuntura pode ser usada em sinergia com o tratamento farmacológico para o estímulo de neurogênese (YAN, 2019).

A ressonância magnética funcional em estado de repouso (rs-fMRI) é uma técnica de imagem não invasiva promissora, aplicada no estudo de muitas doenças neuropsiquiátricas. Essa técnica foi utilizada em um teste clínico feito por Zheng et al.



(2018) que postulou que a acupuntura pode modular ou aumentar a atividade funcional em estado de repouso e a conectividade de regiões relacionadas à cognição, mostrando-se um tratamento eficaz para a DA. Nesse estudo foi observado aumento da conectividade entre o hipocampo direito e o giro pré-central esquerdo em pacientes com DA ao comparar os estágios pós-acupuntura com os estágios pré-acupuntura. O hipocampo é um dos primeiros sítios patológicos da DA e desempenha um papel crucial nos processos de memória. Esses resultados fornecem evidências de que a acupuntura pode induzir alterações regionais significativas em pacientes com DA, incluindo aumento e diminuição da atividade cerebral espontânea, bem como conectividade hipocampal aprimorada. Essas descobertas podem ser úteis para uma compreensão mais profunda dos mecanismos da acupuntura e podem fornecer um novo método para o tratamento da DA no futuro (ZHENG, 2018).

Segundo Cai et al., (2018), a perda neuronal progressiva é uma das principais características da DA, dessa forma, um tratamento específico com capacidade de inibir a apoptose excessiva poderá contribuir para promover a recuperação de doenças neurológicas, como a DA. Nesse sentido, um artigo de revisão de 117 publicações buscou definir o papel da acupuntura na promoção de mecanismos antiapoptóticos como uma terapia de manejo para a DA. O estudo demonstrou que o efeito antiapoptótico induzido pela acupuntura é principalmente refletido pelo aumento da expressão de Bcl-2 e pelo declínio da expressão de Bax e caspase. Significativamente, Bcl-2 é o fator inibidor da apoptose, enquanto Bax e caspase são fatores promotores da apoptose. Assim, a regulação positiva da razão Bcl-2 / Bax tem sido considerada um sinal de um mecanismo antiapoptótico e, portanto, a acupuntura pode ser usada junto a outras terapias para ajudar e reduzir a dose de administração dos fármacos, criando efeitos sinérgicos de tratamento para doenças neurológicas (CAI; SHEN, 2018).

3.3 Comparação com outras intervenções não farmacológicas



As intervenções não farmacológicas na DA ainda são pouco estudadas, mas largamente empregadas no manejo da doença. No entanto, segundo Lai et al., (2020), permanece desconhecido quais dessas intervenções funcionam, e em que medida devem ser empregadas. O artigo aponta que entre 2013 e 2019 foram realizadas meta-análises para avaliar a eficácia dos inibidores da colinesterase (tratamento farmacológico tradicional empregado na DA), incluindo donepezil, galantamina e rivastigmina, que sugeriram que essa classe tem uma eficácia baixa no tratamento da fase inicial do Alzheimer, a de comprometimento cognitivo leve (Mild Cognitive Impairment - MCI). Além disso, questões de segurança foram apontadas, portanto, antes de recomendar inibidores da colinesterase para MCI, outros métodos devem ser considerados. A meta-análise bayesiana realizada nesta revisão, buscou comparar e classificar minuciosamente os diferentes tratamentos para MCI que ajudam a melhorar a função cognitiva, para isso foram analisados bancos de dados ingleses e chineses. Algumas terapias não farmacológicas foram incluídas, como acupuntura, musicoterapia, terapia por exercício, terapia por estilo de vida e terapia nutricional que tiveram sua eficácia avaliada por meio de duas escalas MMSE e Adas-Cog. Como resultado a musicoterapia e acupuntura se mostraram as mais eficazes no tratamento da MCI, mesmo quando comparadas com estratégias farmacológicas, visto que o uso de medicações pode apresentar problemas relacionados à segurança. No entanto, o artigo destaca que mais pesquisas são necessárias para avaliar não só a eficácia dessas intervenções, como também para avaliar outras intervenções que não foram incluídas nessa meta-análise, como o mindfulness (LAI, 2020).

4 Considerações finais

A DA é um problema de saúde crescente, de forma que se faz essencial que os profissionais da área da saúde estejam preparados para fazer o manejo adequado desses pacientes. Entretanto, os tratamentos modificadores da doença, ou seja, aqueles que





comprovadamente alteram a patologia ou seu curso, ainda não são plenamente conhecidos (LANE; HARDY; SCHOTT, 2018).

Nesse cenário, ressalta-se a importância da investigação de diferentes terapêuticas, tais como a acupuntura. Isso é reforçado por evidências que sugerem que, diferentemente dos tratamentos farmacológicos disponíveis atualmente, os quais apresentam pouca eficácia e margem de segurança limitada, a acupuntura tem bons resultados na proteção neural e relativamente poucos efeitos adversos. Além disso, achados indicam que essa forma terapêutica pode melhorar a função cognitiva, o estado clínico geral, influenciar na atividade cerebral espontânea, aprimorar a conectividade hipocampal e estimular a neurogênese adulta.

Contudo, os resultados encontrados até o momento devem ser interpretados cautelosamente. Isso se dá visto que parte significativa dos estudos encontrados não foram metodologicamente rigorosos, apresentando, por exemplo: pequeno tamanho amostral e limitações quanto a comparação da intervenção com o grupo placebo.

Ademais, a maioria dos estudos encontrados foram conduzidos na China, dificultando a generalização dos resultados, visto que há uma limitação quanto a diversidade da população analisada.

Conquanto essas ressalvas são de suma importância, destaca-se que a acupuntura não deixa de oferecer aos profissionais da saúde uma opção de tratamento promissora e eficaz para a DA. Desse modo, faz-se essencial que sejam conduzidos mais estudos com maior rigor metodológico, para que seja estabelecido um tratamento efetivo para essa doença, visando encontrar formas de diminuir a progressão da doença e oferecer maior qualidade de vida para os pacientes.

Referências

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **DSM-V: Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais**. 5. ed. Porto Alegre, Artmed 2014.

BALLARD, Clive; GAUTHIER, Serge; CORBETT, Anne; BRAYNE, Carol; AARSLAND, Dag; JONES, Emma. Alzheimer's disease. **The Lancet**, v. 377, n. 9770, p.1019-1031,





2011. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS01406736\(10\)61349-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS01406736(10)61349-9/fulltext). Acesso em: nov. 2020.

CAI, Wa; SHEN, Wei- Dong. Anti-Apoptotic Mechanisms of Acupuncture in Neurological Diseases: A Review. **American Journal of Chinese Medicine**, v. 46, n. 3, p.515-535, 2018. Disponível em: <https://www.worldscientific.com/doi/abs/10.1142/S0192415X1850026X>. Acesso em: nov. 2020.

HUANG, Qi; LUO, Dan; CHEN, Li; LIANG, Feng-Xia; CHEN, Rui. Effectiveness of Acupuncture for Alzheimer's Disease: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. **Current Medical Science**, v. 39, n. 3, p. 500-511, 2019. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11596-019-2065-8>. Acesso em: nov. 2020.

JIA, Yujie; ZHANG, Xuezhu; YU, Jianchu; HAN, Jingxian; YU, Tao; SHI, Jiamgwei; ZHAO, Lan; NIE; Kun. Acupuncture for patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 17, n.1, p.1-8, 2017. Disponível em: <https://bmccomplementmedtherapies.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12906-017-2064-x>. Acesso em: nov. 2020.

LAI, Xin; WEN; Hao; LI, Yu; LU, Liming; TANG, Chunzhi. The Comparative Efficacy of Multiple Interventions for Mild Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease: A Bayesian Network Meta-Analysis. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v.12, p. 1-12, 2020. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2020.00121/full>. Acesso em: nov. 2020.

LANE, C.A; HARDY, J; SCHOTT, J.M. Alzheimer's disease. **European Journal of Neurology**, v. 25, n. 1, p.59-70, 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ene.13439>. Acesso em: nov. 2020.

NASCIMENTO, Mariana Costa; CALSA, Geiva Carolina. Velhice e Juventude: Revisão da Produção Acadêmica Brasileira acerca de suas Representações Sociais (2005-2015). **Revista Educação e Formação**, v.2, n.5, p.131-146, 2017. Disponível em: <https://revistas.uece.br/index.php/redufor/article/view/140/123>. Acesso em: nov. 2020.

ONG, Sally S.; DORAISWAMY, P. Murali; LAD, Eleonora M. Controversies and Future of Ocular Biomarkers in Alzheimer's Disease. **JAMA Neurology**, v.75, n.6, p.650-651, 2018. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2679040> Acesso em: nov. 2020.





SCHEFFOLD, Brigitte Elisabeth; HSIEH, Chiang-Liang; LITSCHER, Gerhard. Neuroimaging and Neuromonitoring Effects of Electro and Manual Acupuncture on the Central Nervous System: A Literature Review and Analysis. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2015, n. 641742, p. 1-29, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4538975/>. Acesso em: nov. 2020.

SHIN, Hwa Kyoung; LEE, Sae-Won; TAECHOI, Byung. Modulation of neurogenesis via neurotrophic factors in acupuncture treatments for neurological diseases. *Biochemical Pharmacology*, v.141, n.1, p.132-142, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006295217302460?via%3Dihub>. Acesso em: nov. 2020.

WANG, Yun-Yun; YU, Shao-Fu; XUE, Hong-Yang; LI, Yang; ZHAO, Chen; JIN, Ying-Hui. Effectiveness and Safety of Acupuncture for the Treatment of Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 12, n. 98, p. 1-21, 2020. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2020.00098/full>. Acesso em: nov. 2020.

YAN, Chao-Qun; ZHOU, Ping; WANG, Xu; TU, Jian Feng; HU, Shang-Qing; HOU, Jian-Wei; WANG, Zhong-Yan; SHI, Guang-Xia; ZHANG, Ya-Nan; LI, Jun-Qiu; WANG, Jun. Efficacy and neural mechanism of acupuncture treatment in older adults with subjective cognitive decline: study protocol for a randomised controlled clinical trial. **BMJ Open**, v. 9, n. 10, p. 1-10, 2019. Disponível em: <https://bmjopen.bmj.com/content/9/10/e028317>. Acesso em: nov. 2020.

ZHENG, Weimin; SU, Zhuangzhu; LIU, Xingyun; ZHANG, Hao; HAN, Ying; SONG, Haiqing; LU, Jie; LI, Kuncheng; WANG, Zhiqun. Modulation of functional activity and connectivity by acupuncture in patients with Alzheimer disease as measured by resting-state fMRI. *PLoS ONE*, v. 13, n. 5, p. 1-14, 2018. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0196933>. Acesso em: nov. 2020.

ⁱ Mariana Martins Dantas Santos, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4159-9860>

Curso de Medicina - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Acadêmica do 5º semestre de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Contribuição de autoria: Primeira edição e revisão.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1834945250270901>.

E-mail: mariana.santos99@edu.pucrs.br





ⁱⁱ **Alice Zanetti Dussin**, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3799-2803>

Curso de Medicina - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Acadêmica do 5º semestre de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.
Contribuição de autoria: Primeira edição.
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9831604852370639>
E-mail: alice.dussin@gmail.com

ⁱⁱⁱ **Aline Porto**, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5140-8714>

Curso de Medicina - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Acadêmica do 5º semestre de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.
Contribuição de autoria: Primeira edição.
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8745616414877996>
E-mail: aline.porto.x@gmail.com

^{iv} **Giulia Frantz Silveira**, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9824-0851>

Curso de Medicina - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Acadêmica do 5º semestre de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.
Contribuição de autoria: Primeira edição.
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2612619704311997>
E-mail: giuliafrantz@hotmail.com

^v **Renata Baumann Simões**, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6367-5596>

Curso de Medicina - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Acadêmica do 5º semestre de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.
Contribuição de autoria: Primeira edição.
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7810384248225738>
E-mail: renatabaumanndp@gmail.com

^{vi} **Viviane Cardoso de Fraga**, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1968-0408>

Curso de Medicina - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Acadêmica do 5º semestre de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.
Contribuição de autoria: Primeira edição.
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4577832539936186>
E-mail: viviane.fraga@outlook.com

^{vii} **Bartira Ercília Pinheiro da Costa**, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8015-3952>

Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Doutora em Biologia Celular e Molecular. Professora Titular Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde. Coordenadora de Pesquisa da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, PUCRS, Porto Alegre, Brasil.
Contribuição de autoria: Edição e revisão.
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3553707735604418>
E-mail: bart@pucrs.br

^{viii} **Miriam Viviane Baron**, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3673-9750>

Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul





Doutoranda no Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, PUCRS, Porto Alegre, Brasil. Bolsista de Doutorado da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES).

Contribuição de autoria: Edição e revisão.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1104236941308567>

E-mail: miriambaron9@gmail.com

Editora responsável: Cristine Brandenburg

Especialista *ad hoc*: Francisco Ricardo Miranda Pinto

Como citar este artigo com mais de Três autores (ABNT):

SANTOS, Mariana Martins Dantas *et al.* Terapia de Acupuntura no manejo da doença de Alzheimer: revisão de literatura. **Rev. Pemo**, Fortaleza, v. 3, n. 3, e335465, 2021.

Disponível em: <https://doi.org/10.47149/pemo.v3i3.5465>

Recebido em 17 de maio de 2021.

Aceito em 05 de julho de 2021.

Publicado em 05 de julho de 2021.

