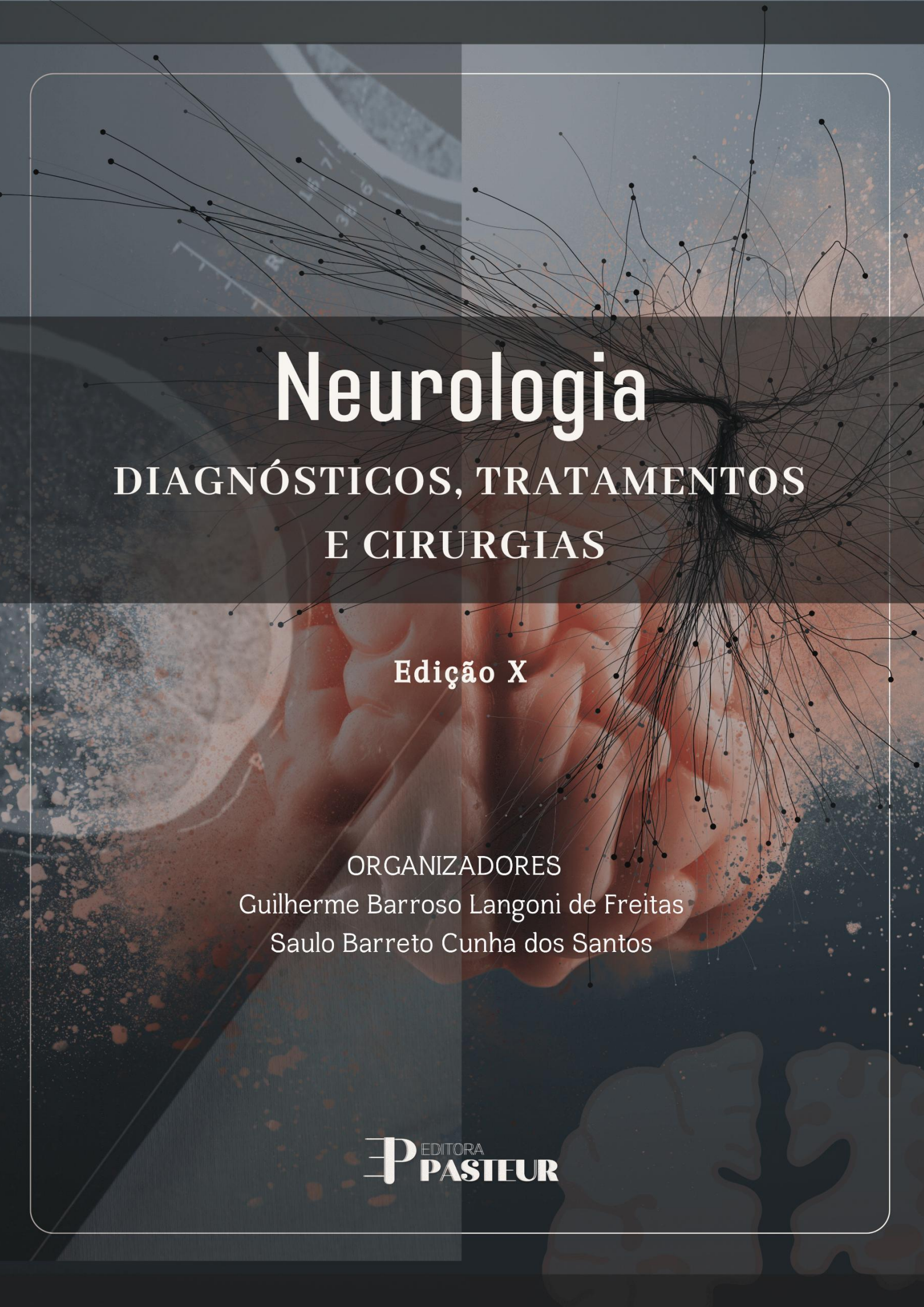




Neurologia

DIAGNÓSTICOS, TRATAMENTOS E CIRURGIAS

Edição X

ORGANIZADORES

Guilherme Barroso Langoni de Freitas

Saulo Barreto Cunha dos Santos

 EDITORA
PASTEUR

Neurologia

Edição X

DIAGNÓSTICOS, TRATAMENTOS E CIRURGIAS

ORGANIZADORES

Guilherme Barroso Langoni de Freitas
Saulo Barreto Cunha dos Santos

P EDITORA
PASTEUR

Editor Chefe:

Dr Guilherme Barroso Langoni de Freitas

Corpo Editorial:

Dr. Alaercio Aparecido de Oliveira

(Faculdade INSPIRAR, UNINTER, CEPROMEC e Força Aérea Brasileira)

Dra. Aldenora Maria Ximenes Rodrigues

MSc. Aline de Oliveira Brandão

(Universidade Federal de Minas Gerais - MG)

Dra. Ariadine Reder Custodio de Souza

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

MSc. Bárbara Mendes Paz

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dr. Daniel Brustolin Ludwig

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dr. Durinézio José de Almeida

(Universidade Estadual de Maringá - PR)

Dra. Egidia Maria Moura de Paulo Martins Vieira

Professora UNIFSA (Centro Universitário Santo Agostinho)

Dr. Everton Dias D'Andréa

(University of Arizona/USA)

Dr. Fábio Solon Tajra

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Francisco Tiago dos Santos Silva Júnior

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dra. Gabriela Dantas Carvalho

Dr. Geison Eduardo Cambri

Grace Tomal

(Universidade Estácio de Sá, Cruzeiro do Sul, Instituto Libano)

MSc. Guilherme Augusto G. Martins

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dr Guilherme Barroso Langoni de Freitas

(Universidade Estadual de Maringá - UEM)

Dra. Hanan Khaled Sleiman

(Faculdade Guairacá - PR)

MSc. Juliane Cristina de Almeida Paganini

(Universidade Estadual do Centro-Oeste - PR)

Dra. Kátia da Conceição Machado

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dr. Lucas Villas Boas Hoelz

(FIOCRUZ - RJ)

MSc. Lyslian Joelma Alves Moreira

(Faculdade Inspirar - PR)

Dra. Márcia Astrês Fernandes

(Universidade Federal do Piauí - PI)

Dr. Otávio Luiz Gusso Maioli

(Instituto Federal do Espírito Santo - ES)

Dr. Paulo Alex Bezerra Sales

MSc. Raul Sousa Andreza

MSc. Renan Monteiro do Nascimento

Saulo Barreto Cunha dos Santos

(Mestrando - Universidade Federal do Rio Grande do Norte)

MSc. Suelen Aline de Lima Barros

Professora UNIFSA (Centro Universitário Santo Agostinho)

Dra. Teresa Leal

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (Editora Pasteur, PR, Brasil)

FR862c FREITAS, Guilherme Barroso Langoni de.

NEUROLOGIA – Diagnósticos, tratamentos e cirurgias.

BARROSO, G.B.L.; SANTOS, S.B.C. - Irati: Pasteur, 19/08/2025.

1 livro digital; p. 158; ed. X; il.

Modo de acesso: Internet

ISBN 978-65-6029-265-9

<https://doi.org/10.59290/978-65-6029-265-9>

1. Medicina 2. Neurologia 3. Ciências da saúde 4. Tratamento farmacológico

I. Título.

CDD 610

CDU 616.8

Neurologia

DIAGNÓSTICOS, TRATAMENTOS E CIRURGIAS

Edição X

PREFÁCIO

A Neurologia é uma subárea das Ciências da Saúde que contempla a prevenção, diagnóstico, tratamento e intervenções das doenças que afetam o sistema nervoso central e seus componentes diretos e indiretos, como por exemplo, órgãos periféricos, funções musculoesqueléticas. Para muitos acadêmicos e até mesmo profissionais da Neurologia, ela ainda é um campo em crescente expansão de conhecimento, que necessita atualização técnica constante devido às expansões tecnológicas dos últimos anos, o que permitiu avaliar mecanismos de ação de fármacos, diagnósticos mais modernos, intervenções cirúrgicas até então restritas apenas a alguns centros médicos de grande desenvolvimento. Portanto, a Editora Pasteur organizou o livro Neurologia: Diagnósticos, Tratamentos e Cirurgias com estudos de excelência dentro desta subárea, os quais permitem ao leitor amante da Neurologia se atualizar e buscar maiores conhecimentos.

Boa leitura.

Guilherme Barroso L de Freitas
Departamento de Farmacologia e Terapêutica, Universidade Estadual de Maringá – UEM
Editor Chefe – Editora Pasteur

P EDITORA
PASTEUR

Neurologia

DIAGNÓSTICOS, TRATAMENTOS E CIRURGIAS

Edição X

SUMÁRIO

CAPÍTULO 01

CANNABIS MEDICINAL E NEUROPROTEÇÃO: UMA ANÁLISE DO CANABIDIOL COMO AGENTE TERAPÊUTICO NA DOENÇA DE ALZHEIMER..... 1

CAPÍTULO 02

DOENÇA DE ALZHEIMER E BIOMARCADORES: CAMINHOS DO DIAGNÓSTICO PRECOCE. 14

CAPÍTULO 03

ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS NA COVID-19: UMA REVISÃO DA LITERATURA..... 30

CAPÍTULO 04

ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS DECORRENTES DO VÍRUS DA DENGUE 37

CAPÍTULO 05

REABILITAÇÃO PÓS-AVC COM REALIDADE VIRTUAL: REVISÃO SISTEMÁTICA COMPARATIVA COM A FISIOTERAPIA 51

CAPÍTULO 06

PARTICIPAÇÃO E DESAFIOS DA EQUIPE DE ENFERMAGEM NO PROCESSO DE DOAÇÃO DE ÓRGÃOS E TECIDOS 60

CAPÍTULO 07

RELATO DE EXPERIÊNCIA NO CONTEXTO HOSPITALAR DA PARTICIPAÇÃO NA DOAÇÃO DE ÓRGÃOS E TECIDOS 74

Neurologia

DIAGNÓSTICOS, TRATAMENTOS E CIRURGIAS

Edição X

SUMÁRIO

CAPÍTULO 08

USO TERAPÊUTICO DAS VITAMINAS DO COMPLEXO B EM CONDIÇÕES DE DOR MUSCULOESQUELÉTICA E NEUROPÁTICA83

CAPÍTULO 09

TRATAMENTOS ATUAIS E A PERSPECTIVA DO MANEJO FARMACOLÓGICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER NO BRASIL..... 93

CAPÍTULO 10

APLICAÇÕES DA TERAPIA COGNITIVO-COMPORTAMENTAL NO MANEJO DO RISCO SUICIDA EM PACIENTES COM CONDIÇÕES NEUROLÓGICAS..... 108

CAPÍTULO 11

NEUROBIOLOGIA DO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR..... 117

CAPÍTULO 12

ESCLEROSE MÚLTIPLA E DOENÇAS DESMIELINIZANTES: AVANÇOS E DESAFIOS NA TERAPÊUTICA PERSONALIZADA..... 125

CAPÍTULO 13

AVANÇOS E DESAFIOS DAS CIRURGIAS ROBOTIZADAS EM NEUROLOGIA: UMA REVISÃO DA LITERATURA 139

CAPÍTULO 14

O PAPEL DO ÔMEGA 3 NA PREVENÇÃO E CONTROLE DE DOENÇAS NEUROLÓGICAS..... 144

Neurologia

DIAGNÓSTICOS, TRATAMENTOS E CIRURGIAS

Edição X

CAPÍTULO 01

DOI

10.59290/6402035509

CANNABIS MEDICINAL E NEUROPROTEÇÃO: UMA ANÁLISE DO CANABIDIOL COMO AGENTE TERAPÊUTICO NA DOENÇA DE ALZHEIMER

LUIS FERNANDO NASCIMENTO ROCHA JUNIOR¹

SARA GABRIELE LIMA DE OLIVEIRA¹

RAFAEL SARAIVA DE ANDRADE RODRIGUES²

¹Discente - Farmácia - Centro Universitário Santa Cruz de Curitiba UniSantaCruz (USC);

²Docente - Centro Universitário Santa Cruz de Curitiba UniSantaCruz (USC). Doutor em Ciências da Saúde pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR).

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Canabidiol; Proteína Tau.

INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional é um fenômeno global crescente, particularmente evidente em países desenvolvidos, onde a proporção de indivíduos com mais de 60 anos aumenta de forma acentuada, enquanto a população jovem diminui progressivamente.

Essa transição demográfica, projetada para se intensificar nas próximas décadas, está remodelando a estrutura etária mundial e impondo desafios significativos aos sistemas de saúde, que precisam adaptar-se às demandas presentes e futuras dessa população em expansão (BENTO *et al.*, 2023; SILVA *et al.*, 2023).

O aumento da expectativa de vida, embora um marco positivo do progresso médico e social, vem acompanhado de alterações fisiológicas associadas ao envelhecimento e do aumento na incidência de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), entre as quais se destacam as demências (SILVA *et al.*, 2023).

Dentre as diversas formas de demência, a Doença de Alzheimer (DA) é a mais prevalente, caracterizando-se por um processo neurodegenerativo progressivo.

A DA é marcada pelo acúmulo de proteínas anormais no tecido cerebral, atrofia cerebral e morte neuronal progressiva, o que resulta em comprometimento cognitivo gradual, incluindo prejuízos de memória, julgamento, linguagem, comportamento e funções sociais.

Esses déficits impactam profundamente a autonomia do paciente e sua qualidade de vida (BENTO *et al.*, 2023).

A manifestação clínica da doença varia entre os indivíduos, sendo influenciada por múltiplos fatores genéticos, ambientais e de estilo de vida.

Apesar da etiologia ainda não estar completamente esclarecida, a progressão da DA é relativamente previsível e ocorre em três estágios principais: leve, moderado e avançado.

Cada fase exige abordagens terapêuticas específicas e suporte contínuo, destacando a importância de estratégias personalizadas de cuidado (BITENCOURT *et al.*, 2018).

Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) e da Alzheimer's Disease International (ADI), aproximadamente 55,2 milhões de pessoas viviam com algum tipo de demência em 2019, sendo a DA responsável por cerca de 70% desses casos.

Projeções indicam que esse número poderá atingir 139 milhões até 2050 (ADI, 2019; OMS, 2021). O envelhecimento populacional é um dos principais fatores que impulsionam essa tendência, tornando urgente o desenvolvimento de políticas públicas de saúde e estratégias eficazes de prevenção, diagnóstico e tratamento (LONG *et al.*, 2023).

Paralelamente, cresce o interesse científico e clínico pelo uso da Cannabis sativa na medicina, especialmente em virtude do avanço no conhecimento do sistema endocanabinoide.

Utilizada por diferentes culturas desde o período neolítico, a planta ganhou notoriedade nas últimas décadas em virtude de estudos que revelaram suas propriedades terapêuticas, levando à regulamentação de seu uso medicinal em diversos países.

Entre os fitocanabinoides extraídos da planta, o canabidiol (CBD) tem se destacado por seus efeitos anti-inflamatórios, ansiolíticos, anticonvulsivantes e neuroprotetores – características especialmente relevantes no contexto das doenças neurodegenerativas (NETO *et al.*, 2023).

A DA continua sendo um dos maiores desafios terapêuticos da atualidade. Apesar da dis-

ponibilidade de fármacos como donepezila, rivastigmina, galantamina e memantina, os tratamentos atuais oferecem benefícios limitados no controle sintomático e têm pouca eficácia na contenção da progressão neurodegenerativa.

Nesse cenário, o CBD surge como uma alternativa promissora, com estudos pré-clínicos demonstrando sua capacidade de modular processos neuroinflamatórios e oxidativos envolvidos na patogênese da DA.

A compreensão aprofundada dessas evidências pode oferecer subsídios relevantes para profissionais da saúde, especialmente farmacêuticos, contribuindo para a incorporação segura e eficaz dessa abordagem terapêutica no cuidado de pacientes com DA.

O objetivo deste estudo foi analisar o potencial terapêutico do CBD na DA, com foco em seus mecanismos de ação, eficácia no manejo dos sintomas e impacto na progressão da doença.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa de caráter descritivo, fundamentada na análise crítica de publicações científicas relevantes que abordam a utilização do canabidiol (CBD) no contexto da Doença de Alzheimer (DA).

A seleção dos materiais foi realizada por meio de busca sistemática nas seguintes bases de dados eletrônicas: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *U.S. National Library of Medicine* (PubMed), *Elsevier* e *Science Direct*.

Além dessas, também foram consultados repositórios institucionais de teses e dissertações, a fim de ampliar o escopo e a profundidade da revisão.

As buscas priorizaram estudos publicados no período compreendido entre 2017 e 2025, sem excluir publicações anteriores consideradas de alta relevância para o tema.

A estratégia de busca utilizou descritores em português e inglês, selecionados com base em termos controlados e não controlados, incluindo: *Alzheimer*, *Alzheimer's disease*, *Alzheimer dementia*, *Cannabis sativa*, *cannabidiol*, tratamento Alzheimer, Doença de Alzheimer e farmacêutico. Os operadores booleanos “AND” e “OR” foram utilizados para combinar os termos e refinar os resultados.

Complementarmente, realizou-se a análise das listas de referências bibliográficas dos estudos inicialmente incluídos, com o objetivo de identificar publicações adicionais pertinentes à temática.

Foram adotados como critérios de inclusão: (I) artigos científicos publicados em português ou inglês; (II) textos disponíveis em acesso aberto e integral; e (III) publicações que abordassem direta e claramente a temática proposta, com foco no uso do canabidiol no tratamento da DA.

Excluíram-se: (I) artigos incompletos ou indisponíveis na íntegra; (II) publicações em idiomas distintos dos mencionados; (III) trabalhos que não apresentassem alinhamento com os objetivos desta revisão.

Todos os artigos selecionados passaram por leitura integral e análise crítica, considerando sua qualidade metodológica, relevância científica e contribuição para o entendimento do tema.

Os dados extraídos subsidiaram a construção de uma síntese narrativa integrativa, visando consolidar as principais evidências disponíveis sobre os efeitos neuroprotetores do CBD na DA.

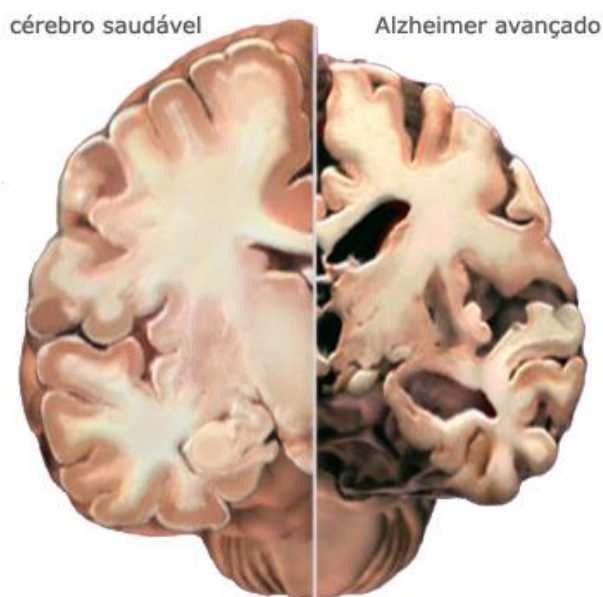
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Aspectos gerais da doença de Alzheimer

A Doença de Alzheimer, conforme ilustrado pela **Figura 1.1**, é uma enfermidade neurodegenerativa de etiologia predominantemente

idiopática, que possui como manifestações clínicas: (I) perda cognitiva e progressiva da memória; (II) avançando com déficit de linguagem de orientação visual e espacial; (III) desprovemento de julgamento; (IV) alterações de humor e comportamentais; (V) afasia, tornando o indivíduo paulatinamente incapacitado, podendo perder a função de fala e habilidades motoras; (VI) demência, com maior ocorrência com o aumento da idade; (VII) em estágios avançados, pode haver incontinência tornando o indivíduo mudo e incapaz de se locomover; sendo a pneumonia ou outras infecções as intercorrências comumente a maior causa de óbito entre os indivíduos acometidos (SILVA, 2021).

Figura 1.1 Comparação de um cérebro de um paciente saudável com o de um paciente diagnosticado com DA



Fonte: <https://www.alz.org/>

A DA foi descrita pela primeira vez em 1907 pelo psiquiatra e neuropatologista alemão Aloysius "Alöis" Alzheimer, a partir da análise clínica e histopatológica de Auguste Deter, uma paciente de 51 anos internada em Frankfurt, Alemanha.

Embora Alzheimer não tenha reivindicado primazia na descoberta, o termo "Doença de Alzheimer" foi cunhado por seu mentor, Emil Kraepelin, em uma edição posterior de seu manual de psiquiatria, consolidando a nomenclatura da patologia (BONDI *et al.*, 2017).

Do ponto de vista genético, aproximadamente 5% dos casos de DA têm origem hereditária, com início precoce (*Early-Onset Familial Alzheimer's Disease* – EOFAD), geralmente antes dos 65 anos, podendo manifestar-se ainda na quarta década de vida.

Essa forma familiar está associada a mutações em três genes: presenilina 1 (PSEN1) no cromossomo 14, presenilina 2 (PSEN2) no cromossomo 1 e proteína precursora amiloide (APP) no cromossomo 21 (UCSF Memory and Aging Center, 2024).

Em contraste, a forma mais prevalente da doença, de início tardio (*Late-Onset Alzheimer's Disease* – LOAD), ocorre tipicamente após os 65 anos e apresenta evolução mais lenta.

Esta variante tem como principal fator de risco genético a presença do alelo $\epsilon 4$ do gene da apolipoproteína E (ApoE- $\epsilon 4$), localizado no cromossomo 19 (MELLO, 2023).

A DA apresenta ampla heterogeneidade clínica e temporal, com a progressão dos sintomas variando entre os indivíduos. Essa diversidade é influenciada por múltiplos fatores de risco genéticos e ambientais, o que torna sua etiologia complexa e multifatorial.

Apesar da ausência de uma causa única definida, o curso da doença tende a seguir um padrão evolutivo característico, dividido em três estágios clínicos principais, conforme **Figura 1.2** (BITTENCOURT *et al.*, 2018).

Na fase inicial, ou leve, os sintomas se instalam de maneira insidiosa, com prejuízos sutis na memória recente, dificuldades para realizar

tarefas cotidianas e eventuais lapsos na linguagem e na orientação temporal.

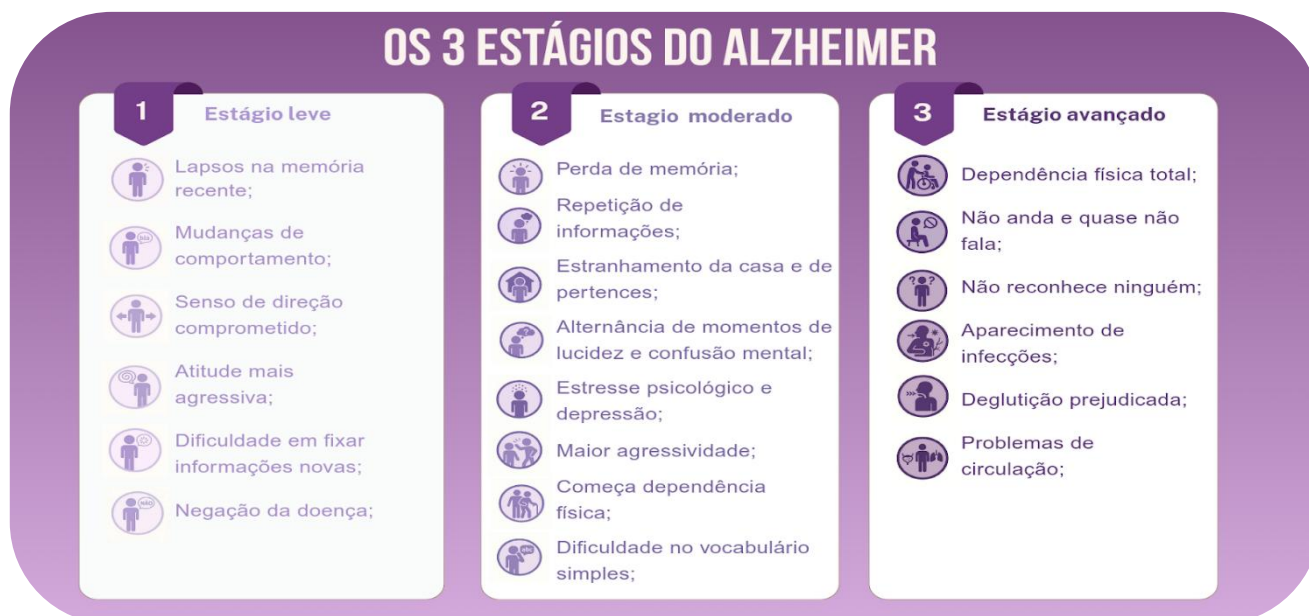
Ainda que os pacientes mantenham certa independência e capacidade de interação social, os primeiros sinais frequentemente são identificados apenas retrospectivamente por familiares ou cuidadores.

A fase intermediária, ou moderada, marca o agravamento dos déficits cognitivos e funcionais, com prejuízo significativo na memória,

confusão mental acentuada, desorganização do pensamento e alterações de comportamento.

Pacientes nessa fase requerem supervisão constante, pois tendem a apresentar agitação psicomotora, irritabilidade, labilidade emocional e repetição de frases ou perguntas. A perda de coordenação motora e a dependência para atividades básicas tornam-se cada vez mais evidentes (SILVA *et al.*, 2023).

Figura 1.2 Características e manifestações clínicas dos três estágios da Doença de Alzheimer



Fonte: Adaptado de <https://saidrio.com>

Na fase final, ou avançada, há comprometimento global das funções cognitivas, linguagem e mobilidade. O paciente torna-se totalmente dependente para cuidados básicos, frequentemente acamado, com risco elevado para complicações secundárias como infecções respiratórias, úlceras por pressão, desnutrição e sepse, condições que comumente levam ao óbito.

Esse estágio reflete o impacto devastador da DA sobre a autonomia do indivíduo, representando um desafio considerável para os cuidadores e o sistema de saúde.

Diante da complexidade e da natureza multifacetada da Doença de Alzheimer, torna-se evidente a necessidade de estratégias terapêuticas e diagnósticas personalizadas, considerando os distintos perfis clínicos e genéticos que influenciam sua progressão (BITTENCOURT *et al.*, 2018).

Epidemiologia da doença de Alzheimer

Nas últimas décadas, o aumento da expectativa de vida tem promovido uma transformação significativa na estrutura etária da população mundial, resultando em um crescimento expressivo do contingente de idosos.

Esse fenômeno demográfico impõe impactos substanciais sobre os sistemas de saúde, especialmente em função da maior incidência de doenças crônicas associadas ao envelhecimento, como a DA.

Estima-se que, até 2050, aproximadamente 13,8 milhões de pessoas serão diagnosticadas com DA, reflexo direto do envelhecimento populacional global.

A prevalência da doença é fortemente correlacionada à idade: afeta cerca de 3% dos indivíduos entre 65 e 75 anos, 17% entre 75 e 84 anos, e até 32% daqueles com mais de 84 anos (LOPEZ *et al.*, 2019).

Nos Estados Unidos, a DA representa a principal causa de demência, correspondendo a 60–80% dos casos, sendo atualmente a sexta principal causa de mortalidade no país.

Estima-se que 5,7 milhões de norte-americanos convivam com a DA, enquanto aproximadamente 11,6 milhões apresentam

Comprometimento Cognitivo Leve (CCL), condição frequentemente considerada pródromo da demência – estágio inicial ou sinal de alerta.

A incidência da DA aumenta exponencialmente com a idade: de 2 casos por 1.000 indivíduos entre 65 e 74 anos para 37 casos por 1.000 entre aqueles com 85 anos ou mais.

Projeções indicam que o número de casos triplicará até 2050, com crescimento desproporcional entre os indivíduos com 85 anos ou mais (AGGARWAL *et al.*, 2023).

A pandemia de COVID-19 destacou ainda mais a relevância da DA no cenário global de saúde pública. Entre 2020 e 2021, enquanto a COVID-19 figurava entre as principais causas de óbito, a DA ocupava a sétima posição no ranking de mortalidade.

O impacto da doença é agravado pela necessidade de cuidados contínuos e intensivos.

Nos Estados Unidos, mais de 11 milhões de cuidadores não remunerados dedicaram, apenas em um ano, cerca de 18 bilhões de horas ao cuidado de pessoas com DA e outras demências.

Esses dados evidenciam tanto uma diminuição no número de cuidadores disponíveis quanto um aumento na carga individual de cuidado, revelando uma crescente demanda por suporte especializado e políticas públicas adequadas (ALZHEIMER'S & DEMENTIA, 2024).

O risco de desenvolvimento da DA também apresenta disparidades entre os sexos: mulheres com 65 anos possuem uma probabilidade de 21,2% de desenvolver a doença ao longo da vida, em contraste com 11,6% nos homens.

A expectativa de vida após o diagnóstico varia entre quatro e seis anos, sendo modulada por fatores como: (I) idade ao diagnóstico; (II) sexo; (III) alterações comportamentais; (IV) envolvimento motor; e (V) presença de comorbidades (AGGARWAL *et al.*, 2023).

Outro aspecto relevante no contexto da DA é o CCL, especialmente na sua forma amnésica (CCLa), considerado um estágio de transição importante para a demência.

Estudos populacionais indicam que entre 15% e 20% dos indivíduos com mais de 64 anos apresentam CCL, sendo que aproximadamente 15% desses evoluem para demência em até dois anos.

A prevalência do CCL também cresce com a idade, variando de 6,7% entre os 60 e 64 anos para 25,2% entre os 80 e 84 anos. Embora a reversão para um estado de cognição normal seja possível, esses indivíduos continuam em risco aumentado para declínio cognitivo futuro, especialmente aqueles com CCLa, que apresentam maior propensão à progressão para DA.

Esses dados reforçam a necessidade de estratégias preventivas e terapêuticas precoces, bem como de suporte estruturado aos cuidadores, cuja atuação é essencial para a preservação

da qualidade de vida dos pacientes (LOPEZ *et al.*, 2019).

Fisiopatologia da doença de Alzheimer

A DA compromete de forma gradual a estrutura e a função cerebral, resultando em declínio cognitivo irreversível.

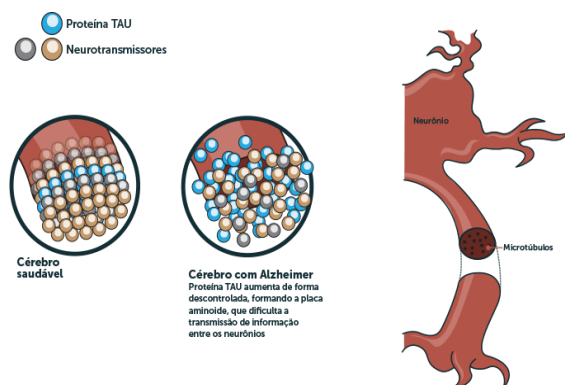
Clinicamente, manifesta-se por perda de memória, confusão, prejuízo no julgamento, desorientação espacial e dificuldades na linguagem, sintomas que tendem a se intensificar ao longo do tempo, afetando significativamente a qualidade de vida dos pacientes.

Do ponto de vista morfológico, a DA está associada a uma acentuada atrofia do hipocampo e do córtex cerebral, com predomínio no córtex de associação frontotemporal.

Essa atrofia está relacionada à dilatação dos ventrículos laterais, sobretudo na região do corno temporal (BITTENCOURT *et al.*, 2018).

O segundo tipo de lesão relevante envolve a formação de emaranhados neurofibrilares, conforme **Figura 1.3**, decorrentes da hiperfosforilação anormal da proteína tau.

Figura 1.3 Atuação da proteína Tau no Alzheimer



Fonte: Associação Beneficente da Síria (2020).

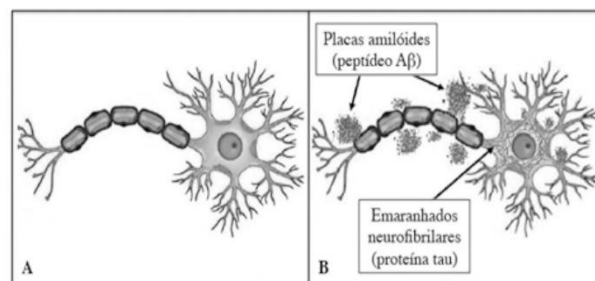
Em condições fisiológicas, a tau participa da estabilização dos microtúbulos neuronais e da regulação da síntese de tubulina.

Entretanto, quando hiperfosforilada, essa proteína sofre agregação intraneuronal, formando os emaranhados característicos da DA.

A acumulação patológica de tau compromete a integridade sináptica e, em associação com as placas de beta-amiloide, conforme **Figura 1.4**, amplifica a neuroinflamação e a disfunção sináptica.

Esse ciclo patológico autossustentável contribui para a perda progressiva de células neuronais e para o agravamento do quadro clínico da doença ao longo do tempo (NETO *et al.*, 2023).

Figura 1.4 Placas extracelulares formadas pela proteína beta-amiloide



Fonte: FALCO *et al.* (2016).

Diagnóstico da doença de Alzheimer

O diagnóstico clínico da demência associada à DA exige uma abordagem abrangente, com ênfase na identificação dos domínios cognitivos comprometidos e no grau de impacto funcional sobre o paciente.

A compreensão do continuum cognitivo da DA é essencial para uma avaliação acurada, permitindo a aplicação apropriada de exames complementares, incluindo biomarcadores.

Estes últimos têm se mostrado particularmente úteis em casos atípicos, de início precoce, ou quando o diagnóstico clínico permanece incerto.

Além disso, os biomarcadores podem futuramente auxiliar na seleção de pacientes elegíveis para intervenções terapêuticas direcionadas (SCHILING *et al.*, 2022).

Historicamente, a DA não possuía um diagnóstico que não fosse clínico, mas as diretrizes

mais contemporâneas têm incluído a detecção de biomarcadores no processo diagnóstico.

Para a identificação neuropatológica da DA por biomarcadores, pode-se considerar a estrutura de pesquisa chamada “ATN”, desenvolvida pelo *National Institute on Aging e pela Alzheimer’s Association* (NIA-AA), que classifica a DA em função de três anormalidades: (I) relacionadas à proteína beta-amiloide ('A'); (II) alterações associadas à proteína tau ('T'); e (III) sinais de neurodegeneração ('N'), independentemente da manifestação clínica ou da presença de sintomas cognitivos.

Assim, segundo as diretrizes, os neuropatologistas poderiam afirmar a existência de alterações patológicas compatíveis com DA, mas não da síndrome clínico-patológica denominada DA.

Vale ressaltar que este modelo 'ATN' foi concebido para ser aplicado nos contextos da pesquisa e levanta discussões sobre a sua importância em clínico.

Os biomarcadores não são suficientes para o diagnóstico da DA e devem ser um complemento à avaliação clínica, possibilitando suporte ou confirmação do diagnóstico (DUBOIS *et al.*, 2023).

De maneira geral, é comum a solicitação de exames laboratoriais como o hemograma completo, ureia, creatinina, tiroxina livre (T4), hormônio estimulante da tireoide (TSH), albumina, enzimas hepáticas (TGO, TGP e Gama-GT), vitamina B12 e cálcio, e sorológicos para sífilis e HIV (REIS *et al.*, 2022).

A eletroencefalografia (EEG) pode ser realizada como exame complementar no diagnóstico das demências, principalmente quando os demais exames ainda não tiverem definido o diagnóstico.

O quadro eletroencefalográfico na DA mostra, dentre outros achados, a lentificação da atividade elétrica cerebral. Nesses casos, nota-se

um aumento das ondas de baixa frequência – delta e teta – e diminuição da atividade nas faixas de frequência mais alta – alfa e beta (REIS *et al.*, 2022). A neuroimagem estrutural representa uma ferramenta diagnóstica complementar de grande relevância.

A tomografia computadorizada (TC) e, preferencialmente, a ressonância magnética (RM) do encéfalo, são indicadas tanto para a exclusão de lesões estruturais secundárias quanto para a detecção de padrões de atrofia cerebral sugestivos de DA.

A RM, por sua superior resolução espacial e diversidade de protocolos, é o exame de escolha, possibilitando uma avaliação mais refinada da morfologia cerebral e contribuindo para a distinção entre a DA e outras formas de demência, como as de origem vascular ou priônica (SCHILING *et al.*, 2022).

Dado o caráter neurodegenerativo da DA, a presença de atrofia cerebral é uma constante. O padrão mais característico envolve a perda volumétrica das estruturas temporais mesiais (EMTs), especialmente o hipocampo e o córtex entorrinal, o que se correlaciona clinicamente com déficits de memória episódica.

Contudo, em apresentações atípicas ou de início precoce, a atrofia pode predominar em outras regiões corticais, dando origem a variantes clínicas específicas, como as formas linguística, disexecutiva, comportamental (frontal), visuoespacial, entre outras, que serão abordadas em seções subsequentes (SCHILING *et al.*, 2022).

Tratamento da doença de Alzheimer

As regiões cerebrais envolvidas nas funções mentais superiores, como o córtex pré-frontal e o hipocampo, estão entre as mais afetadas pelas alterações bioquímicas provocadas pela DA.

Em nível celular, observa-se uma redução significativa na concentração de acetilcolina,

um neurotransmissor fundamental para os processos de aprendizagem e memória. Essa deficiência colinérgica compromete a função cognitiva e é considerada uma das principais bases fisiopatológicas da doença.

Nesse contexto, o tratamento farmacológico busca inibir a ação da enzima acetilcolinesterase, responsável pela degradação da acetilcolina na fenda sináptica, prolongando assim sua disponibilidade e potencializando a neurotransmissão colinérgica. Essa intervenção pode atenuar o declínio cognitivo e melhorar a performance funcional dos pacientes (BITTENCOURT *et al.*, 2018).

A degeneração precoce dos neurônios colinérgicos do prosencéfalo basal, especialmente nos núcleos de Meynert, precede a manifestação clínica da DA, sendo um dos primeiros eventos neuropatológicos observados.

Esse comprometimento inicial da atividade colinérgica torna-se evidente nos estágios leves a moderados da demência. Para esses casos, os inibidores da colinesterase (ChEIs), como donepezila, galantamina e rivastigmina, são amplamente prescritos.

Esses fármacos atuam bloqueando a enzima colinesterase, resultando em maior disponibilidade de acetilcolina nas sinapses e, consequentemente, em melhora sintomática. Embora aprovados inicialmente para os estágios leves e moderados, evidências crescentes também sustentam sua eficácia em fases mais avançadas da doença.

Em pacientes com DA moderada a grave, recomenda-se a associação dos ChEIs com a memantina – um antagonista não competitivo dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) – com o objetivo de ampliar os efeitos terapêuticos e proteger os neurônios contra a excitotoxicidade glutamatérgica (CARELLI *et al.*, 2022).

Os principais fármacos inibidores da colinesterase – Donepezila, Galantamina e Rivastigmina, de acordo com a **Tabela 1.5** – compartilham mecanismos farmacológicos semelhantes, embora apresentem diferenças quanto à farmacocinética, vias de administração e perfis de efeitos adversos.

Tabela 1.5 Principais fármacos utilizados no tratamento da doença de Alzheimer, mecanismos de ação e indicações por estágio clínico

Fármaco	Mecanismo de Ação	Estágio da Doença
Donepezila	Inibidor seletivo e reversível da acetilcolinesterase. Eleva a concentração de acetilcolina nas sinapses centrais, favorecendo a neurotransmissão colinérgica. Apresenta também propriedades neuroprotetoras associadas à redução de inflamação e estresse oxidativo.	Leve a moderado
Rivastigmina	Inibidor reversível da acetilcolinesterase e butirilcolinesterase, com alta afinidade pelas isoformas predominantes no sistema nervoso central. Também modula a atividade de receptores nicotínicos, potencializando os efeitos da acetilcolina na função cognitiva.	Leve a moderado
Galantamina	Inibidor reversível da acetilcolinesterase com ação alostérica positiva sobre os receptores nicotínicos de acetilcolina, contribuindo para a modulação da transmissão colinérgica e a melhora do desempenho cognitivo.	Leve a moderado
Memantina	Antagonista não competitivo dos receptores NMDA glutamatérgicos. Reduz a excitotoxicidade mediada por glutamato, oferecendo proteção neuronal. Apresenta também propriedades neuroprotetoras e antioxidantes.	Moderado a grave

Fonte: Adaptado de NETO *et al.* (2023).

Todos demonstram eficácia na melhora de funções cognitivas, no desempenho em atividades da vida diária e em sintomas neuropsiquiátricos, como apatia e agitação.

No Brasil, entre esses agentes, apenas a Donepezila possui aprovação para uso em estágios avançados da DA, enquanto os demais aguardam autorização para essa indicação específica pelas agências reguladoras.

Ainda que esses medicamentos não promovam a cura da DA, seu uso representa um avanço importante no manejo clínico, contribuindo para a lentificação da progressão da doença e para a manutenção da autonomia funcional por mais tempo.

Complementarmente, a Memantina exerce efeito modulador sobre a neurotransmissão glutamatérgica, melhorando a sinalização sináptica nas regiões envolvidas com memória e aprendizado, o que reforça seu papel na abordagem terapêutica da demência moderada a grave (BITTENCOURT *et al.*, 2018).

Cannabis sativa e canabidiol

A Cannabis sativa é uma planta herbácea amplamente utilizada há milênios com finalidades recreativas, religiosas e, sobretudo, medicinais.

Sua composição química é complexa e inclui diversos metabólitos secundários, como terpenoides, flavonoides, alcaloides, lignanas e ácidos graxos.

Entre esses compostos, destacam-se cerca de 120 substâncias únicas conhecidas como fitocanabinoides, produtos das vias metabólicas do mevalonato e do policetídeo (ARELLANO *et al.*, 2023).

Dentre os fitocanabinoides, o canabidiol (CBD) tem recebido destaque na literatura científica devido ao seu promissor potencial terapêutico.

Diferentemente do Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), principal composto psicoativo da planta, o CBD não causa efeitos intoxicantes, sendo considerado uma alternativa segura para uso clínico.

Trata-se de um composto hidrofóbico, com rápida absorção intestinal e ampla distribuição tecidual, inclusive no sistema nervoso central, já que atravessa a barreira hematoencefálica. No entanto, sua biodisponibilidade oral é limitada, variando entre 6% e 19% (ARELLANO *et al.*, 2023).

A crescente compreensão dos mecanismos que regem a neurodegeneração tem impulsionado a busca por estratégias farmacológicas inovadoras, especialmente para doenças como a DA.

Essa patologia representa um dos maiores desafios da medicina contemporânea, devido à complexidade de seus mecanismos etiopatogênicos e à necessidade de atravessar a barreira hematoencefálica para atuação eficaz dos fármacos (SILVA *et al.*, 2025).

Nesse cenário, o CBD tem atraído o interesse da indústria farmacêutica e de centros de pesquisa por suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e neuroprotetoras.

Estudos *in vitro* e em modelos animais sugerem que o composto pode reduzir a morte neuronal induzida pela beta-amiloide, mitigar o estresse oxidativo e atenuar a peroxidação lipídica, contribuindo para a neuroproteção e melhoria da neuroplasticidade (GAVIOLI *et al.*, 2024; SILVA *et al.*, 2025).

Além disso, o sistema endocanabinoide, cuja regulação é parcialmente modulada pelo CBD, está envolvido em funções cruciais no SNC, como neurogênese, migração celular, formação de sinapses e sobrevivência neuronal.

A disfunção deste sistema com o envelhecimento pode agravar a neurodegeneração associada à DA (GAVIOLI *et al.*, 2024).

Modelos experimentais em camundongos com DA tratados com CBD demonstraram melhora cognitiva e retardo na progressão da demência, sugerindo um possível papel neuroprotetor (SILVA *et al.*, 2025).

Apesar disso, os mecanismos pelos quais o CBD interfere na agregação de proteínas como a beta-amiloide e a proteína tau ainda não estão totalmente elucidados, podendo envolver vias dependentes e independentes da ativação dos receptores canabinoides (GAVIOLI *et al.*, 2024).

Embora tais achados sejam promissores, não há, até o momento, ensaios clínicos de fase II ou III que comprovem de forma robusta a eficácia do CBD no tratamento da DA em humanos.

A maior parte das evidências disponíveis advém de relatos anedóticos e dados observacionais de mundo real (real-world data), que carecem de padronização metodológica, amostras representativas e controles rigorosos (MARQUES *et al.*, 2024).

A consolidação do CBD como opção terapêutica para a DA depende da realização de ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, conduzidos em múltiplos centros e com acompanhamento prolongado.

Até que essas evidências estejam disponíveis, o uso clínico de canabinoides no manejo da DA deve ser considerado experimental e sem

respaldo científico definitivo (MARQUES *et al.*, 2024).

CONCLUSÃO

O aumento da prevalência de doenças neurodegenerativas, como a Doença de Alzheimer (DA), impõe um desafio crescente à medicina moderna.

Nesse contexto, os fitocanabinoides, em especial o canabidiol (CBD), têm se destacado como alternativas terapêuticas promissoras devido às suas propriedades neuroprotetoras, anti-inflamatórias e antioxidantes.

Evidências pré-clínicas sugerem que o CBD pode atenuar a neurodegeneração e promover a neuroplasticidade, oferecendo uma nova abordagem para o manejo da DA.

No entanto, a ausência de ensaios clínicos randomizados de grande escala limita sua adoção na prática clínica.

A consolidação do CBD como uma estratégia terapêutica eficaz dependerá da realização de estudos clínicos robustos, controlados e metodologicamente rigorosos.

Até que essas evidências estejam disponíveis, o uso do CBD permanece no campo experimental, embora represente uma promissora fronteira na pesquisa sobre terapias para doenças neurodegenerativas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGGARWAL, N. T.; MIELKE, M. M. Diferenças sexuais na doença de Alzheimer. *Neurologic Clinics*, v. 41, n. 2, p. 343-358, 2023. doi: 10.1016/j.ncl.2023.01.001.

ALZHEIMER'S ASSOCIATION. Alzheimer's Association. Chicago, IL: Alzheimer's Association, 2025. Disponível em: <https://www.alz.org>. Acesso em: 25 jul. 2025.

ASSOCIAÇÃO BENEFICENTE SÍRIA – Hcor. São Paulo: Hcor, 2025. Disponível em: <https://hcor.gupy.io/>. Acesso em: 25 jul. 2025.

ALZHEIMER'S & DEMENTIA. 2024 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia : the Journal of the Alzheimer's Association*, v. 20, n. 5, p. 3708-3821, 2024. doi:10.1002/alz.13809.

ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL. Home. Disponível em: <https://www.alzint.org/>. Acesso em: 25 jul. 2025.

BENTO, H.M *et al.* Alzheimer: Causas, Sintomas, Tratamento e Prevenção. *Revista Corpus Hippocraticum*, v. 1, n. 1, 2023.

BITENCOURT, E. M. *et al.* Alzheimer's disease: physiopathological aspects, quality of life, therapeutic strategies of physiotherapy and biomedicine. *Revista Inova Saúde, Criciúma*, v. 8, n. 2, 2018.

BONDI, M. W. *et al.* Alzheimer's Disease: Past, Present, and Future. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, v. 23, n. 9-10, p. 818-831, 2017. doi:10.1017/S135561771700100X.

CARAMELLI, P. *et al.* Tratamento da demência: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Dementia & Neuropsychologia*, v. 16, (3 suppl 1), 2022. <https://doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2022-S106PT>.

CASTILLO-ARELLANO, J. *et al.* The Polypharmacological Effects of Cannabidiol. *Molecules (Basel, Switzerland)*, v. 28, n. 7, p. 3271, 2023. doi:10.3390/molecules28073271.

DE FALCO, A. *et al.* Alzheimer's disease: etiological hypotheses and treatment perspectives. *Química Nova, São Paulo*, v. 39, n. 1, p. 63-74, 2016. <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20150152>.

DUBOIS, B. *et al.* Biomarkers in Alzheimer's disease: role in early and differential diagnosis and recognition of atypical variants. *Alzheimer's Research & Therapy*, v. 15, n. 1, art. 175, 2023.

GAVIOLI, A. *et al.* Mecanismo de ação do canabidiol em processos neurodegenerativos associados ao envelhecimento: uma revisão integrativa. *Journal Archives of Health, [S. l.]*, v. 5, n. 1, p. 65-82, 2024. DOI: 10.46919/archv5n1-007.

LONG, S.; BENOIST, C.; WEIDNER, W. World Alzheimer Report 2023: Reducing dementia risk – never too early, never too late. 2023. Disponível em: <https://www.alzint.org/u/World-Alzheimer-Report-2023.pdf>. Acesso em: 25 jul. 2025.

LOPEZ, J. A. S.; GONZÁLEZ, H. M.; LÉGER, G. C. Chapter 13 - Alzheimer's disease. *Handbook of Clinical Neurology*, v. 167, p. 231-255, 2019. doi:10.1016/B978-0-12-804766-8.00013-32019.

MARQUES, B. L.; CAMPOS, A. C. Chapter Six - Cannabidiol and Alzheimer's disease. *International Review of Neurobiology*, v. 177, p. 121-134, 2024. doi:10.1016/bs.irn.2024.04.0142024.

MELLO, J. E. Efeito neuroprotetor do extrato de amora preta (*Rubus sp.*) em mecanismos associados ao desenvolvimento e à progressão da Doença de Alzheimer: um estudo em modelos pré-clínicos. Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Bioprospecção do Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos da Universidade Federal de Pelotas, como requisito para obtenção do título de Doutora em Ciências (Bioquímica e Bioprospecção). Universidade Federal de Pelotas. Pelotas - RS, 2023.

NETO, G. A. P. *et al.* Aspectos fisiopatológicos da Doença de Alzheimer: uma revisão narrativa. *Brazilian Journal of Health Review, [S. l.]*, v. 6, n. 3, p. 9651-9659, 2023. DOI: 10.34119/bjhrv6n3-101.

NETO, P. A. P.; PIERRO, L. M. C.; FERNANDES, S. T. Cannabis: 12.000 anos de experiências e preconceitos. BRJP, v. 6, p. 80–84, 2023. <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20230055-en>

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Global status report on the public health response to dementia. 2021. Disponível em: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/344701/9789240033245-eng.pdf>. Acesso em: 25 jul. 2025.

REIS, S. P.; MARQUES, M. L. D. G.; MARQUES, C. C. D. G. Diagnóstico e tratamento da Doença de Alzheimer / Diagnosis and treatment of Alzheimer's disease. Brazilian Journal of Health Review, v. 5, n. 2, p. 5470–5480, 2022.

SAID RIO ACOMPANHANTES DE IDOSOS LTDA. Said – Serviço domiciliar especializado no cuidado de idosos. Rio de Janeiro: Said Rio, 2025. Disponível em: <https://saidrio.com/>. Acesso em: 25 jul. 2025.

SCHILLING, L. P. *et al.* Diagnóstico da doença de Alzheimer: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. Dementia & Neuropsychologia, v. 16, n. 3, p. 25–39, 2022. <https://doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2022-S102PT>.

SILVA, M. R. *et al.* Doença de Alzheimer: estratégias de cuidado diante das dificuldades ao portador e cuidador. Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences, v. 5, n. 4, p. 164–191, 2023. <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n4p164-191>.

SILVA, J. M. Avaliação da densidade mineral óssea, estado nutricional e composição corporal na Doença de Alzheimer. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (Doutorado). Universidade Estadual do Centro-Oeste, Guarapuava – PR, 2021.

SILVA, L. M. O. *et al.* O uso do canabidiol como tratamento para a Doença de Alzheimer. UNISANTA Bioscience, v. 14, n. 1, p. 1-20, 2025. <https://doi.org/10.5281/zenodo.14873115>.

UCSF MEMORY AND AGING CENTER. Familial Alzheimer's Disease. 2024. Disponível em: <https://memory.ucsf.edu/genetics/familial-alzheimer-disease>. Acesso em: 25 jul. 2025.

Neurologia

DIAGNÓSTICOS, TRATAMENTOS E CIRURGIAS

Edição X

CAPÍTULO 02

DOI

10.59290/0525003619

DOENÇA DE ALZHEIMER E BIOMARCADORES: CAMINHOS DO DIAGNÓSTICO PRECOCE

DÊNISSON DAVID GOMES DO
NASCIMENTO¹

LUCAS DE MORAIS FRANCO¹

ALINE ARAUJO DOS SANTOS¹

GABRIELE HUMMEL ROLIM DE MOURA²

MARINA ROSSI CARRARO³

ANA BEATRIZ GONÇALVES DA CRUZ⁴

GABRIELLE VITÓRIA DE SOUZA LEITE⁵

MARIA EDUARDA ROCHA DA SILVA¹

LIVIA MOREIRA VICTOR¹

AMANDA LESSA DA SILVA¹

ARTHUR BARRETO⁶

GEORGINA GOMES E SOUZA MUNAIER
BORONI⁶

KRYSLANY DE SOUSA QUEIROZ¹

ALINE KARIN PEZZINI¹

JAMILE DE ALMEIDA SANTOS⁷

¹Discente - Medicina da Universidade Nove de Julho.

²Discente - Medicina da Universidade Cidade de São Paulo.

³Discente - Medicina da Universidade Estadual de Londrina.

⁴Discente - Medicina da Universidade Estadual de Roraima.

⁵Discente - Medicina da Universidade de Pernambuco.

⁶Discente - Medicina da Universidade do Oeste de Santa Catarina.

⁷Discente - Medicina do Centro Universitário UNIDOMPEDRO.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Biomarcadores Diagnósticos; Diagnóstico Precoce.

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa progressiva e multifatorial que representa uma das principais causas de demência em todo o mundo, afetando milhões de pessoas em idade avançada.

Tradicionalmente, o diagnóstico era eminentemente clínico, estabelecido por meio de sintomas cognitivos evidentes e confirmação *post mortem*.

No entanto, avanços recentes na neurociência têm transformado a compreensão da fisiopatologia da DA, promovendo uma transição do diagnóstico tardio para estratégias de detecção precoce e intervenções preventivas, com base em biomarcadores biológicos detectáveis ainda na fase assintomática da doença (BATEMAN *et al.*, 2025)

O avanço da medicina de precisão e das técnicas laboratoriais tem permitido a identificação de biomarcadores biológicos da DA ainda na fase pré-clínica, ou seja, antes da manifestação de déficits cognitivos perceptíveis.

Esses biomarcadores, mensuráveis no sangue, líquido cefalorraquidiano (LCR) ou por neuroimagem, refletem alterações patológicas silenciosas que ocorrem anos ou até décadas antes dos sintomas clínicos, tornando-se um indicador precoce confiável da progressão patológica (MARTÍNEZ-DUBARBIER *et al.*, 2025)

Dentre os biomarcadores mais promissores, destaca-se o p-tau217 plasmático, que tem demonstrado elevado desempenho diagnóstico na identificação da patologia amiloide cerebral e da DA biologicamente definida.

Estudos como o de Martínez-Dubarbier *et al.* (2025), conduzido com a plataforma automatizada Lumipulse, revelaram alta acurácia diagnóstica ($AUC \geq 0,95$), indicando que este marcador pode reduzir a necessidade de exames

invasivos como punção lombar e PET com traçadores (MARTÍNEZ-DUBARBIER *et al.*, 2025).

Além dos marcadores plasmáticos, novas estratégias clínicas voltadas à prevenção do comprometimento cognitivo vêm sendo testadas, como o uso precoce de anticorpos monoclonais anti-amiloide.

O estudo DIAN-TU, conduzido com indivíduos portadores de mutações genéticas familiares associadas à DA, demonstrou que a administração prolongada do anticorpo gantenerumabe foi capaz de retardar em até 50% o aparecimento clínico da demência, sinalizando um potencial modificador do curso da doença (BATEMAN *et al.*, 2025)

Paralelamente, pesquisas têm explorado novos alvos terapêuticos moleculares, ampliando o foco tradicional nas proteínas amiloide e tau para vias biológicas menos exploradas, porém fundamentais na homeostase neuronal.

Um exemplo promissor são os sistemas de modificação pós-transcricional de RNA e os mecanismos de reparo do DNA, ambos essenciais para a integridade funcional dos neurônios.

Nesse contexto, uma abordagem integrativa publicada por Leventhal *et al.* (2025) combinou triagem genética em *Drosophila* com dados ômicos humanos (proteômica, transcriptoma e eQTL), identificando genes cuja disfunção acelera a degeneração neuronal.

Destacam-se os genes MEPCE e HNRNPA2B1, que atuam na regulação de modificações de RNA, bem como NOTCH1 e CSNK2A1, envolvidos na reparação de danos ao DNA e manutenção da viabilidade celular (LEVENTHAL *et al.*, 2025)

Importante notar que tais alterações genéticas não atuam isoladamente, mas integram redes de sinalização que se sobrepõem a outras

vias patológicas da DA, como a disfunção sináptica, o estresse mitocondrial e a neuroinflamação.

O mapeamento desses genes abre caminho para intervenções multi alvo, com potencial para interromper a cascata degenerativa de forma mais eficaz do que terapias monotemáticas.

Essa estratégia representa uma mudança de paradigma no tratamento da DA: ao invés de buscar exclusivamente a remoção de depósitos proteicos, propõe-se restaurar os mecanismos celulares que protegem o neurônio contra o envelhecimento patológico (LEVENTHAL *et al.*, 2025).

A neuroinflamação também tem se destacado como componente-chave na patogênese da DA. Um estudo da Universidade de Barcelona demonstrou que um inibidor da enzima sEH foi capaz de reduzir a inflamação, melhorar a cognição e restaurar circuitos neurais em modelos animais de DA, apontando para um potencial terapêutico promissor (GARCÍA *et al.*, 2025)

Com abordagem ainda mais acessível, pesquisadores do *Scripps Research* demonstraram que o ácido carnósico — presente no alecrim — possui propriedades neuroprotetoras significativas, quando administrado na forma oral modificada (diAcCA).

Os resultados indicam atuação seletiva em áreas cerebrais inflamadas, com efeitos positivos sobre memória, plasticidade sináptica e biomarcadores patológicos (LIPTON *et al.*, 2025)

Complementando os biomarcadores bioquímicos e intervenções farmacológicas, investigações recentes propõem a regulação do metabolismo circadiano como estratégia de intervenção precoce.

O estudo pré-clínico liderado por Paula Desplats demonstrou que o jejum noturno com

restrição de tempo (TRF) restaurou o ritmo circadiano, reduziu os níveis de amiloide e melhorou a cognição em modelos murinos de DA.

Esses achados fundamentaram o ensaio clínico TREAD, atualmente em curso, com o objetivo de testar a viabilidade da sincronização alimentar como modulador de biomarcadores e sintomas cognitivos em humanos (WHITTAKER *et al.*, 2023; UCSD, 2025).

Portanto, a literatura recente evidencia uma nova era no enfrentamento da Doença de Alzheimer, marcada por uma convergência entre biomarcadores sanguíneos, intervenções farmacológicas precoces, terapias metabólicas e abordagens moleculares, todas voltadas ao diagnóstico antecipado e à modulação precoce da neurodegeneração.

A consolidação desses caminhos depende da validação translacional dos achados pré-clínicos, assim como da democratização do acesso aos exames e terapias inovadoras. (BATEMAN *et al.*, 2025; LEVENTHAL *et al.*, 2025; WHITTAKER *et al.*, 2023)

METODOLOGIA

O presente estudo será uma revisão científica do tipo sistemática, envolvendo uma pesquisa extensiva em bases de dados científicas, tais como: *PubMed*, *Scopus*, *Web of Science*, *Elsevier*, *Science Direct*, *SciELO*, *Cochrane Library*, *MEDLINE*, *LILACS* e *Google Acadêmico*.

Utilizando os seguintes padronizados DeCS os (Descritores em Ciências da Saúde), como (“*Alzheimer Disease*” AND “*Biomarkers*” AND “*Cognitive tests*” AND “*Differential Diagnosis*”) para identificar os artigos relevantes e específicos publicados entre os anos de 2020 e 2025, ou seja, nos últimos 5 anos.

A busca de estudos relevantes e elegíveis, incluirá no estudo, os artigos que descrevem os

tipos de biomarcadores e correlações com os estágios do Alzheimer, limitações e desafios do estágio da doença de Alzheimer, diagnósticos precoces e qualidade de vida entre pacientes portadores com a doença de Alzheimer.

A seleção dos estudos foram considerados estudos na língua portuguesa e inglesa, sendo extraídas informações importantes para o desenvolvimento deste presente trabalho, com isso será feito uma triagem dos artigos para que ocorra padrões na literatura e contribuições na Doença de Alzheimer e seus biomarcadores, tendo um caminho para o diagnóstico precoce.

Os resultados serão organizados em categorias temáticas, com foco nos principais biomarcadores identificados, suas aplicações clínicas e as contribuições para o diagnóstico precoce da doença.

Tendo assim, uma análise e síntese das informações para que ocorra uma melhora na forma de diagnósticos precoce da Doença de Alzheimer e diminuindo a incidência de diagnósticos tardios.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Segundo a última Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde (PNDS) (BENFAM, 1996) aproximadamente 13% das mulheres que tiveram filhos nos cinco anos que antecederam a pesquisa não haviam realizado nenhuma consulta de pré-natal.

Dessas, 9% eram residentes nas regiões urbanas e 32% no meio rural. A menor cobertura de pré-natal foi encontrada no Nordeste (75%) e a maior no Estado do Rio de Janeiro (96%). Essa pesquisa demonstra que o acesso à assistência pré-natal é um problema significativo para a população rural, principalmente nas regiões Norte e

A doença de Alzheimer (DA) é a causa de demência mais comum, caracterizada por deterioração das funções cognitivas e alterações na

personalidade devido à degeneração neuronal no córtex cerebral (TWAROWSKI & HERBET, 2023).

Sua incidência aumenta com a idade, sendo mais prevalente em pessoas do sexo feminino, e trata-se de uma condição multifatorial, influenciada por fatores biológicos, psicossociais e culturais.

Por não possuir cura, esta doença exerce um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares (LOPEZ-LEE *et al.*, 2024).

Neste capítulo, serão abordados os aspectos que envolvem doença, bem como os avanços referentes à detecção de biomarcadores para o seu manejo precoce.

O texto em questão abrange desde a fisiopatologia da DA até seus avanços diagnósticos e perspectivas futuras. Os critérios discutidos incluem a classificação e os tipos de biomarcadores, os avanços tecnológicos na detecção dos mesmos e sua relação com os estágios clínicos da doença. Por fim, serão tratados os desafios de aplicá-los clinicamente e seu impacto no prognóstico e qualidade de vida dos pacientes.

Fisiopatologia do Alzheimer

A Doença de Alzheimer (DA) é uma encefalopatia neurodegenerativa progressiva caracterizada por declínio cognitivo, disfunção sináptica e morte neuronal. Trata-se da principal causa de demência no mundo, afetando predominantemente indivíduos idosos (ZHENG & WANG, 2025).

A compreensão da fisiopatologia da DA tem avançado consideravelmente nos últimos anos, com o aprofundamento dos estudos moleculares, genéticos e de biomarcadores.

O evento inicial mais aceito na cascata fisiopatológica é a deposição extracelular do peptídeo β -amiloide ($A\beta$), resultante da clivagem

anormal da proteína precursora amiloide (APP) pelas enzimas β -secretase e γ -secretase.

A isoforma A β 42, em especial, apresenta alta propensão à agregação, formando oligômeros neurotóxicos e placas senis. Essas estruturas induzem processos inflamatórios e oxidativos, levando à disfunção sináptica e à morte celular (SCHELTENS *et al.*, 2021).

Em paralelo, observa-se a hiperfosforilação da proteína Tau, normalmente responsável pela estabilização dos microtúbulos neuronais. Na DA, a Tau sofre modificação patológica e se acumula no interior dos neurônios, formando emaranhados neurofibrilares. Esses agregados comprometem o transporte axonal e culminam em apoptose neuronal.

Evidências recentes indicam que a progressão da patologia Tau está fortemente associada ao declínio cognitivo (SCHELTENS *et al.*, 2021).

Outro componente central é a neuroinflamação crônica, mediada por micróglia e astrócitos ativados em resposta aos depósitos de A β e Tau.

Essas células liberam citocinas inflamatórias, como IL-1 β , IL-6 e TNF- α , amplificando o dano neuronal. Adicionalmente, há disfunção mitocondrial e estresse oxidativo, com acúmulo de espécies reativas de oxigênio (EROs), que intensificam a neurodegeneração (AMELIMO-JARAD, 2024).

A redução da neurotransmissão colinérgica também é marcante, decorrente da perda de neurônios do prosencéfalo basal, levando à diminuição dos níveis de acetilcolina neurotransmissor essencial para memória e aprendizado.

Além disso, alterações nos sistemas glutamatérgico e GABAérgico agravam o comprometimento sináptico (KELLINY, ZHOU & BOBROVSKAYA, 2025).

Do ponto de vista genético, destaca-se o alelo ϵ 4 do gene ApoE como o principal fator

de risco da forma esporádica da doença. Nas formas familiares, mutações nos genes APP, PSEN1 e PSEN2 conferem alto risco e início precoce da DA.

Mais de 40 loci genéticos associados à doença já foram identificados, com envolvimento em processos como metabolismo de A β , resposta imune e endocitose (SCHELTENS *et al.*, 2021).

Portanto, a DA é resultado de múltiplos processos interligados que incluem deposição proteica anormal, inflamação, estresse oxidativo, perda sináptica e alterações neuroquímicas, levando à atrofia cerebral progressiva, sobretudo do hipocampo e córtex associativo, com impacto funcional e cognitivo significativo (KELLINY, ZHOU & BOBROVSKAYA, 2025).

Classificação e Tipos de Biomarcadores no Alzheimer

A utilização de biomarcadores na Doença de Alzheimer (DA) desempenha um papel fundamental na detecção precoce, no diagnóstico diferencial e no prognóstico da doença.

A classificação mais amplamente adotada é o modelo AT(N), proposto pelo National Institute on Aging e pela *Alzheimer's Association* (NIA-AA), que organiza os biomarcadores em três categorias principais: A (amiloide), T (tau) e N (neurodegeneração) (STUDART-NETO *et al.*, 2024).

O grupo A (amiloide) refere-se à presença de depósitos de β -amiloide, principal componente das placas senis. Enquadram-se nessa categoria a redução da concentração de A β 42 no líquido, a razão A β 42/A β 40 — que apresenta maior acurácia diagnóstica do que o A β 42 isolado — e a positividade no exame de PET com traços específicos para amiloide (STUDART-NETO *et al.*, 2024).

O grupo T (tau) abrange a identificação de agregados de proteína tau hiperfosforilada. Os principais biomarcadores são os níveis de p-

tau181, p-tau217 e p-tau231, mensurados no líquido ou no plasma, além do PET-tau.

Esses biomarcadores passaram a ser classificados em duas categorias: T1 (solúveis), que se alteram precocemente e são considerados “core 1”; e T2 (insolúveis), que se modificam em fases mais avançadas da doença, sendo denominados “core 2” (STUDART-NETO *et al.*, 2024).

A categoria N (neurodegeneração) representa lesões neuronais e disfunções sinápticas. Incluem-se nesse grupo a atrofia hipocampal observada por ressonância magnética, o hipometabolismo cerebral em FDG-PET e a elevação do neurofilamento de cadeia leve (NfL) no líquido ou no plasma.

Esses marcadores são considerados inespecíficos, pois também podem estar presentes em outras doenças neurodegenerativas (STUDART-NETO *et al.*, 2024).

A atualização de 2024 das diretrizes da *Alzheimer’s Association* propôs uma nova categorização funcional dos biomarcadores, subdividindo-os em três grandes grupos (STUDART-NETO *et al.*, 2024): biomarcadores específicos (core): A β e p-tau; biomarcadores não específicos: NfL, GFAP e indicadores de inflamação astrocitária; biomarcadores de comorbidades associadas: como a alfa-sinucleína (α SynSAA) e lesões vasculares.

Dentre os biomarcadores plasmáticos, destaca-se a p-tau217, que tem demonstrado elevada sensibilidade e especificidade diagnóstica, além de forte correlação com achados de PET para amiloide e tau.

Apesar do avanço tecnológico de plataformas de alta sensibilidade, como a SIMOA™ e a espectrometria de massa, a aplicabilidade clínica desses exames ainda é limitada, em razão da ausência de padronização metodológica e de validação populacional (STUDART-NETO *et al.*, 2024).

A incorporação de biomarcadores ao diagnóstico da Doença de Alzheimer marca uma mudança de paradigma, permitindo uma abordagem centrada na fisiopatologia da doença, em vez de se restringir apenas à manifestação clínica. A classificação pelo modelo AT(N), ampliada pelas diretrizes de 2024, oferece um arcabouço robusto para diagnóstico, estadiamento e prognóstico da DA.

Entretanto, seu uso clínico deve ser guiado por critérios bem definidos, sempre precedido de avaliação clínica detalhada e adaptado à realidade de acesso e infraestrutura dos serviços de saúde no Brasil (STUDART-NETO *et al.*, 2024).

Avanços Tecnológicos na Detecção de Biomarcadores

A senilização populacional é uma realidade a nível global, tendo em vista a melhora da qualidade de vida e os avanços tecnológicos. Em meados de 2031, estima-se que a população brasileira de idosos ultrapassará a de crianças. Deste modo, se tornam pertinentes às questões, sobretudo salutar, envolvendo essa faixa etária (MREJEN *et al.*, 2023).

Um dos escopos relacionados à saúde que necessita de um olhar atento é a Doença de Alzheimer (DA), por se tratar de uma condição neurodegenerativa progressiva, responsável por incapacidade funcional e cognitiva e por comprometer parcela significativa das verbas assistenciais destinadas à saúde.

Nesse âmbito, diversas pesquisas têm sido desenvolvidas com objetivo de estabelecer métodos confiáveis de rastreamento, diagnóstico precoce e intervenções individualizadas (LUVIZON, 2025).

Atualmente, o diagnóstico da DA é essencialmente clínico - fundamentado na avaliação dos domínios cognitivos afetados. No entanto, biomarcadores e exames de neuroimagem podem ser úteis na investigação precoce ou para

afastar diagnósticos diferenciais (SCHILLING *et al.*, 2022).

Esses métodos, porém, apresentam limitações evidentes, visto que a pesquisa dos biomarcadores atuais deve ser realizada a partir da análise do líquido cefalorraquidiano, em laboratórios especializados e pouco disponíveis.

Ademais, os métodos de imagem possuem limitação quanto ao número de equipamentos apropriados e alto custo para a realização dos exames (KHAN, BARVE & KUMAR, 2020).

Assim, diante das atuais limitações investigativas complementares, evidencia-se a necessidade de ampliar o acesso aos exames, torná-los menos invasivos ou investir em novas ferramentas que possam contribuir com o diagnóstico precoce e melhores desfechos na DA.

Nesse sentido, alguns biomarcadores não invasivos têm sido estudados pelo potencial em evidenciar parâmetros específicos da DA, mesmo em estágios iniciais, incluindo o eletroencefalograma (EEG), a análise de alterações na microvasculatura da retina e mensuração da temperatura emocional em conjunto com a avaliação da voz e da fala (KHAN, BARVE & KUMAR, 2020; GUNES *et al.*, 2023).

O EEG pode ser útil visto que indivíduos com Alzheimer apresentam uma desaceleração geral na atividade elétrica no cérebro, apresentando um desvio distinto em relação a idosos hígidos.

Para mais, a análise da retina com tomografia de coerência óptica (OCT) e angiotomografia de coerência óptica (OCTA) pode ser promissora, em virtude de estudo recente que evidenciou danos na microvasculatura e microestrutura da retina em pacientes com DA, ainda em estágios pré-clínicos.

Ainda, a mensuração da temperatura emocional em conjunto com a avaliação da voz e da fala parece relevante na investigação inicial no

Alzheimer, posto que alterações pontuais podem estar presentes desde os primeiros estágios da doença (KHAN, BARVE & KUMAR, 2020; GUNES *et al.*, 2023).

Além das ferramentas supracitadas, Khan *et al.*, (2020) elenca diversas outras estratégias promissoras para a detecção precoce da DA, entre elas - proteínas do LCR; biomarcadores no sangue e na urina; biomarcadores lipídicos da DA presentes no sangue; marcadores genéticos; fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF); proteínas do rim/cérebro; imagem cerebral e marcadores de comprometimento cognitivo leve.

Por fim, um avanço que não pode ser desconsiderado é a utilização de inteligência artificial (IA) e o machine learning (ML). No entanto, estudos com estas ferramentas ainda estão em fases iniciais, visto que para essas plataformas atingirem um desempenho satisfatório, há necessidade de um banco de dados em larga escala.

Para prosseguir com os avanços tecnológicos, uma plataforma de dados chamada “*Alzheimer's Disease Data Initiative*” foi desenvolvida com objetivo de armazenar dados relacionados à DA e demais doenças neurodegenerativas (GUNES *et al.*, 2023)

Relação entre Biomarcadores e Estágios Clínicos da Doença

Conforme descrição prévia, a Doença de Alzheimer (DA) consiste em uma síndrome demencial neurodegenerativa e progressiva, que necessita de investigação e intervenções precoces.

No que tange ao diagnóstico em fases sub-clínicas, há notável dedicação em pesquisar e oferecer à população métodos de identificação de biomarcadores específicos para a DA, por apresentarem alterações décadas antes do surgimento dos sintomas.

A descoberta precoce confere a oportunidade de atenuar o progresso da doença ao viabilizar cuidados e farmacoterapias antecipadas e individualizadas (PRINS *et al.*, 2022).

Atualmente, recomenda-se utilizar biomarcadores apenas no âmbito da atenção secundária - pesquisa de diagnósticos diferenciais de doenças neurodegenerativas não amiloides, investigação de demências precoces, em casos de hidrocefalia comunicante ou qualquer suspeita de doença inflamatória, infecciosa ou priônica do sistema nervoso central (SNC).

Posto que a Doença de Alzheimer possui apresentação clínica tardia, ainda que o uso dos biomarcadores seja útil para o diagnóstico, ele ocorre, em sua maioria, em estágios mais avançados da doença, restringindo o espectro de possíveis condutas (SCHILLING *et al.* 2022);

O estudo realizado por Morinaga *et al.* (2010), avaliou a sensibilidade relativa de diversos exames utilizados para o diagnóstico da Doença de Alzheimer, conforme os estágios estabelecidos pelo *Clinical Dementia Rating* (CDR).

Os exames avaliados incluíram a Ressonância Magnética (RM), a Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único do Fluxo Sanguíneo Cerebral (CBF-SPECT), a Tomografia por Emissão de Pósitrons com Fluorodesoxiglicose (FDG-PET) e os biomarcadores do líquido cefalorraquidiano (LCR), empregados nos estágios 0,5, 1 e 2 do CDR.

Os resultados obtidos pelos autores elucidaram que os biomarcadores do LCR possuem alta sensibilidade relativa em todos os estágios, com especial contribuição diagnóstica no estágio inicial. No estágio seguinte, o exame com maior sensibilidade relativa foi o FDG-PET e no estágio 2 todas as ferramentas apresentaram alta sensibilidade relativa.

Schilling *et al.*, (2022) trata sobre o diagnóstico da DA assistido por biomarcadores. O

estudo enfatiza que a razão entre os peptídeos A β 1-42 e A β 1-40 é mais consistente em prever a carga amiloide aferida por PET quando comparada à dosagem isolada de A β 1-42.

Ainda, refere que a proteína T-tau sinaliza um processo neurodegenerativo em curso, podendo auxiliar no estadiamento da doença. Ademais, o estudo aborda quanto a possibilidade de detecção do processo degenerativo cerebral, envolvido na fisiopatologia do Alzheimer, em exames de neuroimagem, como FDG-PET, por evidenciar hipometabolismo nos córtices cingulado posterior, pré-cuneo, temporo-parietal e temporal medial cerebral.

À luz do conhecimento exposto, a importância do estadiamento da DA é indiscutível, uma vez que cada estágio representa degraus no processo neurodegenerativo e resulta em particularidades clínicas, demandas assistenciais específicas e benefícios inerentes ao tratamento individualizado, a fim de melhorar a qualidade de vida e retardar a progressão da doença (PRESS & BUSS, 2025).

Desafios e Limitações na Aplicação Clínica dos Biomarcadores

A promissora área dos biomarcadores tem revolucionado a medicina diagnóstica e prognóstica, oferecendo novas perspectivas para a detecção precoce de doenças, monitoramento de tratamentos e personalização da terapia.

No entanto, apesar do entusiasmo gerado por seu potencial, a aplicação clínica dos biomarcadores não é isenta de desafios e limitações significativas que precisam ser cuidadosamente consideradas.

Um dos principais obstáculos reside na sensibilidade e especificidade insuficientes de muitos biomarcadores.

Diversos estudos têm demonstrado que, embora um biomarcador possa apresentar resultados promissores em fases iniciais de pesquisa,

sua acurácia diminui consideravelmente quando aplicado a uma população heterogênea.

Por exemplo, a pesquisa de Ribeiro *et al.* (2022) sobre biomarcadores cardíacos destacou que, mesmo com avanços na detecção de peptídeos natriuréticos, a sobreposição de valores em diferentes condições clínicas pode levar a falsos positivos ou negativos, dificultando a interpretação diagnóstica precisa.

Isso ocorre porque a presença de um biomarcador pode não ser exclusiva de uma única condição patológica, ou sua concentração pode variar amplamente entre indivíduos com a mesma doença devido a fatores como idade, comorbidades e uso de medicamentos (SILVA & OLIVEIRA, 2023).

Outra limitação crítica é a variabilidade biológica e analítica. A concentração de muitos biomarcadores pode ser influenciada por uma série de fatores não patológicos, incluindo ritmo circadiano, dieta, exercício físico e estresse, impactando no diagnóstico precoce de DA por biomarcadores.

A pesquisa de Costa e Pereira (2021) sobre biomarcadores inflamatórios exemplificou como as variações diurnas na interleucina-6 (IL-6) podem confundir a interpretação de seus níveis em pacientes com condições crônicas. Além disso, a padronização dos métodos de coleta, processamento e análise das amostras continua sendo um desafio.

Diferenças nos kits de reagentes, plataformas tecnológicas e procedimentos laboratoriais entre distintas instituições podem resultar em grande variabilidade nos resultados, dificultando a comparabilidade e a generalização dos dados (SANTOS & MARTINS, 2024).

Essa falta de padronização é um fator que, segundo Souza e Lima (2023), retarda a incorporação de novos biomarcadores na rotina clínica, uma vez que a reprodutibilidade dos testes é fundamental para a confiança nos resultados.

Nesse sentido, a complexidade da interpretação dos resultados também representa um desafio considerável. Raramente um único biomarcador é suficiente para um diagnóstico ou prognóstico conclusivo.

A maioria das doenças é multifatorial, e a alteração de um único biomarcador pode não refletir a totalidade do processo patológico. Em muitos casos, é necessária a avaliação de painéis de biomarcadores ou a integração com dados clínicos, de imagem e genéticos para se obter uma compreensão completa da condição do paciente.

O trabalho de Almeida & Ferreira (2022) sobre o diagnóstico de câncer demonstrou a importância da combinação de múltiplos biomarcadores tumorais com biópsias e exames de imagem para aumentar a precisão diagnóstica e evitar intervenções desnecessárias.

A falta de algoritmos claros e validados para a integração desses múltiplos dados dificulta a tomada de decisões clínicas baseadas em biomarcadores, tornando-os, em certas situações, mais um dado complementar do que uma ferramenta diagnóstica primária (FERNANDES & GOMES, 2023).

Por fim, a viabilidade econômica e o acesso aos testes de biomarcadores são fatores que limitam sua ampla aplicação. Muitos biomarcadores promissores são caros para serem rotineiramente incorporados aos sistemas de saúde, especialmente em países em desenvolvimento.

Os custos associados à pesquisa e desenvolvimento, validação e produção em larga escala elevam o preço final dos testes, tornando-os inacessíveis para uma grande parcela da população.

Além disso, a infraestrutura laboratorial necessária para a realização de alguns testes de alta complexidade pode não estar disponível em todas as regiões, criando disparidades no acesso à medicina personalizada.

Conforme apontado por Oliveira e Costa (2024), a democratização do acesso aos biomarcadores requer não apenas a redução dos custos, mas também investimentos significativos em infraestrutura e capacitação profissional, um desafio que exige a colaboração entre governos, indústria e academia.

Perspectivas Futuras no Diagnóstico Precoce do Alzheimer

As perspectivas futuras no diagnóstico precoce da doença de Alzheimer concentram-se na integração de biomarcadores acessíveis, técnicas multimodais e inteligência artificial para identificar alterações patológicas muitos anos antes do início dos sintomas clínicos.

O desenvolvimento de biomarcadores sanguíneos, como isoformas de amiloide- β , tau fosforilada (p-tau181, p-tau217), neurofilamento leve (NfL) e GFAP, tem mostrado acurácia diagnóstica elevada, aproximando-se de áreas sob a curva (AUC) de até 0,90, especialmente quando combinados com fatores genéticos (APOE ϵ 4), avaliações cognitivas breves e neuroimagem, potencializando a detecção de Alzheimer pré-clínico (SANTOS & MARTINS, 2024).

Além dos biomarcadores tradicionais, há avanços em marcadores não invasivos detectados em saliva, urina e retina, bem como o uso de microRNAs e marcadores lipídicos, que refletem processos como neuroinflamação e disfunção sináptica.

Essas abordagens ampliam o potencial para triagem populacional e monitoramento longitudinal, especialmente quando integradas a técnicas de neuroimagem avançada (PET, MRI) e métodos de análise computacional, como *machine learning*, que aumentam a precisão diagnóstica e permitem estratificação por estágio da doença (MARTÍNEZ-DUBARBIER *et al.*, 2025).

A padronização dos protocolos pré-analíticos, a validação em populações diversas e a incorporação de plataformas de alta sensibilidade, como espectrometria de massas e biossensores baseados em nanomateriais, são considerados passos essenciais para a implementação clínica rotineira dessas ferramentas.

O objetivo é viabilizar o rastreamento precoce, intervenções personalizadas e melhor prognóstico, reduzindo o impacto socioeconômico da doença de Alzheimer (LEVENTHAL *et al.*, 2025).

Correlação entre Biomarcadores e Testes Cognitivos

A incorporação de biomarcadores no processo diagnóstico da Doença de Alzheimer tem promovido avanços significativos na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos associados ao declínio cognitivo progressivo.

Paralelamente, os testes neuropsicológicos mantêm relevância central na prática clínica, ao fornecerem medidas funcionais sensíveis às alterações estruturais e bioquímicas que caracterizam o processo neurodegenerativo.

Nesse contexto, a articulação entre dados biológicos e parâmetros cognitivos tem permitido não apenas antecipar o diagnóstico da doença, mas também estratificar sua progressão, delimitar estágios clínicos e orientar intervenções terapêuticas de forma mais precisa.

Entre os biomarcadores mais amplamente validados, destacam-se a redução da concentração do peptídeo β -amiloide (A β 42) e o aumento da tau total (t-tau) e da tau fosforilada (p-tau) no líquido, padrão amplamente associado à fisiopatologia da doença.

Além desses, o desenvolvimento e validação de marcadores plasmáticos, como pTau181 e pTau217, têm demonstrado elevada acurácia diagnóstica mesmo em estágios pré-sintomáticos, além de apresentarem associação robusta

com positividade em exames de PET para amiloide e com taxas aceleradas de declínio cognitivo (PALMQVIST *et al.*, 2021; COOMANS *et al.*, 2023; QUISPALAYA *et al.*, 2024).

De forma complementar, a *neurofilament light chain* (NFL), mensurada tanto em líquido quanto em plasma, tem se consolidado como indicador de dano axonal e neurodegeneração, correlacionando-se diretamente com pior desempenho cognitivo em populações com e sem manifestações clínicas (HEMMINGHYTH *et al.*, 2024).

No campo dos biomarcadores sinápticos e inflamatórios, evidências demonstram que proteínas como SNAP-25, VAMP-2 e neurogranin expressam alterações sinápticas precoces, associando-se a déficits em memória operacional e funções executivas, sobretudo em fases iniciais do comprometimento cognitivo (DAS *et al.*, 2024; GONZÁLEZ *et al.*, 2025).

Concomitantemente, a identificação de mediadores inflamatórios e marcadores de ativação microglial, incluindo proteínas derivadas da atividade da microglia, estabelece relações significativas com lesões de substância branca e desempenho inferior em testes cognitivos em indivíduos ainda não diagnosticados com demência (WANG *et al.*, 2022).

Em paralelo aos avanços biomoleculares, os instrumentos neuropsicológicos permanecem como ferramentas indispensáveis para a mensuração da função cognitiva. Avaliações amplamente utilizadas, como o *Mini-Mental State Examination* (MMSE) e o *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), embora apresentem limitações em sensibilidade para domínios específicos, demonstram correlações consistentes com marcadores bioquímicos, em especial nos estágios iniciais da doença.

A aplicação do TMA-93, voltada à avaliação da memória visual associativa, tem sido va-

liada por meio de sua relação com biomarcadores de líquido e achados de neuroimagem estrutural (ARRIOLA-INFANTE *et al.*, 2025).

Além disso, testes com interface digital, como o *Digital Clock Drawing Test*, apresentam associação significativa com a deposição de amiloide e tau observada em exames de PET, contribuindo para uma caracterização funcional mais refinada.

O desenvolvimento de metodologias remotas de avaliação cognitiva tem ampliado a sensibilidade para a detecção precoce de alterações cognitivas, mesmo em contextos de difícil acesso à avaliação presencial. Entre essas inovações, destacam-se ferramentas baseadas em plataformas digitais, aplicativos móveis e análise automatizada da linguagem falada.

A mensuração de características vocais, como prosódia, fluência e articulação, tem evidenciado capacidade preditiva para alterações cognitivas incipientes, com correlações estabelecidas com biomarcadores estruturais e moleculares (GREGORY *et al.*, 2024).

Adicionalmente, testes cognitivos realizados em ambiente domiciliar, por meio de dispositivos conectados, demonstram adequada acurácia na estratificação de risco cognitivo, o que potencializa sua aplicabilidade clínica e populacional (LEE *et al.*, 2024).

As associações entre parâmetros biomoleculares e medidas cognitivas têm sido sustentadas por estudos transversais e, especialmente, por coortes longitudinais com acompanhamento extensivo.

Dados do *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI) indicam que níveis elevados de pTau e NFL precedem a deterioração em tarefas de memória episódica, velocidade de processamento e controle executivo, mesmo em indivíduos assintomáticos ou com queixas cognitivas subjetivas (LIU *et al.*, 2025).

De forma específica, o perfil CSF A–/T+ — caracterizado por positividade isolada para tau no líquido — vem sendo consistentemente associado a desempenho cognitivo inferior, mesmo na ausência de acúmulo amiloide (ERICKSON *et al.*, 2023).

Adicionalmente, modelos preditivos baseados em aprendizado de máquina têm integrado dados cognitivos e biomarcadores plasmáticos, promovendo incremento na acurácia da predição de progressão do comprometimento cognitivo leve (MCI) para demência.

Análises desenvolvidas a partir de bases de dados como ADNI demonstram que a modelagem algorítmica multivariada proporciona discriminação clínica superior quando comparada a modelos baseados exclusivamente em parâmetros clínicos tradicionais (CHANG, LIN & LANE, 2021; BURKHART *et al.*, 2024).

Considerando-se a convergência observada entre alterações moleculares e declínio funcional cognitivo, a correlação entre biomarcadores e testes neuropsicológicos consolida-se como estratégia essencial para o aprimoramento do diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer. Essa integração representa um avanço metodológico com potencial para redefinir critérios diagnósticos, orientar intervenções individualizadas e aprimorar o rastreamento populacional em contextos clínicos e de pesquisa.

Impacto do Diagnóstico Precoce na Qualidade de Vida e Prognóstico

A Doença de Alzheimer (DA) é um tipo de demência neurodegenerativa caracterizada pela perda progressiva da função mental. Essas alterações cognitivas, comportamentais e funcionais são mais prevalentes em idosos e impactam de forma significativa não apenas o paciente, mas também seus familiares e cuidadores.

Em um cenário de envelhecimento populacional global e de impacto socioeconômico associado à DA, o diagnóstico precoce configura-

se como uma ferramenta essencial para modificação do curso clínico da doença e preservação da qualidade de vida dos acometidos (DONIN *et al.*, 2024).

Nos últimos anos, os avanços nas pesquisas envolvendo biomarcadores têm revolucionado a abordagem diagnóstica da Doença de Alzheimer.

Atualmente, sabe-se que as alterações neuropatológicas típicas da DA — tais como a deposição de placas de beta-amiloide e a formação de emaranhados neurofibrilares de proteína tau — iniciam-se décadas antes do surgimento dos sintomas clínicos evidentes.

Tais descobertas propiciaram o desenvolvimento de novos critérios diagnósticos que permitem a detecção precoce da patologia, inclusive em fases pré-clínicas, nas quais ainda não se observam prejuízos funcionais detectáveis (DE BRITO *et al.*, 2025).

Para isso, técnicas de neuroimagem, como a tomografia por emissão de pósitrons (PET) com marcadores específicos para amiloide ou TAU e exames de líquido (líquido cefalorraquidiano-LCR) para quantificação de proteínas amiloide-beta, tau total e tau fosforilada, tornaram-se ferramentas valiosas para a identificação precoce do Alzheimer.

Mais recentemente, surgiram também os biomarcadores plasmáticos, que têm mostrado grande potencial para rastreamento em larga escala, dada sua menor invasividade e maior acessibilidade.

Dessa forma, a incorporação desses novos avanços na prática clínica frente ao Alzheimer permite o reconhecimento de casos em estágios iniciais, favorecendo intervenções terapêuticas mais eficazes e individualizadas, contribuindo para a melhoria do prognóstico e para impactos positivos na qualidade de vida dos pacientes (IORI *et al.*, 2025; DE BRITO *et al.*, 2025).

A detecção precoce da Doença de Alzheimer por meio de biomarcadores tem proporcionado ganhos clínicos substanciais. Dentre os principais benefícios, destacam-se a possibilidade da introdução antecipada de terapias modificadoras da doença, como os anticorpos monoclonais anti-amiloide (exemplo: lecanemabe e donanemabe), os quais demonstram maior eficácia quando empregados em fases iniciais.

Além disso, também favorece a implementação de intervenções multidimensionais abrangendo programas de reabilitação cognitiva, orientação nutricional, prática de atividade física e manejo de comorbidades, elementos que contribuem para a manutenção da qualidade de vida (KWON *et al.*, 2024).

Dessa forma, o diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer, sobretudo mediante a utilização de biomarcadores, representa uma mudança de paradigma no manejo clínico da doença.

Tal abordagem oferece ao paciente uma oportunidade para intervenções capazes de modificar o curso natural da patologia, preservar a qualidade de vida e possibilitar um planejamento do cuidado futuro mais humanizado, culminando em um prognóstico final significativamente melhor

CONCLUSÃO

A Doença de Alzheimer é uma condição neurológica progressiva e multifatorial, cujo impacto ultrapassa os limites da saúde individual, refletindo-se de forma expressiva no contexto social, familiar e nos sistemas de saúde pública.

O avanço acelerado do envelhecimento populacional torna ainda mais urgente o aprimoramento das estratégias de diagnóstico precoce e intervenção, a fim de mitigar os efeitos devas-

tadores da demência sobre a autonomia, a funcionalidade e a qualidade de vida dos indivíduos acometidos.

Ao longo deste trabalho, foi possível observar que os avanços científicos nas áreas de neurociência, biologia molecular e tecnologia diagnóstica vêm revolucionando a forma como compreendemos e enfrentamos a DA.

Os biomarcadores, especialmente os plasmáticos, surgem como ferramentas centrais na detecção precoce da doença, permitindo identificar alterações patológicas muitos anos antes da manifestação dos sintomas clínicos.

A incorporação do modelo AT(N), a validação de marcadores como o p-tau217, o neurofiliamento de cadeia leve (NfL), e a utilização de plataformas de alta sensibilidade, como a espectrometria de massas, abrem novas possibilidades para o rastreamento populacional em larga escala, com maior acurácia, menor invasividade e potencial custo reduzido.

Paralelamente, a integração entre biomarcadores e testes neuropsicológicos tem se mostrado essencial para a estratificação dos estágios da doença, acompanhamento da progressão clínica e definição de estratégias terapêuticas personalizadas. Instrumentos como o MMSE, MoCA e testes digitais têm ampliado a capacidade de mensuração funcional do declínio cognitivo e se correlacionam com marcadores bioquímicos de forma cada vez mais robusta, sobretudo em estágios iniciais.

Entretanto, apesar dos avanços, persistem desafios relevantes que limitam a ampla aplicação clínica desses recursos.

A variabilidade biológica e analítica, a ausência de padronização metodológica entre diferentes centros, as dificuldades de acesso a tecnologias de ponta e os altos custos de exames sofisticados são barreiras que ainda precisam ser superadas.

Além disso, a interpretação dos resultados biomoleculares exige formação especializada e integração com dados clínicos, genéticos e de imagem, demandando uma abordagem interdisciplinar e centrada no paciente.

As perspectivas futuras apontam para uma medicina de precisão, baseada em múltiplas fontes de dados (ômicas, clínicos e digitais), com uso crescente de inteligência artificial para análise preditiva e tomada de decisão.

A detecção de marcadores não invasivos na saliva, retina, voz e temperatura emocional, bem como intervenções metabólicas como a restrição alimentar controlada, representam novos caminhos terapêuticos e diagnósticos que buscam atuar ainda na fase pré-clínica da DA, com o objetivo de retardar ou impedir a sua progressão.

Em síntese, o diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer, mediado por biomarcadores e novas tecnologias, representa uma mudança de paradigma no enfrentamento das demências.

Ele possibilita não apenas a implementação precoce de intervenções farmacológicas e não farmacológicas, mas também oferece aos pacientes e suas famílias a oportunidade de planejamento antecipado dos cuidados, melhor manejo de sintomas e maior preservação da dignidade e qualidade de vida.

O desafio que se impõe à ciência, aos profissionais de saúde e aos gestores públicos é transformar esse conhecimento em prática acessível e equitativa, garantindo que os avanços não fiquem restritos aos grandes centros ou a populações específicas, mas que se tornem parte efetiva da realidade assistencial contemporânea.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARRIOLA-INFANTE, J. E. TMA-93 (binding by images): cutoffs optimization based on Alzheimer's disease biomarkers. *Journal of Alzheimer's Disease*, [S. l.], v. 105, n. 1, p. 65–76, 2025. <https://doi.org/10.1177/13872877251325759>.
- BATEMAN, R. J. Safety and efficacy of long-term gantenerumab treatment in dominantly inherited Alzheimer's disease: an open-label extension of the phase 2/3 multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled platform DIAN-TU trial. *The Lancet Neurology*, [S. l.], v. 24, n. 4, p. 316–330, abr. 2025. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00039-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00039-7).
- BHATIA, V. *et al.* Advances in biomarker discovery and diagnostics for Alzheimer's disease. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, v. 46, n. 6, p. 2419–2436, 2025. <https://doi.org/10.1007/s10072-025-08023-y>.
- BURKHART, M. C. Unsupervised multimodal modeling of cognitive and brain health trajectories for early dementia prediction. *Scientific Reports*, [S. l.], v. 14, n. 1, p. 10755, 2024. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-60914-w>.
- CHANG, C. H.; LIN, C. H.; LANE, H. Y. Machine learning and novel biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, [S. l.], v. 22, n. 5, p. 2761, 2021. <https://doi.org/10.3390/ijms22052761>.
- COOMANS, E. M. A head-to-head comparison between plasma pTau181 and Tau PET along the Alzheimer's disease continuum. *Journal of Nuclear Medicine*, [S. l.], v. 64, n. 3, p. 437–443, 2023. <https://doi.org/10.2967/jnumed.122.264279>.
- DAS, S. The use of synaptic biomarkers in cerebrospinal fluid to differentiate behavioral variant of frontotemporal dementia from primary psychiatric disorders and Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, [S. l.], v. 16, n. 1, p. 34, 2024. <https://doi.org/10.1186/s13195-024-01409-8>.
- DE BRITO COLAÇO, J. A. M. Biomarcadores plasmáticos na detecção precoce da doença de Alzheimer: uma revisão sistemática. *Cognitus Interdisciplinary Journal*, v. 2, n. 2, p. 386–403, 2025.
- DONIN BERTICELLI, I.; FILTER, B. Diagnóstico precoce na doença de Alzheimer: entraves e impacto na vida e saúde do idoso. *Revista Brasileira de Ciências do Envelhecimento Humano*, v. 21, 2024.
- GARCÍA, L. Inhibition of soluble epoxide hydrolase improves Alzheimer's disease pathology and cognition in animal models. *Neurobiology of Aging*, v. 126, p. 73–86, 2025. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2025.03.008>.
- GONZÁLEZ, A. C. Evaluation of cerebrospinal fluid levels of VAMP-2 and SNAP-25 in a dementia with Lewy bodies clinical cohort stratified by Alzheimer's pathophysiological biomarkers. *Alzheimer's Research & Therapy*, [S. l.], v. 17, n. 1, p. 51, 2025. <https://doi.org/10.1186/s13195-025-01685-y>.
- GUNES, S. *et al.* Biomarkers for Alzheimer's disease in the current state: a narrative review. *International Journal of Molecular Sciences*, [S. l.], v. 23, n. 9, p. 4962, 2022. <https://doi.org/10.3390/ijms23094962>.
- HEMMINGHYTH, M. S. Cerebrospinal fluid neurofilament light chain mediates age-associated lower learning and memory in healthy adults. *Neurobiology of Aging*, [S. l.], v. 135, p. 39–47, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2023.12.005>.
- IORI, V. C. S. S. O papel dos biomarcadores no diagnóstico precoce de Alzheimer e o impacto de métodos não invasivos. *Journal of Medical and Biosciences Research*, v. 2, n. 2, p. 494–500, 2025.
- KHAN, S.; BARVE, K. H.; KUMAR, M. S. Recent advancements in pathogenesis, diagnostics and treatment of Alzheimer's disease. *Current Neuropharmacology*, [S. l.], v. 18, n. 11, p. 1106–1125, 2020. <https://doi.org/10.2174/1570159X18666200528142429>.
- KWON, H. S.; YU, H. J.; KOH, S. H. Revolutionizing Alzheimer's diagnosis and management: the dawn of biomarker-based precision medicine. *Dementia and Neurocognitive Disorders*, v. 23, n. 4, p. 188–201, out. 2024. <https://doi.org/10.12779/dnd.2024.23.4.188>.

LEE, K. W. Feasibility and usefulness of cognitive monitoring using a new home-based cognitive test in mild cognitive impairment: a prospective single arm study. *BMC Geriatrics*, [S. l.], v. 24, n. 1, p. 241, 2024. <https://doi.org/10.1186/s12877-024-04850-4>.

LEVENTHAL, M. J. An integrative systems-biology approach defines mechanisms of Alzheimer's disease neurodegeneration. *Nature Communications*, v. 16, n. 1, art. 4441, p. 1–16, 20 maio 2025. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-59654-w>.

LIPTON, S. A. Carnosic acid prodrug mitigates Alzheimer's pathology through redox-activated targeting of inflammatory microenvironments. *Redox Biology*, v. 65, art. 102787, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.102787>.

LIU, S. Predicting amyloid beta accumulation in cognitively unimpaired older adults: cognitive assessments provide no additional utility beyond demographic and genetic factors. *Alzheimer's & Dementia*, [S. l.], v. 21, n. 3, p. e70036, 2025. <https://doi.org/10.1002/alz.70036>.

MARTÍNEZ-DUBARBIER, F. Diagnostic performance of plasma p-tau217 in a memory clinic cohort using the Lumipulse automated platform. *ResearchGate*, 2025. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/390238744>. Acesso em: 20 jun. 2025.

MORINAGA, A. *et al.* A comparison of the diagnostic sensitivity of MRI, CBF-SPECT, FDG-PET and cerebrospinal fluid biomarkers for detecting Alzheimer's disease in a memory clinic. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, Basel, v. 30, n. 4, p. 285–292, 1 out. 2010. <https://doi.org/10.1159/000320265>.

PALMQVIST, S. Prediction of future Alzheimer's disease dementia using plasma phospho-tau combined with other accessible measures. *Nature Medicine*, [S. l.], v. 27, n. 6, p. 1034–1042, 2021. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01348-z>.

PRESS, D.; BUSS, S. S. Treatment of Alzheimer disease. In: *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate, c2025. Literature review current through: May 2025. Topic last updated: Jan 14, 2025. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-alzheimer-disease>. Acesso em: 20 jun. 2025.

PRINS, S.; DE KAM, M. L.; TEUNISSEN, C. E. Inflammatory plasma biomarkers in subjects with preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, [S. l.], v. 14, n. 106, 2022. <https://doi.org/10.1186/s13195-022-01051-2>.

QUISPIALAYA, K. M. Plasma phosphorylated tau181 outperforms [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the identification of early Alzheimer disease. *European Journal of Neurology*, [S. l.], v. 31, n. 12, p. e16255, 2024. <https://doi.org/10.1111/ene.16255>.

SCHELTS, P. Alzheimer's disease. *The Lancet*, v. 397, n. 10284, p. 1577–1590, 2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32205-4).

SCHILLING, L. P. *et al.* Diagnóstico da doença de Alzheimer: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Dementia & Neuropsychologia*, São Paulo, v. 16, n. 3 Supl. 1, p. 21–35, set. 2022. <https://doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2022-S102EN>.

WANG, Q. Baseline microglial activation correlates with brain amyloidosis and longitudinal cognitive decline in Alzheimer disease. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*, [S. l.], v. 9, n. 3, p. e1152, 2022. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001152>.

WHITTAKER, K. Circadian modulation by time-restricted feeding rescues brain pathology and improves memory in mouse models of Alzheimer's disease. *Cell Metabolism*, v. 35, n. 8, p. 1491–1505, ago. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.07.012>.

Neurologia

DIAGNÓSTICOS, TRATAMENTOS E CIRURGIAS

Edição X

CAPÍTULO 03

DOI

10.59290/1115922540

ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS NA COVID-19: UMA REVISÃO DA LITERATURA

AMANDA CAMPOS PIVA¹
LUCAS DOS SANTOS MELO¹
VINÍCIUS ZUIN DE ABREU¹
JOÃO PEDRO MATOS UCHÔA²

¹Discente - Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

²Médico Orientador - Plantonista do Hospital Júlia Kubitschek, Belo Horizonte.

Palavras-chave: Covid-19; Alterações Neurológicas; Sistema Nervoso.

INTRODUÇÃO

A COVID-19, causada pelo SARS-CoV-2, foi inicialmente reconhecida por suas manifestações respiratórias (ELLUL *et al.*, 2020).

Contudo, a literatura científica revelou que o SARS-CoV-2 pode afetar amplamente o sistema nervoso, incluindo o sistema nervoso central (SNC), o sistema nervoso periférico (SNP) e o sistema muscular (SACHDEV *et al.*, 2020).

Aproximadamente um terço dos pacientes hospitalizados com COVID-19 apresentam manifestações neurológicas (DUNAI *et al.*, 2022).

Essas manifestações variam de sintomas sensoriais leves a complicações graves como encefalite e acidente vascular cerebral (AVC) (DUNAI *et al.*, 2022).

O principal objetivo deste capítulo é analisar, com base na literatura científica atual, as complicações neurológicas observadas em pacientes acometidos pela COVID-19 desde o início da pandemia.

A investigação buscou identificar os principais déficits neurológicos descritos, como encefalopatias, acidentes vasculares cerebrais, alterações sensoriais e distúrbios neuromusculares, entre outros, bem como compreender sua frequência, gravidade e fatores associados à sua ocorrência.

Além disso, pretendeu-se discutir os possíveis mecanismos fisiopatológicos que explicam essas manifestações, considerando tanto os efeitos diretos do SARS-CoV-2 sobre o sistema nervoso quanto os processos inflamatórios e imunomediados desencadeados pela infecção.

Ao reunir essas informações, o estudo visa contribuir para o reconhecimento precoce dessas complicações, subsidiar condutas clínicas mais adequadas e fomentar futuras investigações sobre os impactos neurológicos da COVID-19 a curto e longo prazo.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de janeiro de 2025 a junho de 2025, por meio de pesquisas sistematizadas nas bases de dados PubMed, Elsevier, Cochrane e UpToDate, com o objetivo de reunir e analisar criticamente as evidências disponíveis sobre as manifestações neurológicas associadas à infecção por COVID-19.

Foram utilizados como descritores os termos COVID-19, nervous system e neurological deficits, combinados de forma estratégica para abranger a maior quantidade possível de estudos relevantes.

Os critérios de inclusão adotados foram: artigos publicados nos últimos cinco anos, nos idiomas inglês, português ou espanhol, que estivessem disponíveis na íntegra e abordassem diretamente a interação entre o sistema nervoso e a infecção viral.

Foram excluídos os trabalhos que não atendiam a esses critérios ou que se afastavam do foco central da investigação, como estudos restritos a outras complicações sistêmicas da COVID-19.

A seleção final visou garantir uma amostra representativa e atualizada da produção científica recente, sendo os artigos selecionados submetidos a uma leitura minuciosa para extração e análise dos dados.

O presente capítulo, portanto, baseia-se em evidências consistentes e atualizadas, buscando oferecer ao leitor uma compreensão abrangente e fundamentada sobre os principais déficits neurológicos observados no contexto da pandemia, suas possíveis causas, mecanismos fisiopatológicos e implicações clínicas.

Manifestações neurológicas da Covid-19

As alterações neurológicas associadas à COVID-19 são variadas e podem surgir tanto na fase aguda quanto como sequelas a longo

prazo (ELLUL *et al.*, 2020; SACHDEV *et al.*, 2020).

Manifestações do sistema nervoso central

Sintomas gerais como cefaleia (13,1%) e tontura (16,8%) foram reportados em um estudo retrospectivo com 214 pacientes (SACHDEV *et al.*, 2020).

Alterações do estado de consciência são comuns em pacientes graves, com confusão (65%) e agitação (69%) observadas em pacientes em UTI após o desmame da sedação (SACHDEV *et al.*, 2020).

Encefalopatia foi notada em 13% dos pacientes em um estudo de vigilância no Reino Unido (SACHDEV *et al.*, 2020) e em 69% dos pacientes em UTI na França (ELLUL *et al.*, 2020).

Convulsões também foram documentadas em crianças com infecção por SARS-CoV-2 (ELLUL *et al.*, 2020).

Eventos cerebrovasculares são complicações significativas (ELLUL *et al.*, 2020). Acidentes vasculares cerebrais isquêmicos (AVC-i) foram relatados em 46% dos pacientes em um estudo de vigilância no Reino Unido (SACHDEV *et al.*, 2020).

A incidência de AVC-i em pacientes hospitalizados com COVID-19 varia de 2,3% a 2,5% em estudos na China, Itália e Holanda (ELLUL *et al.*, 2020).

Um estudo na Filadélfia identificou AVC-i em 2,4% e hemorragia intracerebral (HIC) em 0,9% dos pacientes (ELLUL *et al.*, 2020). A incidência de AVC-i foi maior em pacientes com COVID-19 grave (5,7%) em comparação com pacientes não graves (0,8%) (ROTHSTEIN *et al.*, 2020).

Muitos pacientes com AVC-i tinham fatores de risco vasculares pré-existent, como hipertensão (95%) e diabetes mellitus (60%) (ELLUL *et al.*, 2020).

O tempo mediano desde o início dos sintomas de COVID-19 até o diagnóstico de AVC-i foi de aproximadamente 21 dias (ELLUL *et al.*, 2020).

Casos de encefalite foram descritos em adultos, frequentemente iniciando após os sintomas respiratórios (ELLUL *et al.*, 2020). Encefalomielite disseminada aguda (ADEM) e mielite também foram relatadas (ELLUL *et al.*, 2020).

Pacientes com COVID-19 prolongada frequentemente exibem fadiga, fraqueza muscular, cefaleia, comprometimento cognitivo e "névoa cerebral" (PANG *et al.*, 2024). Déficits cognitivos significativos foram observados na atenção, função executiva e memória (PETTEMERIDOU *et al.*, 2025).

Manifestações do sistema nervoso periférico e musculares

A perda ou alteração do olfato (anosmia/hiposmia) e paladar (ageusia/hipogeusia) são sintomas altamente prevalentes (NIAZKAR *et al.*, 2020).

Em um estudo, 33,9% dos pacientes relataram alteração do olfato ou paladar, e 18,6% relataram ambos (SACHDEV *et al.*, 2020).

Outros estudos reportaram disfunção olfativa em 86% e gustativa em 82% dos pacientes (ELLUL *et al.*, 2020). Estes sintomas são mais comuns em mulheres jovens (SACHDEV *et al.*, 2020).

Mialgia, dor muscular, foi relatada em 14,9% dos pacientes (SACHDEV *et al.*, 2020). Lesão muscular com elevação da creatina quinase (CK) foi observada em 11% dos pacientes em Wuhan (ELLUL *et al.*, 2020), e em 19,3% dos pacientes graves (SACHDEV *et al.*, 2020). A rabdomiólise foi encontrada em 0,2% dos casos (SACHDEV *et al.*, 2020).

A Síndrome de Guillain-Barré (SGB) e suas variantes foram documentadas em 8 a 19 casos

de pacientes com COVID-19 (SACHDEV *et al.*, 2020).

Os sintomas neurológicos da SGB geralmente se iniciaram uma mediana de 7 dias após os sintomas respiratórios ou sistêmicos da COVID-19 (ELLUL *et al.*, 2020).

Mecanismos fisiopatológicos propostos

A patogênese das alterações neurológicas na COVID-19 é complexa e multifatorial (ELLUL *et al.*, 2020; DUNAI *et al.*, 2022).

Invasão viral direta do SNC

O SARS-CoV-2 utiliza o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE-2) para entrar nas células hospedeiras, e este receptor está presente nos capilares dos sistemas respiratório e nervoso (SACHDEV *et al.*, 2020).

Mecanismos propostos para a entrada viral no SNC incluem a travessia da barreira hematoencefálica (BHE), o transporte por leucócitos infectados, ou o transporte neuronal retrógrado, possivelmente via nervo olfatório (ELLUL *et al.*, 2020).

Achados de autópsia e estudos de proteômica do líquido cefalorraquidiano (LCR) têm fornecido evidências da presença do SARS-CoV-2 no SNC (PANG *et al.*, 2024). O vírus foi detectado em células endoteliais capilares e neurônios no lobo frontal do cérebro em autópsias (SACHDEV *et al.*, 2020).

Além disso, RNA viral foi identificado no LCR e tecido cerebral de pacientes com COVID-19 (DUNAI *et al.*, 2022).

Respostas imunomediadas e tempestade de citocinas

Mecanismos indiretos, como a resposta inflamatória e imune desregulada, incluindo a "tempestade de citocinas", são considerados cruciais (SACHDEV *et al.*, 2020).

A síndrome da tempestade de citocinas envolve uma elevação acentuada de diversas interleucinas (IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-

17A), fator estimulador de colônias de granulócitos (GM-CSF) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (SACHDEV *et al.*, 2020).

Essas citocinas podem induzir neuroinflamação, disfunção da BHE e dano tecidual colateral no SNC (DUNAI *et al.*, 2022).

A análise proteômica do LCR em pacientes com COVID-19 revela alterações significativas que refletem neuroinflamação e estresse oxidativo, mesmo na ausência de detecção viral direta (DUNAI *et al.*, 2022; RAMOS DE ANDRADE *et al.*, 2025).

A formação de autoanticorpos também pode desempenhar um papel no dano ao sistema nervoso (DUNAI *et al.*, 2022; FRAIMAN *et al.*, 2020).

Autoanticorpos contra proteínas neuronais e receptores, como o receptor NMDA, foram identificados em LCR e soro de pacientes com manifestações neurológicas (DUNAI *et al.*, 2022; RAMOS DE ANDRADE *et al.*, 2025).

Eventos cerebrovasculares e coagulopatia

A disfunção endotelial desempenha um papel central na patogênese da COVID-19, afetando a homeostase vascular e exacerbando a tromboinflamação (COELHO *et al.*, 2025). A infecção por SARS-CoV-2 pode danificar diretamente as células endoteliais, ativando vias inflamatórias e trombóticas (ELLUL *et al.*, 2020).

Essa ativação pode levar a um estado de hipercoagulabilidade, trombose microangiopática e vasculite, resultando em eventos como AVC isquêmico e HIC (ROTHSTEIN *et al.*, 2020).

Níveis elevados de D-dímero estão frequentemente associados à gravidade da doença e ao risco de eventos trombóticos (SACHDEV *et al.*, 2020).

Lesão cerebral hipóxica

Em pacientes com COVID-19 grave e SDRA, a hipóxia cerebral é uma consequência

direta da insuficiência respiratória grave. Exames microscópicos de autópsias de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 demonstraram lesão hipóxica aguda no prosencéfalo e tronco cerebral, caracterizada pela perda de neurônios no córtex cerebral, hipocampo e camada de células de Purkinje cerebelares (SACHDEV *et al.*, 2020).

Sequelas neurológicas a longo prazo

A condição pós-COVID-19 (PCC), ou “Long COVID”, é caracterizada por sintomas persistentes que afetam a saúde física, cognitiva e mental (PETTEMERIDOU *et al.*, 2025).

Déficits cognitivos são proeminentes, sendo significativos na atenção, função executiva e memória (VRETTOU & MANTELOU, 2025).

Outros sintomas neurológicos e psicológicos persistentes incluem fadiga, fraqueza muscular, cefaleia, comprometimento cognitivo e “névoa cerebral” (PANG *et al.*, 2024; PETTEMERIDOU *et al.*, 2025).

Estudos de neuroimagem em pacientes com PCC revelam evidências mistas de alterações estruturais e funcionais no cérebro, incluindo mudanças no volume da substância cinzenta e branca, alterações na espessura cortical e variações na conectividade funcional (PETTEMERIDOU *et al.*, 2025).

A disrupção da barreira hematoencefálica (BHE) tem sido proposta como um mecanismo subjacente para as síndromes neurológicas associadas à COVID-19 prolongada (COELHO *et al.*, 2025).

Pacientes que sobreviveram a doenças críticas, incluindo COVID-19 grave, podem desenvolver a Síndrome Pós-UTI (PICS), que afeta

as funções físicas, cognitivas e psicológicas, como depressão, ansiedade e transtorno de estresse pós-traumático (VRETTOU & MANTELOU, 2025).

CONCLUSÃO

As alterações neurológicas da COVID-19 são manifestações clínicas diversas e significativas que afetam tanto o sistema nervoso central quanto o periférico.

O espectro dessas manifestações é amplo, variando de sintomas sensoriais a eventos cerebrovasculares graves e déficits cognitivos persistentes (SACHDEV *et al.*, 2020; DUNAI *et al.*, 2022).

A patogênese subjacente é multifatorial, envolvendo invasão viral direta do SNC, respostas imunomediadas exacerbadas (tempestade de citocinas e autoanticorpos), disfunção endotelial e coagulopatia, e lesão cerebral hipóxica.

A prevalência das manifestações neurológicas apresenta variabilidade entre os estudos, refletindo diferenças nas populações de pacientes e metodologias (ELLUL *et al.*, 2020; SACHDEV *et al.*, 2020; DUNAI *et al.*, 2022).

A persistência de sintomas neurológicos e psicológicos na condição pós-COVID-19 (Long COVID) destaca uma preocupação de saúde pública de longo prazo, sublinhando a necessidade de acompanhamento contínuo e reabilitação eficazes (PETTEMERIDOU *et al.*, 2025).

A compreensão aprofundada desses mecanismos e da evolução clínica é crucial para o desenvolvimento de estratégias diagnósticas e terapêuticas mais precisas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARRIOLA-INFANTE, J. E. TMA-93 (binding by images): cutoffs optimization based on Alzheimer's disease biomarkers. *Journal of Alzheimer's Disease*, [S. l.], v. 105, n. 1, p. 65–76, 2025. <https://doi.org/10.1177/13872877251325759>.
- BATEMAN, R. J. Safety and efficacy of long-term gantenerumab treatment in dominantly inherited Alzheimer's disease: an open-label extension of the phase 2/3 multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled platform DIAN-TU trial. *The Lancet Neurology*, [S. l.], v. 24, n. 4, p. 316–330, abr. 2025. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00039-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00039-7).
- BHATIA, V. *et al.* Advances in biomarker discovery and diagnostics for Alzheimer's disease. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, v. 46, n. 6, p. 2419–2436, 2025. <https://doi.org/10.1007/s10072-025-08023-y>.
- BURKHART, M. C. Unsupervised multimodal modeling of cognitive and brain health trajectories for early dementia prediction. *Scientific Reports*, [S. l.], v. 14, n. 1, p. 10755, 2024. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-60914-w>.
- CHANG, C. H.; LIN, C. H.; LANE, H. Y. Machine learning and novel biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, [S. l.], v. 22, n. 5, p. 2761, 2021. <https://doi.org/10.3390/ijms22052761>.
- COOMANS, E. M. A head-to-head comparison between plasma pTau181 and Tau PET along the Alzheimer's disease continuum. *Journal of Nuclear Medicine*, [S. l.], v. 64, n. 3, p. 437–443, 2023. <https://doi.org/10.2967/jnumed.122.264279>.
- DAS, S. The use of synaptic biomarkers in cerebrospinal fluid to differentiate behavioral variant of frontotemporal dementia from primary psychiatric disorders and Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, [S. l.], v. 16, n. 1, p. 34, 2024. <https://doi.org/10.1186/s13195-024-01409-8>.
- DE BRITO COLAÇO, J. A. M. Biomarcadores plasmáticos na detecção precoce da doença de Alzheimer: uma revisão sistemática. *Cognitus Interdisciplinary Journal*, v. 2, n. 2, p. 386–403, 2025.
- DONIN BERTICELLI, I.; FILTER, B. Diagnóstico precoce na doença de Alzheimer: entraves e impacto na vida e saúde do idoso. *Revista Brasileira de Ciências do Envelhecimento Humano*, v. 21, 2024.
- GARCÍA, L. Inhibition of soluble epoxide hydrolase improves Alzheimer's disease pathology and cognition in animal models. *Neurobiology of Aging*, v. 126, p. 73–86, 2025. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2025.03.008>.
- GONZÁLEZ, A. C. Evaluation of cerebrospinal fluid levels of VAMP-2 and SNAP-25 in a dementia with Lewy bodies clinical cohort stratified by Alzheimer's pathophysiological biomarkers. *Alzheimer's Research & Therapy*, [S. l.], v. 17, n. 1, p. 51, 2025. <https://doi.org/10.1186/s13195-025-01685-y>.
- GUNES, S. *et al.* Biomarkers for Alzheimer's disease in the current state: a narrative review. *International Journal of Molecular Sciences*, [S. l.], v. 23, n. 9, p. 4962, 2022. <https://doi.org/10.3390/ijms23094962>.
- HEMMINGHYTH, M. S. Cerebrospinal fluid neurofilament light chain mediates age-associated lower learning and memory in healthy adults. *Neurobiology of Aging*, [S. l.], v. 135, p. 39–47, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2023.12.005>.
- IORI, V. C. S. S. O papel dos biomarcadores no diagnóstico precoce de Alzheimer e o impacto de métodos não invasivos. *Journal of Medical and Biosciences Research*, v. 2, n. 2, p. 494–500, 2025.
- KHAN, S.; BARVE, K. H.; KUMAR, M. S. Recent advancements in pathogenesis, diagnostics and treatment of Alzheimer's disease. *Current Neuropharmacology*, [S. l.], v. 18, n. 11, p. 1106–1125, 2020. <https://doi.org/10.2174/1570159X18666200528142429>.
- KWON, H. S.; YU, H. J.; KOH, S. H. Revolutionizing Alzheimer's diagnosis and management: the dawn of biomarker-based precision medicine. *Dementia and Neurocognitive Disorders*, v. 23, n. 4, p. 188–201, out. 2024. <https://doi.org/10.12779/dnd.2024.23.4.188>.

LEE, K. W. Feasibility and usefulness of cognitive monitoring using a new home-based cognitive test in mild cognitive impairment: a prospective single arm study. *BMC Geriatrics*, [S. l.], v. 24, n. 1, p. 241, 2024. <https://doi.org/10.1186/s12877-024-04850-4>.

LEVENTHAL, M. J. An integrative systems-biology approach defines mechanisms of Alzheimer's disease neurodegeneration. *Nature Communications*, v. 16, n. 1, art. 4441, p. 1–16, 20 maio 2025. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-59654-w>.

LIPTON, S. A. Carnosic acid prodrug mitigates Alzheimer's pathology through redox-activated targeting of inflammatory microenvironments. *Redox Biology*, v. 65, art. 102787, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.102787>.

LIU, S. Predicting amyloid beta accumulation in cognitively unimpaired older adults: cognitive assessments provide no additional utility beyond demographic and genetic factors. *Alzheimer's & Dementia*, [S. l.], v. 21, n. 3, p. e70036, 2025. <https://doi.org/10.1002/alz.70036>.

MARTÍNEZ-DUBARBIER, F. Diagnostic performance of plasma p-tau217 in a memory clinic cohort using the Lumipulse automated platform. *ResearchGate*, 2025. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/390238744>. Acesso em: 20 jun. 2025.

MORINAGA, A. *et al.* A comparison of the diagnostic sensitivity of MRI, CBF-SPECT, FDG-PET and cerebrospinal fluid biomarkers for detecting Alzheimer's disease in a memory clinic. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, Basel, v. 30, n. 4, p. 285–292, 1 out. 2010. <https://doi.org/10.1159/000320265>.

PALMQVIST, S. Prediction of future Alzheimer's disease dementia using plasma phospho-tau combined with other accessible measures. *Nature Medicine*, [S. l.], v. 27, n. 6, p. 1034–1042, 2021. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01348-z>.

PRESS, D.; BUSS, S. S. Treatment of Alzheimer disease. In: *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate, c2025. Literature review current through: May 2025. Topic last updated: Jan 14, 2025. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-alzheimer-disease>. Acesso em: 20 jun. 2025.

PRINS, S.; DE KAM, M. L.; TEUNISSEN, C. E. Inflammatory plasma biomarkers in subjects with preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, [S. l.], v. 14, n. 106, 2022. <https://doi.org/10.1186/s13195-022-01051-2>.

QUISPIALAYA, K. M. Plasma phosphorylated tau181 outperforms [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the identification of early Alzheimer disease. *European Journal of Neurology*, [S. l.], v. 31, n. 12, p. e16255, 2024. <https://doi.org/10.1111/ene.16255>.

SCHELTS, P. Alzheimer's disease. *The Lancet*, v. 397, n. 10284, p. 1577–1590, 2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32205-4).

SCHILLING, L. P. *et al.* Diagnóstico da doença de Alzheimer: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Dementia & Neuropsychologia*, São Paulo, v. 16, n. 3 Supl. 1, p. 21–35, set. 2022. <https://doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2022-S102EN>.

WANG, Q. Baseline microglial activation correlates with brain amyloidosis and longitudinal cognitive decline in Alzheimer disease. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*, [S. l.], v. 9, n. 3, p. e1152, 2022. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001152>.

WHITTAKER, K. Circadian modulation by time-restricted feeding rescues brain pathology and improves memory in mouse models of Alzheimer's disease. *Cell Metabolism*, v. 35, n. 8, p. 1491–1505, ago. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.07.012>.

Neurologia

DIAGNÓSTICOS, TRATAMENTOS E CIRURGIAS

Edição X

CAPÍTULO 04

DOI

10.59290/0615421200

ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS DECORRENTES DO VÍRUS DA DENGUE

ANNAYÊ DE OLIVEIRA MARQUES¹
JOÃO VITOR NEUBERGER¹
LAURA CADORE¹
LUIZA TRINTINAGLIA ARAUJO¹
OTÁVIO STROSCHOEN MARQUES¹
RAFAELA SCHERER DE SOUZA¹
SOFIA STIVAL KIPPER¹
TIANO IRIGARAY GONZALEZ¹

¹Discente de Medicina da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUÍ).

Palavras-chave: Neurodengue; Manifestações Neurológicas; Abordagem Clínica.

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A dengue é uma arbovirose de alta prevalência nas regiões tropicais e subtropicais do mundo, com impactos crescentes sobre os sistemas de saúde pública.

Apesar de ser classicamente reconhecida por seu quadro febril agudo, associado a sintomas como cefaléia, mialgia, artralgia e, em formas graves, extravasamento plasmático, hemorragias e choque, uma dimensão clínica cada vez mais evidente da infecção é o seu potencial neurotrópico.

Nas últimas décadas, tem se acumulado evidência de que o vírus da dengue pode desencadear uma ampla gama de manifestações neurológicas, tanto centrais quanto periféricas.

Essas manifestações incluem desde quadros relativamente leves, como alterações sensoriais transitórias, até síndromes neurológicas graves, como encefalopatia posterior reversível (PRES), encefalites, encefalomielite, trombose venosa cerebral, desmielinização perivenosa e neuropatias periféricas.

A diversidade e a complexidade dessas apresentações impõem desafios clínicos significativos, especialmente em regiões endêmicas, onde outras etiologias neurológicas infecciosas coexistem.

A fisiopatologia por trás dessas complicações envolve múltiplos mecanismos: lesão endotelial induzida por citocinas inflamatórias, disfunções metabólicas secundárias à doença sistêmica, resposta imunológica exacerbada e possível invasão viral direta do sistema nervoso.

O reconhecimento precoce dessas condições é fundamental, pois muitas delas são potencialmente reversíveis com suporte clínico adequado, enquanto o atraso no diagnóstico pode levar a sequelas neurológicas permanentes.

Neste contexto, o presente capítulo tem como objetivo apresentar uma visão abrangente e atualizada das alterações neurológicas associadas ao vírus da dengue, explorando desde os mecanismos fisiopatológicos até a abordagem diagnóstica e terapêutica, com foco especial nas principais síndromes descritas na literatura médica recente.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura realizada no período de maio a junho de 2025, com o objetivo de reunir e analisar criticamente as evidências disponíveis na literatura científica acerca das alterações neurológicas associadas à infecção pelo vírus da dengue.

A busca foi conduzida nas bases de dados PubMed, SciELO e MEDLINE, UpToDate, utilizando descritores relacionados a “dengue”, “*neurological manifestations*”, “*encephalopathy*”, “*encephalitis*”, “*cerebral venous thrombosis*”, “*demyelination*”, “*peripheral nervous system*”, “*reversible posterior encephalopathy syndrome*” e seus correspondentes em português, inglês e espanhol.

Foram incluídos artigos disponíveis na íntegra, publicados entre 2010 e 2025, escritos nos idiomas português, inglês ou espanhol, que abordassem diretamente as manifestações neurológicas associadas à infecção por dengue, incluindo estudos do tipo revisão narrativa, revisão sistemática, meta-análise, estudos clínicos e relatos de caso.

Foram excluídos artigos duplicados, estudos publicados apenas em forma de resumo ou resenha, e trabalhos que não abordavam diretamente a temática proposta ou que não atendiam aos critérios de inclusão.

Após a aplicação dos critérios de seleção, os artigos incluídos foram submetidos à leitura mi-

nuciosa e análise interpretativa, com foco na extração de dados relevantes para a construção do referencial teórico.

Os resultados foram apresentados de forma descritiva, organizados em categorias temáticas que contemplam os seguintes eixos: fisiologia da dengue, fisiopatologias neurológicas associadas à infecção viral, com ênfase em sistema nervoso periférico, síndrome da encefalopatia posterior reversível, encefalites, encefalomielite, trombose venosa cerebral e desmielinização perivenosa cerebral.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Este capítulo visa explorar os aspectos fisiológicos da infecção pelo vírus da dengue e aprofundar-se nas manifestações neurológicas associadas, incluindo acometimentos do sistema nervoso periférico, encefalopatia posterior reversível (PRES), encefalites, encefalomielite aguda disseminada, trombose venosa cerebral e processos de desmielinização perivenosa.

A abordagem pretende integrar dados clínicos, fisiopatológicos e diagnósticos, destacando a importância da identificação precoce e do manejo adequado dessas condições.

Fisiologia da dengue

A dengue é uma arbovirose causada por um dos quatro sorotipos do vírus de RNA fita simples, do gênero *Flavivirus*, conhecidos como DENV 1- 4. O vírus é inoculado no indivíduo através do repasto sanguíneo realizado pelas fêmeas hematófagas da espécie *Aedes aegypti*.

A doença apresenta maior incidência em regiões tropicais e subtropicais globalmente, com predomínio nas áreas urbanas e é considerada endêmica em mais de 100 países localizados na África, Américas, Sudeste Asiático e Pacífico ocidental (OMS, 2024).

A arbovirose pode desencadear um espectro clínico que varia desde apresentações de sintomatologia mínima até formas graves e potencialmente fatais. De acordo com a obra Bogliolo – Patologia, pouco se sabe sobre a patogênese da dengue clássica (FILHO *et al.*, 2021).

A infecção viral das células fagocíticas leva à ativação de outras células do sistema imune inato e adaptativo, como linfócitos T CD4+ e T CD8+, mastócitos e linfócitos B, que, ao reconhecerem os antígenos virais, passam a sintetizar uma série de mediadores inflamatórios.

A ampla liberação de citocinas e outros mediadores de inflamação, em decorrência da infecção, leva à ativação do sistema complemento, o qual atua sinergicamente com essas citocinas aumentando a permeabilidade vascular e o consumo de fatores de coagulação, contribuindo para o desenvolvimento das formas graves da dengue (FILHO *et al.*, 2021, p.1539).

Ainda que uma grande parcela dos indivíduos infectados pelos sorotipos DENV-1 a DENV-4 se apresente oligossintomática, alguns evoluem para uma forma crítica e desenvolvem critérios como extravasamento plasmático severo, hemorragia significativa ou disfunção orgânica, que caracterizam a forma grave da doença (OMS, 2024).

A infecção secundária pelo vírus da dengue pode estar associada a manifestações clínicas mais graves. O fenômeno conhecido como Aprimoramento Dependente de Anticorpos (ADE), contribui para o agravamento da doença, no qual os anticorpos heterotípicos formam complexos imunes com vírus circulante, facilitando a infecção das células fagócitas.

Como resultado, há mais células hospedeiras sendo infectadas, elevada taxa de replicação viral e intensificação da resposta inflamatória, o que está associado com as formas clínicas

mais graves da dengue, como o desenvolvimento de complicações neurológicas (PUCCI-ONI-SOHLER *et al.*, 2013).

Encerrado o período de incubação viral, as manifestações clínicas iniciam-se de forma súbita e evoluem em três fases. A fase inicial é caracterizada pela febre elevada, cefaléia, dor retroorbitária, mialgia, vômitos e manifestações hemorrágicas leves, como petéquias e hematomas.

Essa fase costuma durar entre 3 a 7 dias, sendo que a maioria dos pacientes evolui para a recuperação. Todavia, durante o período de defervescência, transição entre a fase febril e a fase crítica, o paciente pode apresentar sinais de alarme, indicando risco de agravamento da doença (SIMMONS *et al.*, 2012).

Não há antivirais específicos clinicamente aprovados contra os sorotipos virais, portanto, os Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC, 2024) indicam, preferencialmente, terapia sintomática para controle de febre e dor, evitando a administração de ácido acetilsalicílico (AAS) e de outros anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), como ibuprofeno, devido o seu potencial anticoagulante.

O antígeno não estrutural NS1Ag, importante para a replicação viral, também desencadeia um papel importante na resposta inflamatória estimulando a liberação de citocinas.

A ativação das células Natural Killers induz a ativação subsequente dos linfócitos T auxiliares (Th), as quais promovem liberação de citocinas conhecidas como interferon-gama, interleucina (IL)-12, IL-4 e fator de crescimento transformador-beta.

Essas citocinas contribuem para o comprometimento da barreira hematoencefálica, facilitando a invasão do vírus e de outros componentes inflamatórios no sistema nervoso central, resultando em alterações no tecido neural (TRIVEDI e CHAKRAVARTY, 2022).

Nas próximas seções, serão abordados os diferentes aspectos das complicações neurológicas associadas à infecção pelo vírus da dengue.

Sistema nervoso periférico

A Síndrome de Guillain-Barré (SGB) é uma complicação neurológica rara da dengue, agrupado no subtipo de polineuropatia inflamatória aguda (PIA) desmielinizante, ou seja, definida por ocasionar a destruição da bainha de mielina e a consequente perda de reflexos tendinosos (RAYAMAJHI *et al.*, 2024).

Os sintomas clássicos envolvem acroparestesia inicial, fraqueza ascendente de rápida evolução, perda sensorial leve e paralisia flácida aguda (ARAUJO *et al.*, 2024).

Os mecanismos da patologia não são totalmente esclarecidos, mas compreende-se que a doença decorre de uma resposta imune exacerbada por conta de infecções, ocorrendo por mimetismo molecular e envolvendo citocinas pró-inflamatórias ativadas pela resposta imune ao vírus da dengue, ainda que poucos casos de SGB tenham sido associados à dengue (RAYAMAJHI *et al.*, 2024), os sorotipos DENV-2 e -3 são os mais frequentes em manifestações neurológicas. Isso é explicado pela capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, acometendo o tecido nervoso (ANDRADE *et al.*, 2020; ARAUJO *et al.*, 2024).

O quadro clínico de SGB por dengue é semelhante ao ocasionado por infecção, à exemplo da plaquetopenia concomitante com a perda parcial ou total da força muscular, que representa a fase aguda da doença. Já de forma subaguda ou crônica, ocorrências autoimunes são mais prevalentes (ARAUJO *et al.*, 2024).

A SGB apresenta-se usualmente com dissociação albumino-citológica no líquido, que representa o aumento da concentração de albumina mas com quantidades celulares normais,

correspondente ao processo inflamatório que danifica a permeabilidade da barreira hematoencefálica.

Esse achado constitui a exibição clássica da síndrome, independente da coexistência de infecção por DENV (ARAÚJO *et al.*, 2024).

O tratamento para a Síndrome de Guillain-Barré ligada à dengue é igual ao para a síndrome ocasionada por outros fatores. Medicamentos recentes e biomarcadores de fluídos têm sido avaliados para a terapêutica da doença.

No entanto, o principal interesse para o tratamento da SGB é o diagnóstico e tratamento precoces, visando a redução de degeneração axonal grave (ARAÚJO *et al.*, 2024).

Em relação ao prognóstico de SGB, grande parte dos pacientes acometidos pela síndrome apresentam início de recuperação após cerca de 28 dias, com tempo médio de 6 meses para recuperação total.

A mortalidade por SGB ocorre em 3 a 7% dos portadores da síndrome - por sepse, síndrome do desconforto respiratório agudo, embolia pulmonar ou parada cardíaca - tendo uma variação nas taxas quando comparamos países em desenvolvimento com países desenvolvidos, sobretudo pela diferença de acesso ao tratamento (ARAÚJO *et al.*, 2024).

Encefalopatia posterior reversível

A Síndrome da encefalopatia posterior reversível (PRES) é uma complicação neurológica rara, porém reconhecida na infecção pelo vírus da dengue (GARG *et al.*, 2017).

Caracteriza-se por edema vasogênico cerebral reversível, predominantemente nas regiões parieto-occipitais, uma condição aguda, mas com potencial de reversibilidade, que pode surgir mesmo em pacientes sem comorbidades prévias ou sem elevação marcante na pressão arterial (um dos critérios clássicos associados ao quadro) (KAUR *et al.*, 2022).

Do ponto de vista fisiopatológico, a PRES configura-se por um processo de edema vasogênico cerebral, resultante da perda da autorregulação da perfusão cerebral e da lesão endotelial (GARG *et al.*, 2017).

No contexto da dengue, essa desregulação ocorre por múltiplos mecanismos: a intensa ativação imunológica causada pelo vírus leva à liberação de citocinas inflamatórias em níveis elevados, como a IL-6 e TNF- α , que alteram a integridade do endotélio capilar cerebral (CAMPOS & SARDI, 2016), associado a isso, a dengue cursa frequentemente com distúrbios como hiponatremia, trombocitopenia, hemoconcentração e disfunção hepática, todos contribuintes potenciais para o desequilíbrio osmótico e inflamatório do sistema nervoso central (GARG *et al.*, 2017; ARAÚJO *et al.*, 2024).

Outro ponto relevante, é que, embora a PRES classicamente se associe a episódios de hipertensão arterial aguda, muitos dos casos descritos em pacientes com dengue ocorrem sem elevação significativa da pressão arterial, o que contraria concepções antigas e obriga o clínico a considerar a síndrome mesmo na ausência dessa fator de risco (KAUR *et al.*, 2022).

Estudos sugerem que, no caso da dengue, o dano endotelial sistêmico pode ser suficiente para desencadear a sequência patológica que leva ao edema cerebral.

Clinicamente, o quadro se instala de forma súbita e alarmante: os pacientes podem desenvolver confusão mental, convulsões generalizadas ou focais, distúrbios visuais (borramento ou até cegueira cortical transitória), cefaléia intensa e, por vezes, rebaixamento do nível de consciência (GARG *et al.*, 2017; TRIPATHI *et al.*, 2021).

É importante destacar que esses sintomas surgem, em geral, no pico da viremia ou nas fa-

ses mais avançadas da doença, quando as manifestações sistêmicas estão mais evidentes (ARAÚJO *et al.*, 2024).

Na abordagem diagnóstica da PRES associada à dengue, é fundamental uma abordagem clínica integrada à avaliação por imagem, sendo a ressonância magnética do encéfalo o exame padrão-ouro (GARG *et al.*, 2017; TRIPATHI *et al.*, 2021), ela evidencia as áreas de hipersinal nas sequências T2 e FLAIR, predominantemente nos lobos parietais e occipitais, simétricas, representando o edema vasogênico.

Essas alterações não costumam restringir à difusão, o que permite diferenciá-las de isquemias (TRIPATHI *et al.*, 2021), em alguns casos, é possível observar envolvimento do esplênio do corpo caloso, uma lesão em formato de “*boomerang*”, que também é reversível e compatível com o espectro das encefalopatias leves associadas a infecções (TRIPATHI *et al.*, 2021).

Do ponto de vista terapêutico, o manejo é prioritariamente suporte clínico rigoroso, isso inclui: controle sintomático das convulsões (geralmente com anticonvulsivantes como levetiracetam), correção de distúrbios hidroeletrólíticos, especialmente hiponatremia, hidratação adequada (sem sobrecarga volêmica), e quando necessário, suporte ventilatório (KAUR *et al.*, 2022).

O controle da pressão arterial, mesmo quando em níveis dentro da normalidade, deve ser individualizado, pois flutuações abruptas podem agravar o quadro neurológico, não há, até o momento, indicação de uso de antivirais específicos ou terapias imunossupressoras no contexto da PRES por dengue (TRIPATHI *et al.*, 2021).

Felizmente, na maioria dos casos relatados, o quadro é completamente reversível, em poucos dias a semanas (KAUR *et al.*, 2022), os sintomas neurológicos tendem a desaparecer e as

imagens cerebrais normalizam-se, desde que suporte adequado seja oferecido, no entanto, isso depende do reconhecimento precoce do quadro, um atraso na identificação da síndrome pode levar a sequelas neurológicas, sobretudo se houver episódios prolongados de crise convulsiva ou deterioração do nível de consciência (GARG *et al.*, 2017; TRIPATHI *et al.*, 2021).

Portanto, é essencial que clínicos, neurologistas, infectologistas e intensivistas estejam atentos a essa entidade clínica que, embora rara, é uma complicação real, potencialmente grave, mas tratável, seu diagnóstico exige atenção aos detalhes clínicos, conhecimento de achados radiológicos e sensibilidade para reconhecer que o vírus da dengue também pode ser neurotrópico (CAMPOS & SARDI, 2016).

Encefalites

A encefalite é uma inflamação do tecido cerebral, condição rara e potencialmente grave, com múltiplas etiologias. Entre as causas infecciosas, os vírus são os principais agentes, mas bactérias, fungos e parasitas também podem estar envolvidos (SOARES; PUCCIONI-SOHLER, 2014).

Além disso, existe a encefalite autoimune, na qual o sistema imunológico do paciente ataca equivocadamente o cérebro (MADI *et al.*, 2014).

No contexto das arboviroses transmitidas pelo *Aedes aegypti*, o vírus da dengue pode, em casos raros, atravessar a barreira hematoencefálica e causar encefalite (SOARES; PUCCIONI-SOHLER, 2014).

Essa complicação é mais frequentemente observada em áreas endêmicas, especialmente durante surtos epidêmicos, e pode afetar indivíduos de todas as idades, embora fatores como sorotipo viral, resposta imune do hospedeiro e comorbidades possam influenciar o risco.

A fisiopatologia envolve tanto a invasão direta do vírus no parênquima cerebral quanto a ativação exacerbada da resposta inflamatória local, que pode levar a edema, disfunção neuronal e sintomas neurológicos variados (MADI *et al.*, 2014).

Clinicamente, a encefalite por dengue manifesta-se com sintomas neurológicos como confusão mental, alterações no nível de consciência, convulsões, rigidez de nuca, fotofobia, alterações comportamentais, paresia ou paralisia, além dos sinais sistêmicos típicos da dengue (febre, astenia, mialgia) (SOARES; PUCCIONI-SOHLER, 2014).

O diagnóstico exige correlação clínica com exames laboratoriais, incluindo sorologia IgM, antígeno NS1, PCR para dengue em soro ou líquido, além da análise do líquido, que frequentemente mostra pleocitose e elevação de proteínas; além de exames de neuroimagem para auxiliar na avaliação das lesões cerebrais (SOARES; PUCCIONI-SOHLER, 2014).

A exclusão rigorosa de outras etiologias é fundamental, dada a sobreposição clínica e a gravidade das diferentes encefalites. O diagnóstico diferencial é amplo, incluindo outras arboviroses (Zika, Chikungunya), encefalites virais clássicas (HSV, enterovírus), infecções bacterianas e doenças autoimunes (MADI *et al.*, 2014).

Até o momento, não existe tratamento antiviral específico para a encefalite por dengue. A terapia é essencialmente de suporte, com controle das crises convulsivas, manejo do edema cerebral e suporte respiratório quando necessário.

O prognóstico é variável, indo desde recuperação completa até sequelas neurológicas permanentes e óbito, especialmente em casos com diagnóstico tardio ou complicações associadas (SOARES; PUCCIONI-SOHLER, 2014).

Conforme ilustrado na **Figura 4.1**, o diagnóstico e manejo da encefalite por dengue seguem um fluxo clínico que envolve avaliação dos sintomas, exames laboratoriais, exclusão de outras causas, tratamento de suporte e acompanhamento.

Encefalomielite aguda disseminada

A encefalomielite se trata de uma condição neurológica grave, a qual envolve a inflamação do cérebro (encefalite) e da medula espinhal (mielite), ela pode decorrer de uma série de fatores, como infecções virais, por exemplo.

A encefalomielite aguda disseminada (ADEM), um subtipo da patologia, é rara, aguda, inflamatória e desmielinizante do sistema nervoso central (SOUZA *et al.*, 2012).

Trata-se de uma enfermidade de início agudo, sendo mais prevalente na população pediátrica e em jovens. A principal teoria patogênica para a ADEM é o mimetismo molecular.

Essa hipótese postula que uma resposta imune, apropriadamente montada contra antígenos de um patógeno invasor ou um componente de vacina, reage de forma cruzada e inadvertida com autoantígenos estruturalmente semelhantes dentro do SNC.

O sistema imunológico, em seu esforço para eliminar a ameaça estrangeira, identifica erroneamente componentes da mielina como hostis.

Os principais autoantígenos de mielina implicados nesse processo de "identidade equivocada" incluem a proteína básica da mielina (MBP), a glicoproteína da mielina de oligodendrócitos (MOG) e a proteína proteolipídica (PLP).

Essa resposta de células T ou anticorpos de reação cruzada desencadeia uma cascata inflamatória aguda e intensa no cérebro e na medula espinhal.

O processo é autolimitado; uma vez que o gatilho antigênico inicial é eliminado do corpo, o ataque imunológico equivocado cede, permitindo o potencial de recuperação.

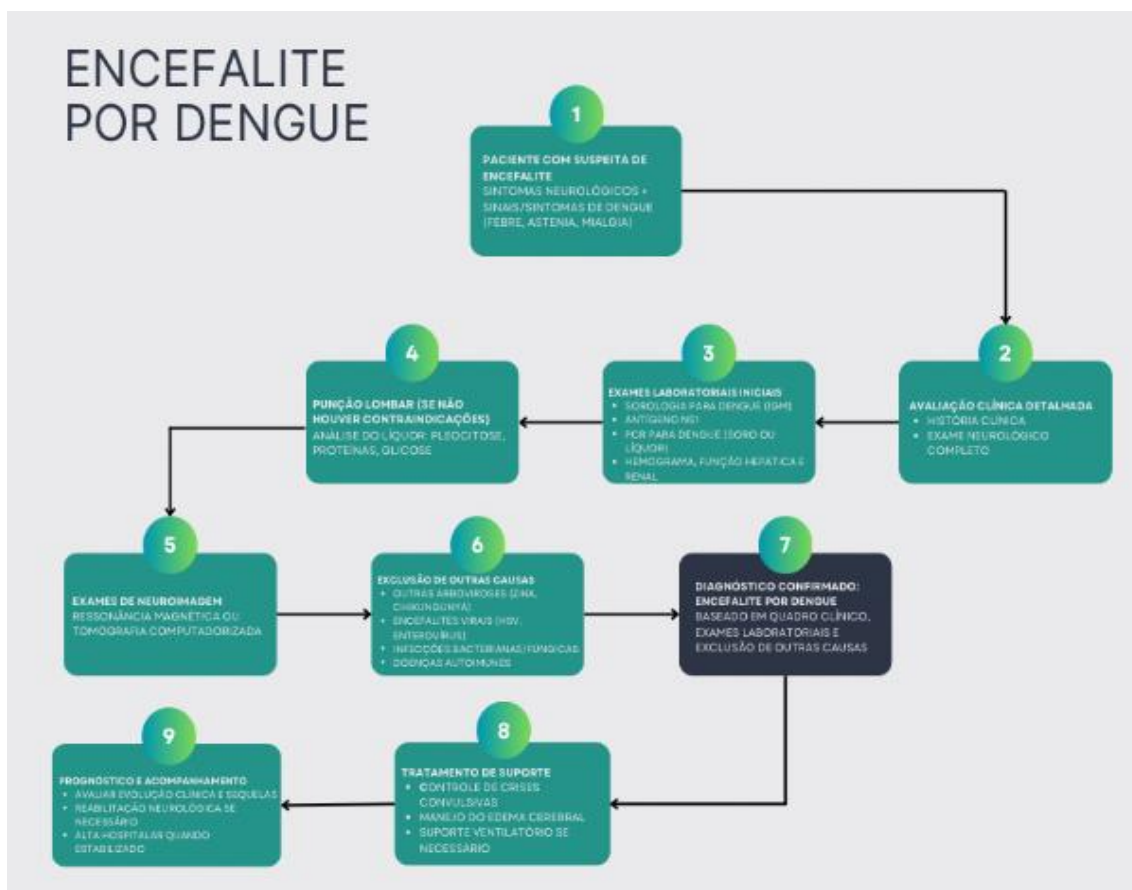
Tipicamente, a doença segue um curso clínico monofásico, iniciando-se com uma fase prodrômica, caracterizada por manifestações sistêmicas não específicas, como cefaléia, febre, êmese, mal-estar geral, mialgia e anorexia.

Posteriormente, o quadro pode avançar para o envolvimento neurológico, que pode incluir comprometimento do estado de consciência, episódios convulsivos (focais ou generalizados) e quadros psicóticos.

Podem aparecer também déficits neurológicos multifocais, como defeitos de campo visual, afasia, déficit motor e sensitivo, ataxia, paralisia de nervos cranianos e neurite óptica com edema de papila bilateral, podendo resultar em perda visual total (KOELMAN; MATEEN, 2015).

Nos últimos anos, tem-se observado uma associação preocupante entre a ADEM e a dengue, uma arbovirose de alta prevalência no país, e com ela surgem dúvidas sobre o manejo e diagnóstico diferencial da doença (DIALLO, 2020).

Figura 4.1 Fluxograma demonstrando o passo a passo para diagnóstico e manejo clínico da encefalite por dengue, incluindo os principais exames, exclusão de diagnósticos diferenciais e estratégias terapêuticas



Desmielinização perivenosa cerebral

Novos achados sugerem o neurotropismo do vírus da dengue tendo ação direta ou, tam-

bém, desencadeando ação autoimune (PUCCI-ONI-SOHLER *et al.*, 2013; CAROD-ARTAL *et al.*, 2013).

No entanto, na literatura, ainda são raros os casos autoimunes pós-dengue (pode haver casos durante o curso da virose) (PUCCIONI-SOHLER *et al.*, 2013; CAROD-ARTAL, 2014).

Quando a desmielinização perivenosa é identificada, a reação de causa, em sua maioria, é por dengue hemorrágica (principalmente DENV 2 e 3), caracterizando-se pela síndrome ADEM (causa déficit neurológico devido à desmielinização multifocal), doença mais incidente em crianças e pouco comum (YOUNG *et al.*, 2010; PUCCIONI-SOHLER *et al.*, 2013; CAROD-ARTAL *et al.*, 2013; DOMINGUES & KUSTER, 2014).

A respeito da fisiopatologia, acredita-se ser uma resposta autoimune transitória, monofásica, frequentemente de 3 a 4 dias após a fase febril, podendo variar de 1 a 3 semanas, de uma infecção viral com quadro inflamatório exacerbado, tempestade de citocinas, o qual permite o acesso de células de defesa (linfócitos T e B, macrófagos) através das vênulas ao sistema nervoso central (rompimento da barreira hematoencefálica) juntamente com o aumento da presença de micróglias depositando-se ao redor desses vasos no parênquima cerebral (YOUNG *et al.*, 2010; PUCCIONI-SOHLER *et al.*, 2013; CAROD-ARTAL *et al.*, 2013; DOMINGUES & KUSTER, 2014; DIALLO *et al.*, 2020).

Podem estar presentes anticorpos anti-MOG que atuam na desmielinização das bainhas de mielina de axônios de distribuição radial perivenosa no SNC (MESSIAS *et al.*, 2023).

Essa autoagressão se dá pelo mimetismo de alguns antígenos do vírus da dengue com constituintes da mielina (MESSIAS *et al.*, 2023).

O diagnóstico é predominantemente clínico, baseando-se em imagens de ressonância magnética e podendo ser feito o uso de contraste de Gadolínio (MESSIAS *et al.*, 2023).

Segundo *International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group* observa-se placas ou áreas de inflamação na substância branca, múltiplas lesões maiores que 1 a 2 cm, especialmente em regiões periventriculares, justacorticais, infratentoriais e medulares; pode haver presença de anticorpos anti-MOG sérico (além de, RNA do vírus da dengue, NS-1 ou anticorpos específicos do vírus da dengue no líquido cefalorraquidiano, LCR, pleiocitose); depressão do nível consciência, desmielinização perivenosa, encefalopatia, perda de visão, fraqueza, dormência, problemas de equilíbrio ou coordenação (YOUNG *et al.*, 2010; MESSIAS *et al.*, 2023).

Em relação a distinção desafiadora entre ADEM e EM aguda (primária), a apresentação clínica é crucial. Pacientes com desmielinização perivenosa parecem ser mais propensos a apresentar encefalopatia, nível de consciência deprimido, cefaléia e meningismo.

O critério clínico de encefalopatia é utilizado para distinguir ADEM de apresentações multifocais e fulminantes de EM. Um nível de consciência deprimido é considerado um critério clínico mais específico para ADEM patologicamente confirmada (YOUNG *et al.*, 2010; RAHMLOW; KANTARCI, 2013).

A patologia da desmielinização (perivenosa vs. confluenta) apresenta-se como um dos principais fatores distintivos para o diagnóstico diferencial.

A ocorrência de ambos os tipos de desmielinização em alguns indivíduos sugere uma sobreposição patogênica e a possibilidade de erro de classificação, mesmo com biópsia.

Curso da Doença

A maioria dos pacientes com desmielinização perivenosa exclusiva apresenta um curso monofásico, enquanto aqueles com ambos os ti-

pos de desmielinização (perivenosa e confluyente) apresentam recidivante, assemelhando-se à EM (YOUNG *et al.*, 2010; RAHMLOW; KANTARCI, 2013).

Além disso, os recursos laboratoriais assumem grande importância: pleocitose no LCR, lesões em ressonância magnética multifocais apresenta-se mais comum em desmielinização perivenosa. Ademais, a análise patológica é o padrão-ouro. A desmielinização perivenosa é a marca patológica da ADEM, enquanto a desmielinização confluyente é a marca da EM aguda.

A presença de ativação microglial cortical e agregação sem desmielinização cortical associada é observada em pacientes com desmielinização perivenosa, correlacionando-se com encefalopatia e nível de consciência deprimido (YOUNG *et al.*, 2010).

O tratamento inclui fluidos intravenosos e suporte, para aliviar sintomas e prevenir complicações e para a ADEM, imunoterapia, anti-inflamatório esteroidais (primeira linha), imunoglobulinas intravenosas ou troca de plasma, plasmaférese (segunda linha) (WANG, 2021).

Os pacientes com EM podem se beneficiar com terapia imunomoduladora ou imunossupressora precoce para prevenir atividade inflamatória contínua, o que parece não ter benefício de resultado para ADEM.

A evidência patológica de desmielinização perivenosa é superior aos critérios clínicos para o diagnóstico de ADEM, permitindo uma decisão de tratamento mais precisa baseada na etiologia subjacente (YOUNG *et al.*, 2010).

Trombose venosa cerebral

Embora as manifestações hemorrágicas sejam as complicações mais comuns da dengue, a infecção também pode desencadear eventos trombóticos, que exigem atenção e manejo adequados, dada sua gravidade e potencial risco à vida, como apontado por Hameed *et al.* (2019).

Dentre as diversas complicações neurológicas associadas à dengue, a trombose venosa cerebral (TVC) é considerada uma manifestação rara e extremamente grave, geralmente observada em casos mais severos da doença (VASANTHI *et al.*, 2015).

A TVC consiste em uma interrupção do fluxo venoso cerebral devido à formação de coágulos sanguíneos (trombos) nas veias ou seios venosos intracranianos (MANCHANDA *et al.*, 2024).

Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na TVC associada à dengue incluem: desidratação intensa causada pelo extravasamento plasmático, levando à hemoconcentração; disfunção endotelial induzida pela infecção viral, com consequente ativação da cascata de coagulação; desequilíbrio do sistema hemostático, favorecendo um estado pró-trombótico; além da ativação do sistema imune, com liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF- α , que aumentam a expressão de moléculas pró-coagulantes no endotélio vascular (UPTODATE, 2025).

Em casos graves, pode haver também redução dos anticoagulantes naturais, como proteína C, proteína S e antitrombina III, contribuindo para o estado pró-trombótico (HAMEED *et al.*, 2019).

Clinicamente, os pacientes acometidos podem apresentar cefaléia intensa e persistente, crises convulsivas, déficits neurológicos focais e alterações do nível de consciência — sintomas que exigem rápida investigação (VASANTHI *et al.*, 2015).

O diagnóstico baseia-se na avaliação clínica associada a testes laboratoriais, como PCR ou sorologia (IgM/IgG) para confirmação da dengue, além de exames de neuroimagem (MANCHANDA *et al.*, 2024).

A tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância magnética (RM) podem demonstrar sinais de trombose e possíveis lesões cerebrais associadas, como edema ou hemorragia.

Exames mais específicos, como a venografia por RM (MRV) ou por TC (CTV), são fundamentais para a visualização direta dos seios venosos cerebrais e localização precisa do trombo.

Ademais, após a confirmação diagnóstica, o tratamento deve ser iniciado prontamente, com a correção da causa subjacente, quando identificada, controle das crises convulsivas e da hipertensão intracraniana, além da introdução da terapia antitrombótica.

A anticoagulação representa a principal abordagem terapêutica nas fases aguda e subaguda da TVC (UPTODATE, 2025). É fundamental a monitorização seriada da contagem plaquetária e a avaliação do risco de sangramento durante a terapia anticoagulante.

A reposição volêmica por via parenteral também é parte essencial do manejo, visando à estabilização hemodinâmica e à prevenção de complicações adicionais.

O prognóstico, quando há diagnóstico precoce e tratamento adequado, tende a ser favorável, com potencial para recuperação completa.

CONCLUSÃO

Diante desse estudo exploratório, a infecção pelo vírus da dengue, apesar de reconhecida pelo seu impacto hematológico e vascular, tem demonstrado crescente relevância no espectro das manifestações neurológicas.

Embora consideradas inicialmente incomuns, as complicações neurológicas associadas à dengue, vêm sendo cada vez mais incidentes, revelando quadro clínico grave.

As alterações neurológicas podem ocorrer de mecanismos diretos, como a neuro invasão

viral, ou indiretos, mediados por resposta imunológica exacerbada e disfunção endotelial.

Entre as síndromes mais frequentes relatadas, destacam-se a síndrome de Guillain-Barré, encefalopatia posterior, encefalite, encefalomielite aguda disseminada e trombose venosa cerebral, além disso, existem achados menos frequentes, como a desmielinização perivenosa cerebral.

No aspecto de patogenicidade da dengue em relação ao sistema nervoso foi possível induzir a capacidade do vírus em ter acesso a barreira hematoencefálica como também no sistema nervoso periférico com a Síndrome de Guillain-Barré envolve a exacerbação do sistema imune, após a evolução em dissociação albumino citológica (RAYAMAJHI *et al.*, 2024; ANDRADE *et al.*, 2020; ARAUJO *et al.*, 2024).

Na Encefalopatia posterior reversível (PRES) associa o aumento de citocinas inflamatórias IL-6 e TNF- α e distúrbios hematológicos que modificam a perfusão cerebral o que culmina no edema vasogênico cerebral com manifestações de cegueira cortical transitória (CAMPOS & SARDI, 2016).

A encefalite envolve a própria reação de inflamação provocada pela dengue no sistema nervoso central e provoca sintomas neurológicos como alterações de consciência e paresias e paralisias incomum na dengue (MADI *et al.*, 2014).

Em relação a inflamação e além do encéfalo a medula espinhal também pode ser afetada na dengue o que proporciona o quadro de encefalomielite aguda disseminada e Desmielinização perivenosa cerebral, sendo essa última associada a dengue hemorrágica e o acesso através de vênulas do sistema nervoso central e anticorpos desmielinizantes (YOUNG *et al.*, 2010; PUC- CIONI-SOHLER *et al.*, 2013; CAROD-AR-

TAL *et al.*, 2013; DOMINGUES & KUSTER, 2014; DIALLO *et al.*, 2020).

Em relação ao sistema vascular decorrentes de uma dengue hemorrágica somado a efeitos trombóticos e anticoagulantes associados a um cenário de aumento de citocinas pró-inflamatórias e redução de proteínas, S e antitrombina III, hemoconcentração o que permite a formação de trombos que levam ao quadro de Trombose venosa cerebral associada a dengue, no tratamento a principal complicação envolve a associação de antitrombóticos com ao próprio risco de sangramentos pela trombocitopenia na dengue (UPTODATE, 2025).

Todas as manifestações elucidadas, exigem alto grau de suspeição clínica, principalmente em áreas endêmicas, visto que o manejo precoce e adequado, influencia no prognóstico neurológico dos pacientes acometidos.

Desse modo, reconhecer a dengue como causa potencial de síndrome neurológica aguda,

reforça a necessidade de abordagens multidisciplinares e vigilância clínica ampliada em determinados contextos.

Desse modo, busca-se o controle primário, por meio da vacinação e controle do vetor, convergente às medidas profiláticas o Brasil proporcionou como primeiro país a implementar a vacina a TAK-003 (Qdenga) no sistema público de saúde a imunização integral de evolução conforme a faixa etária.

A vacina Qdenga é tetravalente de vírus vivo atenuado por mutagênese cujo vírus DENV-2 atenuado que fornece estrutura genética para os quatro vírus da vacina, por mutações no envelope. Assim, com o aumento da imunização na população brasileira, haverá declínio nos índices de morbidade e das complicações que afetam o sistema nervoso, resultando, consequentemente, em maior qualidade de vida (THOMAS *et al.*, 2025).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDRADE, F. C. *et al.* Manifestações neurológicas recorrentes na dengue. Revista da Associação Médica Brasileira, 2020. doi:10.22533/at.ed.57820280111.
- ARAUJO, A. Q. C.; LIMA, M. A.; SILVA, M. T. T. Neurodengue, a narrative review of the literature. Arq. Neuropsiquiatr., v. 82, n. 7, 2024. doi:10.1055/s-0044-1787799.
- CAMPOS ARA, S.; SARDI, S. I. Neurotropic Dengue Virus Infections. In: REISS, C. S. (Ed.). Neurotropic Viral Infections. Springer, 2016. doi:10.1007/978-3-319-33133-1_10.
- CAROD-ARTAL, F. J.; WICHMANN, O.; FARRAR, J.; GASCÓN, J. Neurological complications of dengue virus infection. Lancet Neurology, v. 12, n. 9, p. 906–919, set. 2013.
- CAROD-ARTAL, F. J. Neurological manifestations of dengue viral infection. Research Reports in Tropical Medicine, v. 5, p. 95–104, 29 out. 2014.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Dengue clinical care. Atlanta: CDC, 2024. Disponível em: <https://www.cdc.gov/dengue/hcp/clinical-care/index.html>. Acesso em: 27 jun. 2025.
- DIALLO, A. *et al.* Acute disseminated encephalomyelitis after dengue. IDCases, v. 21, e00862, 2020. doi:10.1016/j.idcr.2020.e00862.
- DOMINGUES, R. B.; KUSTER, G. W. Diagnosis and management neurologic manifestations associated with acute dengue virus infection. Journal of Neuroinfectious Diseases, v. 5, p. 138, 2014.
- FILHO, G. B. Bogliolo – Patologia. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.
- GARG, R. K. *et al.* Dengue encephalopathy: very unusual neuroimaging findings. Journal of NeuroVirology, v. 23, p. 605–609, 2017. doi:10.1007/s13365-017-0547-7.
- HAMEED, S.; HASHMAT, O.; MEMON, M.; WASAY, M. Cerebral venous sinus thrombosis with positive dengue serology. Pakistan Journal of Neurological Sciences, v. 14, n. 4, 2019. -
- KAUR, M.; MAHAJAN, P.; GUPTA, M. Posterior reversible encephalopathy syndrome in dengue: a rare manifestation. International Journal of Research in Medical Sciences, v. 10, p. 513–515, 2022. doi:10.18203/2320-6012.ijrms20220341.
- KOELMAN, D. L.; MATEEN, F. J. Acute disseminated encephalomyelitis: current controversies in diagnosis and outcome. Journal of Neurology, v. 262, n. 9, p. 2013–2024, 2015. -
- MADI, D. *et al.* Dengue encephalitis – A rare manifestation of dengue fever. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine, v. 4, supl. 1, p. S70–S72, 2014.
- MANCHANDA, R. *et al.* Cerebral venous sinus thrombosis as delayed complication of dengue infection: a case report and mini review. Journal of Medical Evidence, v. 5, n. 2, p. 145–147, abr.–jun. 2024. doi:10.4103/JME.JME_47_23.
- MESSIAS, K. *et al.* Clinical spectrum of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease in Brazil: a single-center experience. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 81, n. 11, p. 980–988, 2023. -
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Dengue and severe dengue. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>. Acesso em: 27 jun. 2025.
- PUCCIONI-SOHLER, M.; ROSADAS, C.; CABRAL-CASTRO, M. J. Neurological complications in dengue infection: a review for clinical practice. Arq Neuropsiquiatr., v. 71, n. 9B, p. 667–671, 2013. doi:10.1590/0004-282x20130147.
- RAHMLow, M. R.; KANTARCI, O. Fulminant demyelinating diseases. Neurohospitalist, v. 3, n. 2, p. 81–91, abr. 2013.

RAYAMAJHI, A. *et al.* Unraveling the neurological intricacies: a rare case of Guillain-Barre syndrome in dengue fever. *Oxford Medical Case Reports*, v. 2024, n. 9, omae099. doi:10.1093/omcr/omae099.

SIMMONS, C. P. *et al.* Dengue. *New England Journal of Medicine*, v. 366, n. 15, p. 1423–1432, 2012. doi:10.1056/NEJMr1110265.

SOARES, C.; PUCCIONI-SOHLER, M. Diagnosis criteria of dengue encephalitis. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 72, n. 3, p. 263, 2014.

SOUZA, A. *et al.* Encefalomielite aguda disseminada com provável etiologia de *Bartonella henselae*. *Revista Paulista de Pediatria*, v. 30, n. 2, p. 282–285, 2012. -

THOMAS, S. J. *et al.* Infecção pelo vírus da dengue: prevenção e tratamento. *UpToDate*, abr. 2025.

TRIPATHI, A. K.; PANDEY, A. K.; ARORA, A. Mild Encephalitis/Encephalopathy with Reversible Splenial Change in Dengue Fever: The Boomerang Sign. *Indian Journal of Pediatrics*, v. 88, p. 95–96, 2021. doi:10.1007/s12098-020-03420-x.

TRIVEDI, S.; CHAKRAVARTY, A. Neurological complications of dengue fever. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, v. 22, n. 8, p. 515–529, 2022. doi:10.1007/s11910-022-01213-7.

UPTODATE. Cerebral venous thrombosis: treatment and prognosis. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/cerebral-venous-thrombosis-treatment-and-prognosis>. Acesso em: 29 jun. 2025.

VASANTHI, N.; VAIRAMON, P. M.; GOWTHAM, T.; DAS, A. K. Unusual presentation of dengue fever—cerebral venous thrombosis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, v. 9, n. 6, p. OD09–OD10, jun. 2015. doi:10.7860/JCDR/2015/13132.6068.

WANG, C. X. Assessment and Management of Acute Disseminated Encephalomyelitis (ADEM) in the Pediatric Patient. *Paediatric Drugs*, v. 23, n. 3, p. 213–221, maio 2021.

YOUNG, N. P. *et al.* Perivenous demyelination: association with clinically defined acute disseminated encephalomyelitis and comparison with pathologically confirmed multiple sclerosis. *Brain*, v. 133, n. 2, p. 333–348, fev. 2010.

Neurologia

DIAGNÓSTICOS, TRATAMENTOS E CIRURGIAS

Edição X

CAPÍTULO 05

DOI

10.59290/1753630150

REABILITAÇÃO PÓS-AVC COM REALIDADE VIRTUAL: REVISÃO SISTEMÁTICA COMPARATIVA COM A FISIOTERAPIA

EDUARDO ARAÚJO QUARTIERI¹
VITÓRIA FERREIRA LAURENÇO¹
ANA BEATRIZ VAZZOLER¹
ANIKE ASSIS RODRIGUES¹
MARIA LUIZA PEREIRA ALEXANDREI¹
AMANDA APARECIDA NASCIMENTO MIRANDA¹
JULIA BRANDÃO COSTA¹
MARIA VITÓRIA LANGA¹
RAFAEL SCHUENK¹

¹Discente - Medicina da Universidade de Vila Velha.

Palavras-chave: Reabilitação de AVC; Realidade Virtual; Recuperação Funcional.

INTRODUÇÃO

A reabilitação pós-acidente vascular cerebral (AVC) representa um dos maiores desafios da medicina contemporânea, dada a elevada prevalência de sequelas motoras e funcionais que impactam significativamente a qualidade de vida dos pacientes (ZHANG *et al.*, 2023), resultando em dificuldades para realizar movimentos de forma autônoma (CHOY *et al.*, 2023).

A identificação precoce do AVC isquêmico agudo é fundamental para o direcionamento terapêutico, sendo a tomografia computadorizada de crânio o método de imagem mais empregado na avaliação inicial, pois permite detectar sinais precoces de isquemia.

Após o evento agudo, a reabilitação torna-se essencial para restaurar a função motora, especialmente dos membros superiores, frequentemente acometidos.

Diversos instrumentos são utilizados para mensurar a recuperação funcional, como o *Action Research Arm Test* (ARAT), que avalia a capacidade do indivíduo em realizar tarefas funcionais com o membro superior, abrangendo subescalas de alcance, preensão, pinça e função motora grossa (DA SILVA & TORRES, 2024).

O avanço tecnológico nas últimas décadas proporcionou o surgimento de novas abordagens terapêuticas, entre elas a realidade virtual (RV), que se destaca pela capacidade de criar cenários interativos e personalizados. A RV permite que o terapeuta desenvolva e ajuste exercícios que, na prática convencional, seriam inseguros, difíceis de executar ou economicamente inviáveis (HAO *et al.*, 2022).

A experiência imersiva proporcionada por sistemas baseados em múltiplos sensores amplia as possibilidades de intervenção, tornando o processo de reabilitação mais motivador e

adaptado às necessidades individuais dos pacientes.

O processo de reabilitação daqueles sensibilizados pelo AVC consiste em uma jornada complexa envolvendo múltiplas dimensões, criando assim um cenário único para cada paciente.

Desse modo a Inteligência Artificial (IA) emerge como um meio de auxílio na reabilitação motora dos pacientes vítimas de AVC, uma vez que além de estimular o mecanismo de neuroplasticidade, apresenta um caráter prazeroso, envolvente e dinâmico, favorecendo uma maior adesão e comprometimento dos pacientes no que tange ao tratamento.

Os benefícios potenciais da RV incluem não apenas a melhora da função motora, mas também o aumento da motivação e do engajamento dos pacientes, aspectos fundamentais para a adesão ao tratamento (DA SILVA & TORRES, 2024).

Além disso, a literatura aponta que intervenções mais prolongadas, com duração entre seis e doze semanas, tendem a promover ganhos mais expressivos em escalas como o ARAT, quando comparadas a intervenções de curta duração (SOLEIMANI, GHAZISAEEDI & HEYDARI, 2024).

A integração de tecnologias inovadoras, como a inteligência artificial, à RV abre novas perspectivas para a personalização do tratamento, permitindo ajustes dinâmicos baseados no desempenho do paciente.

Essa abordagem pode contribuir para superar o fenômeno de platô observado em terapias convencionais, no qual a progressão funcional se estabiliza após determinado período.

Assim, este estudo é justificado pela necessidade de compreender e avaliar o papel da realidade virtual, seja usada de forma independente ou em conjunto com a IA, e seus efeitos na reabilitação de pacientes, bem como como

essa abordagem alternativa pode proporcionar maiores benefícios e motivação aos pacientes quando comparada a outros métodos e processos de reabilitação, com o objetivo de avaliar a eficácia da RV em relação à recuperação funcional, adesão ao tratamento e influência emocional, fornecendo evidências para informar a prática clínica e futuras investigações.

METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão sistemática realizada no período de junho de 2025, com o objetivo de avaliar a eficácia da realidade virtual (RV) em comparação à fisioterapia convencional na reabilitação pós-AVC.

A pesquisa foi conduzida nas bases de dados PubMed e Google Acadêmico, utilizando uma estratégia de busca estruturada com descritores controlados e operadores booleanos.

Os descritores utilizados foram: (*Stroke Rehabilitation OR Post-Stroke Rehabilitation OR Stroke*) AND (*Virtual Reality OR Immersive Simulation OR Computer-Assisted Therapy*) AND (*Functional Recovery OR Motor Recovery*).

Na base de dados PubMed, foram identificados 268 artigos inicialmente, utilizando os descritores e o filtro de 5 anos.

Após a aplicação do filtro “*full text*” (texto completo), o número foi reduzido para 261 artigos. Em seguida, ao aplicar os filtros de ensaios clínicos e metanálises, restaram 68 artigos.

Após triagem manual por título e resumo, 12 artigos foram selecionados. No Google Acadêmico, foram identificados 40.600 artigos inicialmente.

Após a aplicação do filtro de 5 anos, o número foi reduzido para 16.800 artigos, e a seleção manual resultou em 15 artigos, com base em um consenso entre os autores.

Para otimizar o levantamento e a extração de dados, foi utilizada a ferramenta SciSpace, que auxiliou na organização, análise e interpretação dos artigos selecionados.

Durante a triagem inicial, a ferramenta foi utilizada para processar os textos completos dos artigos e identificar automaticamente palavras-chave, conceitos relevantes e seções específicas, como metodologia, resultados e conclusões.

Isso facilitou a exclusão de artigos que não atendiam aos critérios de inclusão, ao destacar automaticamente termos e tópicos que não estavam alinhados ao objetivo da revisão.

Na etapa de extração de dados, a ferramenta permitiu a coleta estruturada de informações-chave, como autor, ano de publicação, tipo de intervenção com RV, duração e frequência da intervenção, tipo de estudo e principais desfechos avaliados (função motora, equilíbrio, cognição, entre outros).

As informações extraídas foram organizadas automaticamente no **Quadro 5.1**, o que facilitou a análise e a síntese dos resultados.

Além disso, a ferramenta foi utilizada para realizar buscas rápidas dentro dos textos completos, permitindo comparar resultados entre os estudos e identificar padrões relevantes.

Os critérios de inclusão para a seleção dos estudos foram: artigos publicados entre 2020 e 2025, nos idiomas português e inglês, disponíveis na íntegra, e que incluíssem ensaios clínicos randomizados (RCTs), revisões sistemáticas, revisões sistemáticas com metanálise, estudos de coorte e estudos observacionais longitudinais, desde que com foco na reabilitação pós-AVC com realidade virtual.

Foram excluídos artigos que não apresentavam texto completo, que não abordavam diretamente a proposta investigada ou que não atendiam aos critérios de inclusão descritos.

A triagem dos artigos foi realizada em duas etapas: inicialmente, foi feita a seleção por título e resumo, com base nos critérios de inclusão e exclusão, seguida pela leitura completa dos estudos potencialmente elegíveis para confirmar sua inclusão. Após a triagem, 27 estudos foram incluídos na revisão, sendo 12 da PubMed e 15 do Google Acadêmico.

Para avaliar a qualidade metodológica dos estudos incluídos, foram utilizadas as ferramentas AMSTAR-2 e PEDro. O AMSTAR-2 foi aplicado às revisões sistemáticas e metanálises, avaliando critérios como transparência metodológica, avaliação de viés e adequação das análises estatísticas.

Já a escala PEDro foi utilizada para os ensaios clínicos randomizados, considerando aspectos como randomização, cegamento, análise por intenção de tratar e descrição dos resultados.

Apenas estudos com qualidade moderada a alta, conforme os critérios dessas ferramentas, foram incluídos na análise final.

Os resultados foram apresentados de forma descritiva, organizados em categorias temáticas que abordam as intervenções com RV e sua comparação com a reabilitação convencional.

A extração de dados foi conduzida de forma manual com o consenso dos autores, e também com o auxílio da ferramenta SciSpace, garantindo maior precisão e eficiência no processo, além de reduzir o tempo necessário para a análise e minimizar erros.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A utilização da realidade virtual (RV) na reabilitação neurológica tem demonstrado resultados promissores, ampliando os recursos das terapias tradicionais (fisioterapia tradicional e terapia ocupacional).

Foram analisadas 27 publicações recentes, incluindo 4 ensaios clínicos randomizados, 7

revisões sistemáticas com metanálise e 16 outros tipos de estudos, que apontam benefícios significativos da RV nas funções motoras e cognitivas de pacientes com condições como acidente vascular cerebral, doença de Parkinson, esclerose múltipla e lesão medular (DEMECO *et al.*, 2023).

A RV pode servir como ferramenta eficaz para otimizar a reabilitação pós-AVC (BEDAR *et al.*, 2023; DA SILVA & TORRES, 2024). Em muitos casos, os resultados superam os obtidos com terapias convencionais, especialmente devido ao aumento da motivação, adesão e engajamento dos pacientes (ADERINTO *et al.*, 2023).

A RV proporciona ganhos adicionais em termos de função motora, equilíbrio e cognição geral, sobretudo quando implementada como complemento à terapia convencional (HADJIPANAYI *et al.*, 2025; GAO *et al.*, 2021).

De acordo com Zhang *et al.*, (2023) a realidade virtual (RV) apresenta potencial significativo para a reabilitação de pacientes acometidos por acidente vascular cerebral (AVC), promovendo melhorias na mobilidade dos membros superiores e inferiores, no equilíbrio e na marcha.

Esses avanços contribuem positivamente para a recuperação funcional, com evidências de redução da dor, fortalecimento muscular e estímulo à recuperação sensorial.

Além disso, conforme apontado por Chen *et al.*, (2022), a RV pode colaborar com a reabilitação cognitiva e favorecer o desempenho nas atividades de vida diária.

Nesse contexto, Xiao *et al.* destacam que, de modo geral, a RV tende a apresentar eficácia superior em comparação à terapia convencional.

Além disso, a aplicação da terapia com realidade virtual, em associação à reabilitação neu-

rológica, demonstrou impacto positivo na melhora do estado emocional e na atenuação dos sintomas depressivos em indivíduos no período de recuperação pós-AVC (KIPER *et al.*, 2022).

No entanto, Khan *et al.*, (2021) e Peng *et al.*, (2021) observam que, embora os programas de reabilitação pós-AVC que utilizam realidade virtual estejam associados a melhores desfechos funcionais, as diferenças em relação à terapia tradicional não alcançam significância estatística em todos os casos.

Quanto ao possível impacto positivo da realidade virtual na recuperação de funções cognitivas, a revisão conduzida por Cao *et al.*, (2021) identificou benefícios clínicos significativos na melhora da gravidade do comprometimento da linguagem, quando comparada à reabilitação convencional. No entanto, não foram observados efeitos relevantes sobre a comunicação funcional, a evocação de palavras e a habilidade de repetição.

Em um ensaio clínico determinado com indivíduos específicos pós-AVC e hemiparesia grave persistente, a intervenção combinada de estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS) e realidade virtual (VR) testada resultou em melhoria clinicamente significativa da função motora do superior, avaliada por escalas como a *Fugl-Meyer Assessment* e o *Wolf Motor Function Test*, quando comparado à fisioterapia convencional baseada em exercícios físicos e ativos. Os ganhos motores foram consistentes em todas as medidas avaliadas, enquanto os efeitos sobre a função sensorial foram limitados e semelhantes entre os grupos (LEE & CHUN 2014; VIANA *et al.*, 2014 *apud* LLOREN *et al.*, 2021).

Diferente dos métodos tradicionais, que geralmente são repetitivos e dependem da supervisão contínua de profissionais, os sistemas de RV, especialmente quando integrados à inte-

ligência artificial (IA), proporcionam reabilitação personalizada e interativa (BAI *et al.*, 2022).

Esses recursos permitem o monitoramento em tempo real, ajustes automáticos de dificuldade, correção de movimentos e estímulos multisensoriais, favorecendo a neuroplasticidade e promovendo aumento de substância cinzenta em áreas motoras do cérebro (BAI *et al.*, 2022; KELLER *et al.*, 2020).

Segundo Spiteri *et al.* as experiências gamificadas e caráter lúdico da tecnologia, são particularmente eficazes em idosos e pacientes com comprometimento cognitivo leve (SHIQI XU *et al.*, 2019).

A escalabilidade e acessibilidade da RV também se destacam: a possibilidade de realizar exercícios em casa ou em ambientes não clínicos amplia o alcance da reabilitação. Além disso, a simulação de situações reais auxilia na recuperação de habilidades funcionais do cotidiano (SOLEIMANI *et al.*, 2024).

No entanto, desafios como o alto custo, questões de segurança e a escassez de plataformas clínicas customizadas ainda limitam sua ampla implementação (BAI *et al.*, 2022). Mesmo assim, a RV representa uma ferramenta promissora no campo da reabilitação neurológica.

CONCLUSÃO

Os estudos analisados demonstraram que a realidade virtual (RV), especialmente quando combinada com inteligência artificial (IA), oferece benefícios substanciais na reabilitação de pacientes com condições neurológicas, como AVC, doença de Parkinson e esclerose múltipla.

A acessibilidade da RV, aliada à possibilidade de uso em casa, garante a continuidade e a regularidade do tratamento, o que é crucial para a recuperação funcional.

Embora a RV apresente um potencial promissor, desafios como custos elevados, questões de segurança e a ausência de plataformas clínicas consolidadas ainda limitam sua implementação ampla.

Apesar dessas limitações, os achados desta revisão são consistentes com a literatura existente, que aponta a RV como uma ferramenta promissora para reabilitação neurológica.

Estudos futuros devem priorizar amostras maiores, intervenções padronizadas e análises de custo-efetividade para avaliar a viabilidade da implementação em larga escala.

Além disso, é essencial investigar os efeitos a longo prazo da RV, considerando que a maioria dos estudos analisados avaliou apenas resultados imediatos ou de curto e medio prazo.

Portanto, é vital conduzir estudos adicionais com amostras mais amplas e os resultados dos efeitos a longo prazo também devem ser avaliados.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores do presente artigo declaram não ter nenhum conflito de interesse e não receber financiamento de nenhuma instituição.

Quadro 5.1 Intervenções com realidade virtual em reabilitação pós-AVC

Autor (Ano)	Tipo de intervenção RV	Principais resultados com RV
Keller <i>et al.</i> (2020)	VAI com ou sem fisioterapia	AROM ↑; aumento de substância cinzenta (VPM)
Llorens <i>et al.</i> (2021)	tDCS + RV (30 min) + fisioterapia (30 min)	FMA ↑ significativamente
Cao <i>et al.</i> (2021)	RV imersiva e semi-imersiva	↓ Severidade da afasia (SMD 0,70, p = 0,05)
Khan <i>et al.</i> (2021)	RV pós-AVC	Não houve diferença estatisticamente significativa entre RV e terapia convencional (FMA, MMSE, BBS)
Gao <i>et al.</i> (2021)	RV com exercícios cognitivo-motores baseados em jogos	Melhora na cognição, função motora, humor e AVD
Peng <i>et al.</i> (2021)	RV com console de jogos Xbox Kinect (30 minuto/5 dias/ 4 semanas)	Forte melhora na função motora (SMD = 1,14)
Bai <i>et al.</i> (2022)	IA + RV	FMA-UE, FMA-LE, BBS ↑ no grupo RV + IA
Chen <i>et al.</i> (2022)	Terapia de exercícios assistida por RV	FMA-UE, FIM, MMT, ARAT ↑
Errante <i>et al.</i> (2022)	Terapia AO + VR	Controle motor de membro superior ↑
Leong <i>et al.</i> (2022)	Terapia VAMR (30 a 120 min → 1 a 8 sem)	FMA-UE e FIM ↑
Xiao <i>et al.</i> (2022)	RV comparada com CACR	↑Função cognitiva (MMSE ↑ e MoCA ↑)

Chen <i>et al.</i> (2022)	RV com tarefas motoras personalizadas	FMA-UE, FIM, MMT e ARAT ↑
Hao <i>et al.</i> (2022)	RV com jogos e sensores de movimento	Melhora na recuperação funcional e no equilíbrio
Aderinto <i>et al.</i> (2023)	RVBR	FMA ↑ e ↑ adesão independência funcional no grupo com RV
Bedar <i>et al.</i> (2023)	RV imersiva	Melhora da função do membro superior
Rodríguez-Hernández <i>et al.</i> (2023)	Reabilitação convencional (100 min) + RV (50 min)	Função motora (FMA, ARAT) ↑; espasticidade (Ashworth) ↓
Zhang <i>et al.</i> (2023)	RV + fisioterapia convencional (30 e 120 min. → 2 a 12 sem)	FMA e BBT ↑ no grupo com RV
Demeco <i>et al.</i> (2023)	RV imersiva	FMA e BBS ↑, melhora na motivação e adesão dos pacientes
Choy <i>et al.</i> (2023)	RV imersiva de tiro de basquete + MI com vídeo 3D e instrução em áudio	↑ ativação cortical (EEG)
Kiper <i>et al.</i> (2023)	IVR+ psicoterapia + atividade física	↓ Sintomas depressivos ↑ AVD
Zhang <i>et al.</i> (2023)	IVR e NIVR	Melhora na função de membros, equilíbrio, marcha e atividades diárias (evidência de qualidade “muito baixa” a “moderada”)
Soleimani <i>et al.</i> (2024)	NIVR, RV semi-imersiva e IVR	FMA, ARAT e WMFT ↑ (IVR com melhor FMA); NIVR → melhor BBT
Olana <i>et al.</i> (2025)	Revisão/meta-análise de RV — híbridas IVR/NIVR	AVD e qualidade de vida ↑
Villarroel <i>et al.</i> (2025)	RV não imersiva	FMA e BBT ↑
Xu <i>et al.</i> (2025)	RV gamificada (30 min, 3x/semana por 6 semanas)	FMA e BBT ↑ no grupo RV
Da Silva e Torres (2025)	RV interativa com <i>feedback</i> visual + fisioterapia	FMA-UE, BBT e AVD ↑ no grupo com RV
Hadjipanayi <i>et al.</i> (2025)	RV incluindo desafios baseados em regras e terapias criativas	↑ motivação e engajamento; neuroplasticidade e melhora da qualidade de vida

Abreviações: Realidade virtual (RV); Inteligência artificial (IA); Interatividade anatômica virtual (VAI); Ação-observação (AO); Função motora dos membros superiores → Avaliação de Fugl-Meyer (FMA-UE); Função motora → Avaliação de Fugl-Meyer (FMA); Avaliação de Fugl-Meyer para membro inferior (FMA-LE); Escala de equilíbrio de Berg (BBS); Realidade virtual não imersiva (NIVR); Realidade virtual imersiva (IVR); Teste de Caixa e Bloco → destreza manual (BBT); Amplitude de movimento ativa (AROM); Teste de braço de pesquisa de ação → função motora fina (ARAT); Terapia de realidade virtual, aumentada e mista (VAMR); Estimulação transcraniana por corrente contínua combinada (tDCS); Medida de Independência Funcional (FIM); Teste Muscular Manual (MMT); Morfometria baseada em voxel (VPM); Atividades de vida diária (AVD); Reabilitação cognitiva assistida por computador (CACR); Mini-exame do estado mental (MMSE); Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA); Medida de Independência Funcional (FIM); Reabilitação Baseada em Realidade Virtual (RVBR); Eletroencefalograma (EEG).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADERINTO, O. *et al.* Effect of immersive virtual reality therapy on depressive symptoms in stroke survivors: a randomized controlled trial. *Clinical Interventions in Aging*, v. 17, p. 1673–1685, 2023. doi:10.2147/CIA.S375754.

BAI, Y.; LIU, F.; ZHANG, H. Artificial intelligence limb rehabilitation system on account of virtual reality technology on long-term health management of stroke patients in the context of the internet. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, v. 2022, p. 1–9, 2022. doi:10.1155/2022/2688003.

BEDAR, K. *et al.* Virtual reality intervention and its impact on upper extremity function in the stroke population: a scoping review. *Games for Health Journal*, v. 12, n. 6, p. 429–439, 2023. doi:10.1089/g4h.2022.0239.

CAO, Y. *et al.* Effects of virtual reality in post-stroke aphasia: a systematic review and meta-analysis. *Neurological Sciences*, v. 42, p. 5249–5259, 2021. doi:10.1007/s10072-021-05202-5.

CHEN, J.; OR, C. K.; CHEN, T. Effectiveness of using virtual reality–supported exercise therapy for upper extremity motor rehabilitation in patients with stroke: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JMIR Serious Games*, v. 9, n. 4, e24111, 2021. doi:10.2196/24111.

CHEN, X. *et al.* Effects of virtual reality rehabilitation training on cognitive function and activities of daily living of patients with poststroke cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2022. doi:10.1016/j.apmr.2022.03.012.

CHOY, C. S. *et al.* Virtual reality and motor imagery for early post stroke rehabilitation. *Biomedical Engineering Online*, v. 22, n. 1, p. 66, 2023. doi:10.1186/s12938-023-01124-9.

DEMECO, A. *et al.* Immersive virtual reality in post stroke rehabilitation: a systematic review. *Sensors*, v. 23, n. 3, p. 1712, 2023. doi:10.3390/s23031712.

ERRANTE, A. *et al.* Effectiveness of action observation therapy based on virtual reality technology in the motor rehabilitation of paretic stroke patients: a randomized clinical trial. *BMC Neurology*, v. 22, n. 1, p. 174, 2022. doi:10.1186/s12883-022-02640-2.

GAO, M. *et al.* A novel active rehabilitation model for stroke patients using EEG signals and deep learning technology. *Frontiers in Aging Neuroscience*, v. 13, p. 766525, 2021. doi:10.3389/fnagi.2021.766525.

HADJIPANAYI, D.; CHRISTODOULOU, C.; MICHAEL-GRIGORIOU, D. Virtual and augmented reality-based interventions in neurorehabilitation: current applications and future directions. In: NTOULIAS, G. (ed.). *Virtual and Augmented Reality in Neurology: Advances and Applications*. Cham: Springer, 2024. p. 109–125. doi:10.1007/978-3-031-87158-0_7.

HAO, J. *et al.* Efeitos da realidade virtual na reabilitação do AVC em estágio inicial: uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. *Physiotherapy Theory and Practice*, v. 39, n. 12, p. 2569–2588, 2022. doi:10.1080/09593985.2022.2094302.

KHAN, A.; PODLASEK, A.; SOMAA, F. Virtual reality in post-stroke neurorehabilitation – a systematic review and meta-analysis. *Topics in Stroke Rehabilitation*, v. 30, n. 1, p. 53–72, 2021. doi:10.1080/10749357.2021.1990468.

KELLER, J. *et al.* Virtual reality-based treatment for regaining upper extremity function induces cortex grey matter changes in persons with acquired brain injury. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, v. 17, n. 1, p. 127, 2020. doi:10.1186/s12984-020-00754-7.

KIPER, P. *et al.* Effects of immersive virtual therapy as a method supporting recovery of depressive symptoms in post-stroke rehabilitation: randomized controlled trial. *Clinical Interventions in Aging*, v. 17, p. 1673–1685, 2022. doi:10.2147/CIA.S375754.

LEONG, S. C. *et al.* Examining the effectiveness of virtual, augmented, and mixed reality (VAMR) therapy for upper limb recovery and activities of daily living in stroke patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, v. 19, n. 1, p. 133, 2022. doi:10.1186/s12984-022-01071-x.

LLORENS, R. *et al.* Effectiveness of a combined transcranial direct current stimulation and virtual reality-based intervention on upper limb function in chronic individuals post-stroke with persistent severe hemiparesis: a randomized controlled trial. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, v. 18, n. 1, p. 96, 2021. doi:10.1186/s12984-021-00896-3.

PENG, Q.; YIN, L.; CAO, Y. Effectiveness of virtual reality in the rehabilitation of motor function of patients with subacute stroke: a meta-analysis. *Frontiers in Neurology*, 2021. doi:10.3389/fneur.2021.639535.

RODRÍGUEZ-HERNÁNDEZ, M. *et al.* Can specific virtual reality combined with conventional rehabilitation improve poststroke hand motor function? A randomized clinical trial. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, v. 20, n. 1, p. 48, 2023. doi:10.1186/s12984-023-01170-3.

SILVA, I. M. Avaliação da influência da realidade virtual na reabilitação funcional de idosos pós-AVC. 2025. Dissertação (Mestrado em Reabilitação Funcional) – Centro Universitário São José, Rio de Janeiro, 2025.

SOLEIMANI, M.; GHAZISAEEDI, M.; HEYDARI, S. The efficacy of virtual reality for upper limb rehabilitation in stroke patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, v. 24, n. 1, p. 73, 2024. doi:10.1186/s12911-024-02534-y.

VILLARROEL, R. *et al.* Virtual reality therapy for upper limb motor impairments in patients with stroke: a systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy Research International*, v. 29, n. 2, e70040, 2024. doi:10.1002/pri.70040.

OLANA, D. D. *et al.* Effect of upper limb training based on virtual reality on activities of daily living and quality of life in stroke survivors: a systematic review and meta-analysis. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, v. 22, p. 92, 2025. doi:10.1186/s12984-025-01603-1.

XIAO, Z. *et al.* Comparison of virtual reality and computer assisted cognitive rehabilitation in post stroke patients: network meta analysis. *Journal of Clinical Neuroscience*, v. 103, p. 85–91, 2022. doi:10.1016/j.jocn.2022.07.005.

XU, S. *et al.* Virtual reality enhanced exercise training in upper limb function of patients with stroke: meta-analytic study. *JMIR Serious Games*, v. 12, p. e66802, 2024. doi:10.2196/66802.

ZHANG, B.; WONG, K. P.; QIN, J. Effects of virtual reality on the limb motor function, balance, gait, and daily function of patients with stroke: systematic review. *Medicina*, v. 59, n. 4, p. 813, 2023. doi:10.3390/medicina59040813.

ZHANG, J. *et al.* Effect of virtual reality-based training on upper limb dysfunction during post-stroke rehabilitation: a meta-analysis combined with meta-regression. *Journal of Integrative Neuroscience*, v. 22, n. 12, p. 225, 2023. doi:10.1186/s12984-025-01603-1.

Neurologia

DIAGNÓSTICOS, TRATAMENTOS E CIRURGIAS

Edição X

CAPÍTULO 06

DOI

10.59290/9101595911

PARTICIPAÇÃO E DESAFIOS DA EQUIPE DE ENFERMAGEM NO PROCESSO DE DOAÇÃO DE ÓRGÃOS E TECIDOS

TAYRINE NASCIMENTO MENDES¹
SAULO BARRETO CUNHA DOS SANTOS²
THIAGO RIBEIRO CAMPOS³
JOSÉ JANAILSON HIPÓLITO⁴
REGIVANA MARIA DA SILVA MENDES¹
LUIS EUFRASIO FARIAS NETO⁵
BRUNO COSTA NASCIMENTO⁶
LUIZ CLÁUDIO RIBEIRO PEREIRA⁷

JAQUELINY MENDES SANTANA⁸
EMANUELLA MACEDO SILVA⁹
LEONARDO AGUIAR MUNIZ FEITOSA¹⁰
MARIA TASSYELIA BATISTA CARLOS¹¹
VALDENIA RODRIGUES TEIXEIRA¹²
WALFRIDO FARIAS GOMES¹³
BRUNA DA CONCEIÇÃO LIMA¹⁴

¹Enfermeira pela Faculdade Luciano Feijão.

²Mestrando em Gestão da Qualidade em Serviços de Saúde pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

³Especialista em Terapia Intensiva pela Universidade Estadual Vale do Acaraú.

⁴Graduando em Enfermagem pela Universidade Estadual Vale do Acaraú.

⁵Especialista em Centro Cirúrgico e Central de Material Esterilizado pelo Centro Universitário Inta.

⁶Graduando em Enfermagem pela Faculdade 05 de Julho.

⁷Especialista em Terapia Intensiva pelo Centro Universitário Venda Nova do Imigrante.

⁸Mestra em Ciências Médicas pela Universidade de Fortaleza.

⁹Especialista, Residência Multiprofissional em Urgência e Emergência pelo Centro Universitário Inta.

¹⁰Graduando em Medicina pelo Centro Universitário Inta.

¹¹Especialista em Terapia Intensiva pela Faculdade Ítalo Brasileiro.

¹²Mestranda em Saúde e Gestão do Trabalho pela Universidade do Vale do Itajaí.

¹³Especialista em Saúde Pública pelo Centro Universitário Inta.

¹⁴Especialista em Urgência, Emergência e Terapia Intensiva pelo Centro Universitário Inta.

Palavras-chave: Obtenção de Tecidos e Órgãos; Transplantes; Enfermagem.

INTRODUÇÃO

A cirurgia de transplante é uma medida médica crucial que implica na substituição de um órgão vital (como coração, pulmão, rim, pâncreas e fígado) ou tecido essencial (incluindo medula óssea, córneas e ossos) em um paciente afetado, utilizando um órgão ou tecido saudável obtido de um doador, esteja ele vivo ou falecido.

Assim, o transplante de órgãos e tecidos é um ato que melhora a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes e tem um grande impacto benéfico na saúde pública e na carga socioeconômica da falência de órgãos (VANHOLDER *et al.*, 2021).

O transplante de órgãos representa frequentemente a única alternativa terapêutica viável para pessoas em estágio terminal de insuficiência funcional.

No Brasil, o Decreto n.º 9.175/2017 estabelece que a doação de órgãos pode ocorrer em vida ou após a confirmação de morte encefálica, conforme especificado pela Resolução n.º 2.173/2017 do Conselho Federal de Medicina.

A morte encefálica é determinada pelo fim das funções cerebrais, caracterizada pela ausência de atividade cortical e de tronco encefálico (BRASIL, 2017).

No cenário brasileiro, de 2001 a 2017, houve um aumento no número de transplantes. Na comparação da frequência absoluta nacional neste período, houve acréscimo de cerca de 150%, de 3.520 transplantes no ano de 2001 para 8.669 transplantes no ano de 2017.

Conforme o Registro Brasileiro de Transplantes, no primeiro semestre de 2019, o Brasil registrou um total de 1.764 doadores efetivos em todo o país.

Os transplantes de rins e fígado se destacaram nesse período, demonstrando a importância

desses procedimentos para salvar vidas e melhorar a qualidade de vida dos receptores (SOARES *et al.*, 2020; BRASIL, 2019).

Com esses números, o Brasil solidifica sua posição como um país de destaque no cenário dos transplantes de órgãos, destacando-se por possuir o maior sistema público para a realização desses procedimentos, sob coordenação do Sistema Nacional de Transplante de Órgãos. Isso evidencia o compromisso do país em oferecer acesso universal e de qualidade a esses serviços médicos essenciais (TRIGUEIRO *et al.*, 2020).

Todavia, os números de transplantes poderiam ser ainda mais significativos, se não fossem as desigualdades regionais na realização dos transplantes e desafios enfrentados no processo de captação de doadores pela equipe de saúde, como a coordenação logística, avaliação e seleção de receptores e doadores em tempo hábil (SOARES *et al.*, 2020).

A equipe de saúde desempenha um papel crucial nesse processo, e a enfermagem tem uma função essencial na assistência ao potencial doador.

O enfermeiro desempenha um papel estratégico durante o processo de doação de órgãos, pois, ao longo de sua formação, adquire competências e habilidades que lhe permitem orientar os familiares do paciente de forma ética e adequada.

Além de estabelecer relações terapêuticas, esse profissional consegue identificar potenciais doadores de órgãos e implementar cuidados para manter a integridade corporal (COSTA *et al.*, 2018).

A identificação precoce e adequada da morte encefálica realizada pela equipe de enfermagem tem um papel fundamental na identificação precoce e adequada da morte encefálica, garantindo que os critérios diagnósticos sejam cumpridos conforme as diretrizes estabelecidas.

Estudos demonstram que uma compreensão aprofundada dos critérios diagnósticos, como os estabelecidos pelo Conselho Federal de Medicina (CFM) no Brasil, é essencial para evitar equívocos e assegurar que a morte encefálica seja corretamente diagnosticada (BASTOS *et al.*, 2018).

A manutenção adequada do potencial doador realizada pela equipe de enfermagem inclui o manejo adequado dos parâmetros hemodinâmicos, controle da pressão intracraniana, manutenção da oxigenação e suporte ventilatório adequado.

Nesse contexto, o conhecimento e a habilidade da equipe de enfermagem em relação a esses cuidados são fundamentais para preservar a viabilidade dos órgãos a serem transplantados (BASTOS *et al.*, 2018).

A abordagem sensível e o apoio à família também são relevantes no que diz respeito à abordagem à família durante o processo de morte encefálica.

A equipe de enfermagem deve fornecer informações claras, acolhimento emocional e apoio à família, auxiliando na compreensão da situação, respondendo a questionamentos e respeitando suas decisões.

A empatia e a comunicação eficaz por parte da equipe de enfermagem são essenciais para garantir o suporte adequado à família do potencial doador (MOREIRA *et al.*, 2019).

O cuidado ao paciente com qualidade no processo de morte encefálica impacta diretamente a qualidade da assistência prestada ao paciente doador.

Um estudo realizado por Borges *et al.* (2019) revelaram que uma compreensão adequada da morte encefálica permite uma abordagem mais eficiente na manutenção do potencial doador, contribuindo para a preservação da viabilidade dos órgãos a serem transplantados.

A equipe de enfermagem desenvolve o suporte à família e desempenha um papel fundamental no suporte oferecido à família do potencial doador.

Uma pesquisa de Costa *et al.*, (2018) destacou que a equipe de enfermagem desempenha um papel essencial na comunicação com a família, fornecendo informações claras e empáticas sobre o processo de morte encefálica e a possibilidade de doação de órgãos. Essa abordagem sensível e compassiva pode auxiliar a família a compreender e tomar decisões durante um momento de grande impacto emocional.

Contudo, ainda existem muitos desafios no trabalho da enfermagem no tange à captação de doadores de órgãos e tecidos.

Um estudo realizado por Farias & Capeti (2015) reconheceu os obstáculos presentes na área da doação de órgãos e constatou que a maioria dos enfermeiros em exercício nesse campo apontou a carência de programas de educação continuada como o principal desafio enfrentado atualmente.

O resultado ressalta a importância de aplicar a portaria atual sobre educação continuada para avaliar a percepção dos profissionais e da comunidade sobre o assunto.

Isso visa incentivar a participação dos profissionais de saúde da rede municipal na promoção de ações relacionadas ao transplante, em conformidade com as políticas de saúde públicas do país (FARIAS & CAPETI, 2015).

Outra pesquisa sobre o assunto confirma que a equipe de enfermagem enfrenta várias dificuldades durante o processo de seleção e captação de órgãos para transplantes, incluindo desafios na identificação e confirmação da morte encefálica, além da recusa e negação por parte das famílias (MAGALHÃES *et al.*, 2020).

Frente ao exposto, percebe-se que o processo de doação de órgãos e tecidos para transplantes é uma área de extrema importância na

saúde pública, que envolve não apenas aspectos médicos e técnicos, mas também questões éticas, sociais e emocionais. Dentro desse contexto, a equipe de enfermagem atua desde a identificação de potenciais doadores até o cuidado pós-transplante.

Destarte, uma revisão integrativa sobre os desafios da equipe de enfermagem no processo de doação de órgãos e tecidos para transplantes se justifica pela necessidade de compreender e evidenciar os obstáculos enfrentados por esses profissionais.

Além disso, destacará a importância do papel desempenhado por esses profissionais na promoção da doação de órgãos, na garantia da segurança e qualidade dos transplantes e no suporte aos pacientes e familiares envolvidos.

Ao compreender melhor os desafios enfrentados pela equipe de enfermagem nesse contexto, será possível identificar lacunas de conhecimento, áreas de melhoria e oportunidades para o desenvolvimento de intervenções e políticas que visem aprimorar a prática clínica, a formação profissional e a qualidade do cuidado prestado aos pacientes transplantados.

A motivação para o estudo reverbera na prática profissional como técnica de enfermagem. Atualmente na Unidade de Terapia Intensiva de hospital referência na região norte do estado do Ceará.

Ademais, o desenvolvimento de atividades como acadêmica de enfermagem e bolsista de Enfermagem na Organização de Procura de Órgãos (OPO) na mesma instituição.

Por meio dessas atividades, vivencia-se todo o processo de identificação e diagnóstico de morte encefálica, bem como o processo de doação de órgãos e tecidos.

A doação de órgãos e tecidos é um ato de solidariedade e compassividade que pode salvar vidas e melhorar a qualidade de vida de pessoas

que enfrentam doenças graves e condições médicas debilitantes.

É um gesto nobre e altruísta que demonstra a empatia e a solidariedade humana em sua forma mais pura, mesmo no pior momento da vida destas famílias, mas que ainda enfrenta resistência e desafios.

Nesse contexto o objetivo do estudo é identificar na literatura os principais desafios enfrentados pela equipe de enfermagem no processo de doação de órgãos e tecidos para transplantes.

METODOLOGIA

Quando conduzida com precisão metodológica e seguindo um protocolo apropriado, a revisão integrativa da literatura consegue proporcionar uma visão ampla e atualizada do estado da arte em uma área específica de estudo.

Essa abordagem oferece suporte valioso para embasar decisões informadas por evidências científicas sólidas, contribuindo significativamente para o avanço do conhecimento e da prática em determinado campo (PAUL & CRIADO, 2020).

A revisão integrativa representa uma estratégia metodológica inclusiva que abrange tanto estudos experimentais como não experimentais, visando a uma compreensão holística do tema em análise.

Essa abordagem integra dados da literatura teórica e empírica e pode ser aplicada para diversos propósitos, como definição de conceitos, revisão de teorias e evidências, e análise de questões metodológicas específicas em uma determinada área de estudo (WHITTEMOR & KNAFL, 2005).

Para conduzir esta pesquisa, foram adotadas seis etapas sequenciais: em primeiro lugar, houve a identificação do tema e a formulação da pergunta orientadora da pesquisa; em seguida, foram estabelecidos os critérios de inclusão e

exclusão dos estudos, seguido pela busca em bases de dados relevantes; posteriormente, realizou-se a seleção cuidadosa das informações a serem extraídas e a categorização dos estudos identificados; na etapa seguinte, procedeu-se à avaliação crítica dos documentos científicos incluídos na revisão integrativa; após essa análise, foram interpretados os principais resultados encontrados; por fim, apresentou-se de forma organizada e clara a revisão integrativa na sua versão completa (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2019).

Para construir a pergunta de pesquisa norteadora do estudo, utilizou-se a um acrônimo chamado PCC, que significa População, Conceito e Contexto. Nessa estratégia, o P denota a população, o primeiro C denota o conceito de interesse, e o outro C o contexto.

Assim foi definido: P - equipe de enfermagem; C - Desafios no processo de doação de órgãos e tecidos para transplantes; C - literatura científica. Com a aplicação dos elementos da PCC, definiu-se a questão: “Quais as evidências científicas acerca dos desafios enfrentados pela equipe de enfermagem no processo de doação de órgãos e tecidos para transplantes?”.

Os critérios de inclusão adotados para esta revisão compreenderam a seleção de artigos originais completos que abordassem o tema em questão, sem restrição quanto ao ano de publicação ou idioma. Foram excluídos artigos de revisão, editoriais, duplicatas, dissertações e teses, bem como comentários e opiniões de especialistas da área, além de capítulos de livro.

Para identificar os artigos relevantes para a investigação, consultaram-se diversas bases de dados/portais, incluindo a Base de Dados de Enfermagem (BDENF), a Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), o *Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud* (IBECS) e o Centro Nacional de Informação de Ciências Médicas de Cu-

ba (CUMED), acessados por meio da Biblioteca Virtual em Saúde e da *Scientific Electronic Library Online* (SciELO).

Para desenvolver a estratégia de busca, foram utilizados descritores controlados provenientes do Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Esses descritores foram aplicados na formulação da estratégia de busca, empregando os operadores booleanos "AND" e "OR".

Após a aplicação das estratégias de pesquisa nas bases de dados mencionadas, os artigos científicos foram exportados no formato RIS (*Research Information Systems*).

Esses arquivos foram transferidos para o *software* Rayyan, uma ferramenta on-line e gratuita que permite a análise, filtragem e seleção de documentos para estudos de revisão de forma confiável e precisa, reduzindo a possibilidade de erros (OUZZANI *et al.*, 2016).

Após essa etapa, foi realizada uma análise de duplicatas utilizando a função de detecção de duplicatas do software, resultando na exclusão das cópias, mantendo apenas uma versão válida de cada documento.

Em seguida, procedeu-se à análise dos tipos de estudo e à verificação do cumprimento dos critérios de inclusão por meio da revisão dos títulos e resumos. Os estudos que satisfizeram aos critérios de inclusão foram então lidos e analisados na íntegra.

A coleta dos dados foi realizada em abril de 2024, com auxílio de instrumento próprio, contendo as seguintes variáveis: título, autores e ano, objetivo, amostra, país, tipo de estudo, nível de evidência e principais desafios enfrentados pela equipe de enfermagem no processo de doação de órgãos e tecidos.

Após a seleção dos estudos elegíveis, procedeu-se à avaliação do nível de evidência conforme a classificação de Melnyk e Fineout-Overholt (2005).

Os estudos foram categorizados da seguinte maneira: nível I para metanálises de pesquisas experimentais, nível II para pesquisas experimentais, nível III para pesquisas quase-experimentais, nível IV para pesquisas descritivas ou qualitativas, nível V para estudos do tipo relato de caso ou relato de experiência, e nível VI para estudos baseados em consenso e opinião de profissionais especialistas na área.

Essa avaliação permitiu uma compreensão mais precisa do grau de confiabilidade e robustez dos dados disponíveis na revisão integrativa.

Os principais resultados foram apresentados organizadamente em fluxograma, quadro e tabela, além de serem discutidos narrativamente para proporcionar uma compreensão abrangente e detalhada dos achados.

Essa abordagem permitiu uma análise sistemática e clara dos resultados, facilitando a interpretação e a contextualização das descobertas da revisão integrativa.

Por se tratar de um estudo de revisão integrativa e não envolver diretamente seres humanos, não houve necessidade de aprovação por um Comitê de Ética em Pesquisa. Porém, todas as obras utilizadas foram devidamente citadas e referenciadas, garantindo o respeito aos direitos autorais.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a busca nas bases de dados, identificaram-se 80 documentos científicos, dos quais 14 foram excluídos devido à presença de duplicatas.

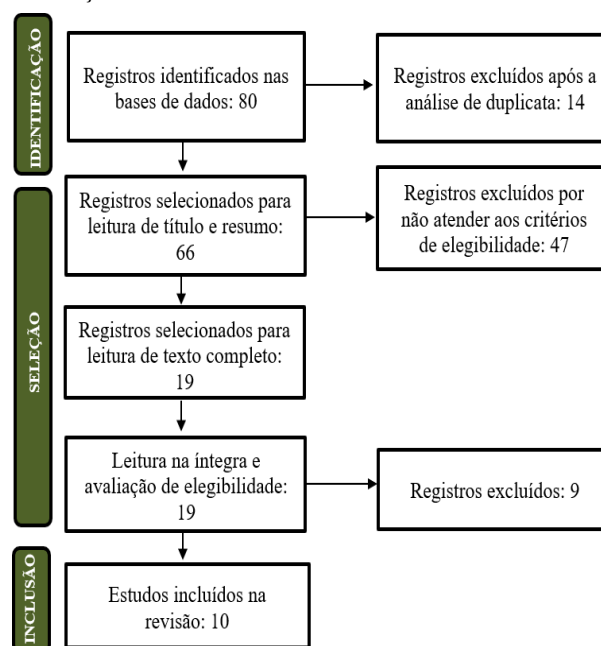
Em seguida, na avaliação dos títulos e resumos, foram excluídos 47 artigos que não atendiam aos critérios de elegibilidade, principalmente devido à temática divergente ($n=43$) e por serem estudos de revisão ($n=4$). Um total de 19 artigos foram selecionados para leitura completa.

Após a análise completa, dois artigos foram excluídos por abordarem especificamente o processo de doação de órgãos durante a pandemia de Covid-19, um era um resumo simples publicado como anais de evento, dois eram dissertações e, um tratava-se de tese.

Além disso, dois artigos tinham foco na percepção de acadêmicos de enfermagem e medicina, e um artigo abordava apenas os desafios enfrentados pela família.

Consequentemente, 10 artigos foram considerados elegíveis para compor a amostra da revisão integrativa, conforme demonstrado na **Figura 6.1** abaixo.

Figura 6.1 Fluxograma ilustrativo do processo de triagem e seleção dos estudos, construído a partir da recomendação PRISMA



O **Quadro 6.2** apresenta a caracterização dos artigos incluídos na amostra da revisão. Os estudos foram publicados em 2023 ($n=1$), 2021 ($n=2$), 2019 ($n=2$), 2015 ($n=1$), 2014 ($n=3$), 2013 ($n=1$).

Os estudos tiveram como objetivo principal compreender as vivências e desafios da equipe de enfermagem durante o processo de doação de órgãos.

Os estudos tiveram como participantes majoritariamente enfermeiros, técnicos e auxiliares de enfermagem. Todos os estudos foram realizados no cenário brasileiro, em sua maioria classificados como estudos qualitativos (n=9) e nível IV (n=10).

Identificaram-se os nove principais desafios enfrentados pela equipe de Enfermagem no processo de doação de órgãos. Houve destaque

para os desafios inerente a ausências de capacitações e desconhecimento ou despreparo das equipes (n=7; 70%), baixo conhecimento da família (n=6; 60%), estrutura física do hospital inadequada (n=4; 40%) e demora para a abertura do protocolo de morte encefálica (n=4; 40%), conforme **Quadro 6.3**.

Quadro 6.2 Caracterização dos artigos científicos incluídos na amostra da revisão integrativa

Nº	Título	Objetivo	Amostra	Nível de evidência
A1	Assistência ao potencial doador de órgãos em morte encefálica em pronto-socorro adulto: perspectiva convergente-assistencial	Investigar situações que interferem na atuação dos profissionais da saúde, na identificação e manutenção do potencial doador em morte encefálica	17 médicos clínicos, 24 enfermeiros, 50 técnicos de enfermagem	Nível IV
A2	Percepção de enfermeiros sobre os cuidados aos potenciais doadores de órgãos	Compreender a percepção do cuidado de enfermagem aos potenciais doadores de órgãos e fatores influenciadores da efetivação da doação	8 enfermeiros	Nível IV
A3	Sentimentos, vivências e expectativas de indivíduos renais transplantados e desafios para o enfermeiro	Identificar sentimentos, vivências e expectativas de indivíduos transplantados, destacando os desafios para o enfermeiro	Não reporta	Nível IV
A4	Gerência do cuidado de enfermagem ao paciente em morte encefálica	Compreender a gerência do cuidado de enfermagem aos pacientes em morte encefálica na perspectiva de enfermeiros atuantes no processo de doação e transplantes de órgãos.	25 enfermeiras	Nível IV
A5	Percepções e experiências de trabalhadores de enfermagem sobre o cuidado ao paciente em morte encefálica	Conhecer as percepções e experiências dos trabalhadores de enfermagem atuantes em terapia intensiva acerca do cuidado de pacientes com suspeita ou diagnóstico de morte encefálica.	6 enfermeiros e 13 técnicos de enfermagem	Nível IV
A6	Os desafios enfrentados pela equipe de enfermagem da comissão intra-hospitalar de doação de órgãos e tecidos para transplantes	Identificar os desafios enfrentados pela equipe de enfermagem da comissão intra-hospitalar de doação de órgãos e tecidos para transplantes em um hospital.	5 enfermeiras	Nível IV
A7	Finitude e a doação de órgãos na visão dos enfermeiros: estudo descritivo	Descrever a visão dos enfermeiros acerca da finitude no processo de doação de órgãos em unidade de terapia intensiva de um hospital transplantador.	15 enfermeiros	Nível IV
A8	Conflitos éticos vivenciados por enfermeiros no processo de doação de órgãos	Conhecer os conflitos éticos vivenciados pelos enfermeiros no processo de doação de órgãos.	11 enfermeiros	Nível IV

A9	Vivência de enfermeiros no processo de doação de órgãos e tecidos para transplante	Conhecer o significado da ação de enfermeiros no processo de doação para viabilizar órgãos e tecidos para transplante.	10 enfermeiros	Nível IV
A10	Percepções da equipe de enfermagem no cuidado ao paciente em morte encefálica	Compreender as percepções da equipe de enfermagem em sua atuação no cuidado ao paciente em morte encefálica.	8 enfermeiros e 18 técnicos e/ou auxiliares de enfermagem	Nível IV

Quadro 6.3 Desafios da equipe de enfermagem no processo de doações de órgãos e tecidos

Desafios	Artigos
Ausências de capacitações Desconhecimento ou despreparo das equipes	A1, A2, A4, A5, A8, A9, A10
Baixo conhecimento da família Mitos e tabus sobre ME ou doação de órgãos	A1, A2, A5, A7, A8, A10
Estrutura física do hospital inadequada	A3, A4, A8, A9
Demora para a abertura do protocolo de morte encefálica	A1, A5, A9, A10
Falhas no processo de comunicação entre a equipe	A1, A2, A8
Envolvimento emocional e dificuldade de dialogar com a família	A4, A7, A10
Falta de uniformidade das condutas e pouca disponibilidade médica/demora da captação pela equipe cirúrgica	A1, A2
Equipe reduzida	A4, A9
Fragilidades na organização do processo de trabalho	A1

A doação de órgãos e tecidos representa um ato relevante do ponto de vista social e científico, que pode salvar vidas diariamente.

Todavia, ainda requer sensibilidade da população, bem como dos profissionais de saúde, para melhor compreensão da importância da doação de órgãos para transplante, para permitir que esse processo seja realizado com menos desafios pela equipe de enfermagem e beneficie mais pessoas (MAGALHÃES *et al.*, 2020).

No presente estudo, identificaram-se os principais desafios vivenciados pela equipe de enfermagem no processo de condução e sensibilização de famílias para a doação de órgãos.

Houve destaque para a ausência de capacitações e o desconhecimento ou despreparo das equipes e baixo conhecimento das famílias sobre a doação de órgãos.

Em sequência, a literatura aponta a inadequação da estrutura física do hospital, demora na abertura do protocolo de morte encefálica, as

falhas na comunicação entre a equipe, o envolvimento emocional e a dificuldade em dialogar com as famílias.

O desafio mais recorrente identificado foi a ausência de capacitações, o que consequentemente eleva o desconhecimento ou despreparo das equipes. Estudo realizado no Sul no Brasil corrobora que a ausência de capacitações e educação continuada é um desafio no processo de captação de órgãos (JOÃO & SILVEIRA, 2015).

A falta de capacitação reverbera na perda de potenciais doadores, devido à abordagem tardia ou inadequada (MAGALHÃES *et al.*, 2019).

Este cenário ressalta a importância de investimentos em programas de atualização para garantir uma abordagem eficaz no processo de condução e sensibilização das famílias.

O baixo conhecimento das famílias sobre a doação de órgãos também foi apontado como

um grande desafio para esse processo. A literatura analisada apontou que existe uma forte relação complexa e multifacetada entre doação de órgãos e aspectos religiosos.

Para muitos, as crenças religiosas desempenham um papel central na tomada de decisão sobre a doação de órgãos. Algumas religiões, encorajam atos de caridade e benevolência, o que pode favorecer uma atitude positiva em relação à doação de órgãos. No entanto, outras crenças religiosas podem ter perspectivas diferentes (VIRGINIO *et al.*, 2014).

Uma pesquisa em São Paulo reporta que muitos enfermeiros perpassam a dificuldade de explicar sobre a doação de órgãos aos familiares. Muitos se opõem à retirada do suporte ventilatório do seu ente familiar, uma vez que acreditam em um milagre divino e cura (ARAÚJO & MASSAROLLO, 2014).

Assim, os profissionais de saúde e os defensores da doação de órgãos podem trabalhar em colaboração com líderes religiosos e comunidades para promover uma compreensão mais abrangente e sensível sobre o assunto.

Ressalta-se ainda a importância do vínculo com as famílias, no sentido de explicar todas as etapas do processo e ganhar a confiança dos mesmos.

Outro ponto apontado como desafio na perspectiva dos profissionais de enfermagem foi a inadequação da estrutura física do hospital.

Estudos consultados reportam a necessidade de melhoras na estrutura hospitalar quando se trata do processo de captação e doação de órgãos (RIBEIRO *et al.*, 2021; MAGALHÃES *et al.*, 2019).

Para Moraes *et al.*, (2014) é imprescindível ter um setor reservado do hospital para o processo de doação de órgãos. Em muitos casos, durante a tramitação, há falta de privacidade e humanização, com a dificuldade de entrevistar

uma família em espaço que recorrentemente entra uma pessoa e interrompe o diálogo.

Além disso, é preciso considerar uma estrutura física precária, associado a quadro de profissionais inadequado, promove estresse ocupacional na equipe, pela incapacidade de atender com qualidade toda a demanda desejada (MAGALHÃES *et al.*, 2019).

Esse trecho evidencia a necessidade urgente de melhorias na estrutura física dos hospitais para facilitar o processo de doação de órgãos. A falta de espaços reservados compromete a privacidade e a humanização durante as entrevistas com as famílias dos potenciais doadores, dificultando um diálogo sensível e eficaz.

Para garantir um processo mais adequado, é imprescindível investir em infraestrutura hospitalar que atenda às demandas específicas desse procedimento, no menor período possível.

Essa questão de período e demora também foi reportado como um desafio, com destaque para a demora na abertura do protocolo de morte encefálica.

Por vezes, a demora pode estar associada com a própria condição clínica do paciente, ao existirem critérios para ser aberto o protocolo. Porém, pode associar-se com a falta de profissionais capacitados para realizar os testes clínicos e complementares (FLORES *et al.*, 2023; CESAR *et al.*, 2019).

Observa-se, portanto, que o processo de doação de órgãos demanda uma valorização maior, juntamente com equipes de saúde capacitadas e treinadas, além de uma estrutura adequada para garantir sua realização de forma ética e em tempo hábil.

Caso a equipe não seja bem treinada, podem haver, então, falhas na comunicação entre a equipe, o que retarda ainda mais o tempo de resolução da doação.

Pesquisa no Sul do Brasil reporta que apesar das longas filas de espera de transplantes de

órgãos, a assistência ao processo de doação ainda tem demonstrado falhas nos encaminhamentos, diálogo entre equipe e com a família.

Ademais, há fragilidades inerentes à decisão de interromper o suporte ventilatório, e conhecimento limitado sobre a morte encefálica entre a equipe médica (FLORES *et al.*, 2023).

Esse achado ressalta a importância crucial do treinamento adequado da equipe de saúde no processo de doação de órgãos. A falta de treinamento pode resultar em falhas na comunicação interna da equipe, levando a atrasos na resolução do processo de doação e dificuldade em dialogar com as famílias.

De fato, o diálogo com a família também foi apontado como um desafio para a enfermagem. Cesar *et al.*, (2019) identificaram que muitos profissionais de enfermagem apresentam dificuldades para lidar com essa família.

Muitos sofrem ao envolver-se emocionalmente ao processo de finitude da vida, o que pode prejudicar a condução efetiva da doação.

Para melhorar a abordagem da enfermagem no diálogo com as famílias durante o processo de doação de órgãos, é essencial oferecer treinamento especializado em comunicação e apoio emocional.

Estratégias de autocuidado também devem ser implementadas para auxiliar os profissionais a lidar com o impacto emocional da situação.

Além disso, criar protocolos claros e estruturados para orientar as interações com as famílias pode facilitar uma abordagem mais sensível e eficaz.

Embora o estudo possua algumas limitações, como a restrição à inclusão de bases de dados da América Latina, é importante ressaltar que ele fornece uma visão dos desafios enfrentados pela equipe de enfermagem.

Ao destacar esses desafios, o estudo oferece percepções que podem orientar ações futuras

para melhorias no processo de condução e sensibilização das famílias para a doação de órgãos.

Portanto, apesar das limitações, os resultados obtidos são significativos e podem contribuir para aprimorar a prática e a qualidade dos cuidados de saúde relacionados à doação de órgãos.

Para estudos futuros, recomenda-se realizar pesquisas que avaliem o conhecimento dos integrantes da equipe de enfermagem sobre o tema da doação de órgãos, tanto antes quanto após a participação em programas de aprimoramento profissional.

Esse tipo de abordagem permitirá uma análise mais aprofundada do impacto desses programas na capacitação e na competência dos profissionais de enfermagem.

Além disso, investigações que explorem a eficácia de diferentes estratégias de capacitação e educação contínua também seriam valiosas.

Elas poderão identificar as melhores práticas na preparação desses profissionais para lidar com os desafios relacionados à doação de órgãos, visando melhorar a qualidade dos cuidados prestados e promover uma maior conscientização e aceitação da doação de órgãos.

CONCLUSÃO

Os achados do estudo destacam os desafios enfrentados pela equipe de enfermagem no processo de condução e sensibilização das famílias para a doação de órgãos, em que houve ênfase para a ausência de capacitações, desconhecimento das equipes e baixo conhecimento das famílias.

Esses resultados apontam para a necessidade de investimentos em programas de formação incluindo logo no período de graduação e investir em atualização e capacitação profissional, promovendo treinamentos com temas principais como, abordagem familiar, entrevista

com a família e realização dos testes para fechamento do protocolo ME.

É fundamental haver uma abordagem interdisciplinar e uma comunicação eficaz entre as equipes de saúde e as famílias. Isso proporcionará um ambiente de cuidado compassivo e informativo, com atualizações recorrentes sobre esse processo de protocolo.

Dessa forma, os profissionais estarão capacitados para construir um vínculo de confiança com as famílias. Isso abre portas para o entendimento na hora de tomar a decisão mais difícil, o qual é a doação de órgãos, a fim de promover uma cultura mais consciente e solidária.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AIRES, M. *et al.* Association between filial responsibility when caring for parents and the caregivers overload. *Revista Brasileira de Enfermagem*, [S.L.], v. 70, n. 4, p. 767-774, ago. 2017.

ARAÚJO, M.N. de; MASSAROLLO, M.C.K.B. Conflitos éticos vivenciados por enfermeiros no processo de doação de órgãos. *Acta Paulista de Enfermagem*, v. 27, n. 3, p. 215-220, jul. 2014. <https://doi.org/10.1590/1982-0194201400037>.

BECKER, S. *et al.* A Enfermagem na manutenção das funções fisiológicas do potencial doador. *SANARE - Revista de Políticas Públicas*, [S. l.], v. 13, n. 1, 2014.

BORGES, A.C. *et al.* Morte encefálica e doação de órgãos: percepção da equipe de enfermagem. *Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste*, v.20, n. 2446, p.1-10, 2019.

BRASIL. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO). Dados numéricos da doação de órgãos e transplantes realizados por estado e instituição no período: janeiro/junho - 2019. Ano XXV, n. 2, 2019. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2019/rbt2019-1sem-leitura.pdf>. Acesso em: 09 abr. 2024.

BRASIL. Brasil é o segundo maior transplantador de órgãos do mundo. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/fevereiro/brasil-e-o-segundo-maior-transplantador-de-orgaos-do-mundo>. Acesso em: 22 abr. 2024.

BRASIL. Decreto nº 9.175, de 18 de outubro de 2017. Regulamenta a Lei nº 9.434, de 4 de fevereiro de 1997, para tratar da disposição de órgãos, tecidos, células e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento. *Diário Oficial da União* [Internet]. Brasília, 19 out 2017. Acesso em 09 abr. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Doação de órgãos: transplantes, lista de espera e como ser doador [2013-2021]. Brasília: 2021. Disponível em: www.saude.gov.br/saude-de-a-z/doacao-de-orgaos. Acesso em: 26 out. 2023.

BRASIL. Portaria de Consolidação no 4, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre os sistemas e os subsistemas do Sistema Único de Saúde. Brasília, DF:2017.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei no 9.434, de 4 de fevereiro de 1997. Dispõe sobre a remoção de órgãos, tecidos e partes do corpo humano para fins de transplante e tratamento e dá outras providências [Internet]. Brasília (DF): Casa Civil; 1997.

BRASIL. Sistema Nacional de Transplantes. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/snt>. Acesso em: 22 abr. 2024.

CESAR, M. P. *et al.* Percepções e experiências de trabalhadores de enfermagem sobre o cuidado ao paciente em morte encefálica. *Revista Baiana de Enfermagem*, v. 33, 19 dez. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.18471/rbe.v33.33359>.

CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM. Resolução Cofen Nº 611/2019. COFEN. Disponível em: http://www.cofen.gov.br/resolucaoconfenno611019_72858.html#:~:text=Atualiza%20a%20normatiza%C3%A7%C3%A3o%20referente%20%C3%A0,transplante%2C%20e%20d%C3%A1%20outras%20provid%C3%AAs.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA (CFM). Resolução CFM no 1.480/1997. Define critérios para diagnóstico de morte encefálica. Brasília (DF): CFM; 1997. Disponível em: http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/CFM/1997/1480_1997.htm<https://saude.rs.gov.br/upload/arquivos/carga20171205/19140504-resolucao-do-conselho-federal-de-medicina-2173-2017.pdf>. Acesso em: 22 abr. 2024.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Resolução CFM nº 2.173, de 23 de novembro de 2017. Define os critérios do diagnóstico de morte encefálica. *Diário Oficial da União* [Internet]. Brasília, p. 274-6, Seção 1. p. 274. 2017. Disponível: <https://bit.ly/2RdeZbL>. Acesso em: 22 abr. 2024.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Resolução CFM nº 2.173, de 23 de novembro de 2017. Define os critérios do diagnóstico de morte encefálica. *Diário Oficial da União*. Brasília, p. 274-6, Seção 1. p. 274. 2017. Disponível: <https://bit.ly/2RdeZbL>. Acesso em: 25 out. 2023. Acesso em: 22 abr. 2024.

FIGUEIREDO, C.A.; PERGOLA-MARCONATO, A.M.; SAIDEL, M.G. B. Equipe de enfermagem na doação de órgãos: revisão integrativa de literatura. *Revista Bioética*, v. 28, n. 1, p. 76-82, mar. 2020. <https://doi.org/10.1590/1983-80422020281369>.

FLORES, C.M.L. *et al.* Assistência ao potencial doador de órgãos em morte encefálica em pronto-socorro adulto: perspectiva convergente-assistencial. *Texto & Contexto - Enfermagem*, v. 32, 2023. <https://doi.org/10.1590/1980-265x-tce-2023-0032pt>.

FONSECA, E.O.D. *et al.* Percepção de enfermeiros sobre os cuidados aos potenciais doadores de órgãos. *Enfermagem Brasil*, v. 20, n. 1, p. 68-81, 18 mar. 2021. <https://doi.org/10.33233/eb.v20i1.4498>.

FREIRE, I.L.S. *et al.* Compreensão da equipe de enfermagem sobre a morte encefálica e a doação de órgãos. *Enfermagem Global*, v. 36, n. 2, p. 194-207.

FRITZ, J. *et al.* Training in obstetric and neonatal emergencies in Mexico: effect on knowledge and self-efficacy by gender, age, shift, and profession. *BMC Medical Education*, v. 20, n. 1, 31 mar. 2020. <https://doi.org/10.1186/s12909-020-02005-8>.

JOÃO, L. F.; SILVEIRA, D.C. Os desafios enfrentados pela equipe de enfermagem da comissão intra-hospitalar de doação de órgãos e tecidos para transplantes – cihdott. *Arquivos Catarinenses de Medicina*, v. 44, n. 4, p. 82-86, 2015.

LIMA, C.S.P.; BATISTA, A.C.O.; BARBOSA, S.F. F. Percepções da equipe de enfermagem no cuidado ao paciente em morte encefálica. *Revista Eletrônica de Enfermagem*, v. 15, n. 3, 30 set. 2013. <https://doi.org/10.5216/ree.v15i3.17497>.

LONGUINIÈRE, A.C. F. L; *et al.* Conhecimento de enfermeiros intensivistas acerca do processo de diagnóstico da morte encefálica. *Revista Rene*, v. 17, n. 5, p. 691–698, 2016.

MAGALHÃES, A.L.P. *et al.* Gerência do cuidado de enfermagem ao paciente em morte encefálica. *Revista de Enfermagem UFPE on line*, v. 13, n. 4, p. 1124, 19 abr. 2019. <https://doi.org/10.5205/1981-8963-v13i4a238433p1124-1132-2019>.

MAGALHÃES, J.B. *et al.* Desafios da enfermagem no processo de doação para transplante de órgãos: revisão integrativa. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, [S.L], v. 12, n. 10, p. e4195, 9 out. 2020. <https://doi.org/10.25248/reas.e4195.2020>.

MELNYK, B. M.; FINEOUT-OVERHOLT, E. Making the case for evidence-based practice. In B. M. Melnyk; E. Fineout-Overholt. *Evidence-based practice in nursing; healthcare: a guide to best practice*. (pp. 3-24). Philadelphia: Lippincott Williams; Wilkins, 2005.

MENDES, K. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C.M. Uso de gerenciador de referências bibliográficas na seleção dos estudos primários em revisão integrativa. *Texto & Contexto- Enfermagem*, v. 28, 2019. <https://doi.org/10.1590/1980-265X-TCE-2017-0204>.

MOLLARET, P.; GOULLON M. Le coma dépassé. *Revista de Neurologia*, v. 101, n. q, p. 3- 15, 1959.

MORAES, E.L. *et al.* Vivência de enfermeiros no processo de doação de órgãos e tecidos para transplante. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 22, n.3, p. 226-233, 2014.

MOREIRA, A.M. *et al.* Avaliação do processo de doação de órgãos e transplantes: percepção dos familiares e dos profissionais de enfermagem. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. 31, n.3, p. 397, 2019.

OUZZANI, M *et al.* Rayyan- a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, v.5, n. 210, p. -1-12, dez. 2016. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>.

PAUL, J.; CRIADO, A. R. The art of writing literature review: What do we know and what do we need to know? *International Business Review*, v. 29, n. 4, p. 101717, ago. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ibusrev.2020.101717>.

RIBEIRO, M. N. S. *et al.* Feelings, experiences and expectations of kidney transplant individuals and challenges for the nurse. *Revista Brasileira de Enfermagem*, [S.L.], v. 74, n. 1, p. 1-12, 2021.

SANTOS, M.J.; MASSAROLLO, M.C.K.B; MORAES, E. L. Entrevista familiar no processo de doação de órgãos e tecidos para transplante. *Acta Paulista de Enfermagem*, v. 25, n. 5, p. 788-794, 2012. 333<https://doi.org/10.1590/s0103-21002012000500022>.

SILVA, N.O. *et al.* Assistência de enfermagem à manutenção do potencial doador de órgãos e tecidos. *Caderno Pedagógico*, v. 20, n. 9, p. 3822-3844, 14 dez. 2023b. <https://doi.org/10.54033/cadpedv20n9-009>.

SOARES, L.S.S *et al.* Transplantes de órgãos sólidos no Brasil: estudo descritivo sobre desigualdades na distribuição e acesso no território brasileiro, 2001-2017*. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, [S.L], v. 29, n. 1, abr. 2020. <https://doi.org/10.5123/s1679-49742020000100014>.

TOLFO, F. *et al.* A inserção do enfermeiro em comissão intra-hospitalar de doação de órgãos e tecidos. *Enfermería Global*, v. 17, n. 2, p. 185-223, 27 mar. 2018. <https://doi.org/10.6018/eglobal.17.2.289461>.

TRIGUEIRO, G.M. *et al.* Doação e transplante de órgãos: conceito e legislação no âmbito médico. *Revista Interação Interdisciplinar*, [S.L], v. 4, n. 1, p.24-35, 2020.

VANHOLDER, R. *et al.* Organ donation and transplantation: a multi-stakeholder call to action. *Nature Reviews Nephrology*, v. 17, n. 8, p. 554-568, 5 maio 2021. <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00425-3>.

VIRGINIO, B.C.A.E. *et al.* Finitude e a doação de órgãos na visão dos enfermeiros: estudo descritivo. *Online Brazilian Journal of Nursing*, v. 13, n. 1, p. 92-101, 31 mar. 2014. <https://doi.org/10.17665/1676-4285.20144164>.

WESTPHAL, G. A. *et al.* Diretrizes para avaliação e validação do potencial doador de órgãos em morte encefálica. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. 28, p. 220-255, 2016.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. *Journal of Advanced Nursing*, v. 52, n. 5, p. 546-553, 2005.

Neurologia

DIAGNÓSTICOS, TRATAMENTOS E CIRURGIAS

Edição X

CAPÍTULO 07

DOI

10.59290/5000601326

RELATO DE EXPERIÊNCIA NO CONTEXTO HOSPITALAR DA PARTICIPAÇÃO NA DOAÇÃO DE ÓRGÃOS E TECIDOS

TAYRINE NASCIMENTO MENDES¹
SAULO BARRETO CUNHA DOS SANTOS²
THIAGO RIBEIRO CAMPOS³
JOSÉ JANAILSON HIPÓLITO⁴
LAYANNY TELES LINHARES BEZERRA⁵
BRUNO COSTA NASCIMENTO⁶
RAIARA AGUIAR SILVA⁷
RAISSA ALMEIDA RAMOS²

CAROLINE PASSER²
ANTONIA VALDIANA SILVA LIMA²
KLENIANE LOPES DE FREITAS²
GEÓRGIA EMILLE SILVA LIMA²
LILIANE DE SOUSA BORGES PINHEIRO⁸
MARIA GRAZIELLY DO NASCIMENTO
PEREIRA JERICÓ⁹
MATEUS MARTINS FALCÃO¹⁰
ROSYLANA ROCHA DA PONTE ARARIPE¹¹

¹Enfermeira pela Faculdade Luciano Feijão.

²Mestrando em Gestão da Qualidade em Serviços de Saúde pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

³Especialista em Terapia Intensiva pela Universidade Estadual Vale do Acaraú.

⁴Graduando em Enfermagem pela Universidade Estadual Vale do Acaraú.

⁵Mestra em Transplantes pela Universidade Estadual do Ceará.

⁶Graduando em Enfermagem pela Faculdade 05 de Julho.

⁷Especialista em Oncologia pelo Centro Universitário Venda Nova do Imigrante.

⁸Especialista em Terapia Intensiva pelo Centro Universitário Inta.

⁹Especialista em Terapia Intensiva pelo Centro Universitário Cidade Verde.

¹⁰Especialista em Cardiologia e Hemodinâmica pela Faculdade de São Paulo.

¹¹Pós-graduanda em Gestão em Saúde pelo Faculdade Albert Einstein de São Paulo.

Palavras-chave: Obtenção de Tecidos e Órgãos; Transplantes; Enfermagem.

INTRODUÇÃO

A doação de órgãos é uma prática essencial e, ao mesmo tempo, delicada dentro da medicina moderna.

Ao possibilitar a continuidade da vida por meio do transplante de órgãos e tecidos, essa prática representa um dos maiores avanços da ciência médica no tratamento de doenças crônicas terminais, como insuficiência renal, hepática e cardíaca.

No entanto, apesar da elevada complexidade técnica envolvida no processo, o fator humano — especialmente no que se refere à comunicação e ao acolhimento familiar — permanece como a variável mais sensível e, muitas vezes, a mais determinante para o êxito da doação.

O Brasil é internacionalmente reconhecido por possuir o maior sistema público de transplantes do mundo, com mais de 96% dos procedimentos custeados pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Segundo dados do Ministério da Saúde (2023), o país ocupa a segunda posição mundial em número absoluto de transplantes realizados. A estrutura do Sistema Nacional de Transplantes (SNT), regulamentado pela Lei nº 9.434/1997 e pelo Decreto nº 9.175/2017, abrange uma ampla rede de organizações, como as Centrais Estaduais de Transplantes, as Organizações de Procura de Órgãos (OPOs) e as Comissões Intra-Hospitalares de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplantes (CIHDOTTs), que atuam de forma integrada na captação, regulação e distribuição dos órgãos.

Apesar dessa estrutura robusta e bem organizada, o país ainda enfrenta desafios expressivos. O número de pessoas em lista de espera aumenta progressivamente, enquanto a taxa de autorização familiar para doação permanece estagnada em torno de 43% (ABTO, 2023).

Esse cenário é agravado por uma série de fatores, como a desinformação em relação ao conceito de morte encefálica, crenças culturais e religiosas, ausência de campanhas educativas contínuas e falhas na abordagem familiar no momento da perda.

De acordo com Quintana & Arpini (2009), a dificuldade de aceitação da morte, especialmente quando o possível doador é um filho, e o desejo de manter a integridade do corpo do ente falecido são aspectos que frequentemente geram resistência à doação.

Estudos revelam que, embora a maioria da população declare apoiar a doação de órgãos, esse desejo nem sempre se traduz em prática efetiva.

Isso se deve, em grande parte, à ausência de diálogos abertos e constantes com os familiares (MORAIS & MORAIS, 2012). Soma-se a isso o fato de que muitas campanhas educativas desconsideram os universos simbólicos das populações-alvo, falhando ao não dialogar com os valores culturais e afetivos de determinados grupos sociais.

Nesse contexto, a equipe de enfermagem ocupa posição central no processo de doação de órgãos. Por estar em contato direto com o paciente e seus familiares, é responsável por atuar em todas as etapas do processo, desde a identificação ativa de potenciais doadores até a manutenção clínica do paciente com diagnóstico de morte encefálica e a participação na abordagem familiar.

Conforme estabelece a Resolução COFEN nº 611/2019, cabe ao enfermeiro, dentre outras funções, realizar a busca ativa de pacientes com suspeita de morte encefálica nas unidades de terapia intensiva e em outros setores hospitalares, além de assegurar a estabilidade hemodinâmica e ventilatória do potencial doador, garantindo a viabilidade dos órgãos até o momento da captação.

Após a confirmação da morte encefálica, a abordagem à família deve ocorrer de forma sensível, empática e humanizada. A comunicação assertiva e acolhedora nesse momento é um dos fatores que mais influenciam a decisão familiar.

De acordo com Silva *et al.* (2022), a sensibilização sobre a temática da doação de órgãos precisa estar presente na formação dos profissionais de saúde desde a graduação, especialmente na área da enfermagem, como forma de prepará-los para lidar com os dilemas éticos e emocionais envolvidos nesse processo.

A morte encefálica, estabelecida como critério legal e médico para a doação de múltiplos órgãos, conforme a Resolução CFM nº 2.173/2017, ainda é mal compreendida por grande parte da população.

Essa lacuna informacional tende a gerar insegurança e desconfiança nos familiares, exigindo dos profissionais de saúde — especialmente da equipe de enfermagem — o domínio de habilidades não apenas clínicas, mas também comunicacionais, empáticas e éticas.

A atuação da enfermagem no processo de doação é regulamentada de forma clara pela Resolução COFEN nº 611/2019, a qual define atribuições fundamentais, como a identificação de potenciais doadores, a manutenção clínica adequada e a participação efetiva na abordagem às famílias.

Tal atuação requer, além de conhecimento técnico especializado, uma sensibilidade emocional apurada, postura ética irrepreensível e preparo psicológico, tendo em vista que o profissional de enfermagem, ao estar presente nos momentos mais delicados do cuidado, torna-se peça-chave para o êxito da doação.

Diante desse panorama, este trabalho tem como objetivo analisar os desafios enfrentados pela equipe de enfermagem no processo de busca ativa de potenciais doadores de órgãos e no acolhimento das famílias, destacando a impor-

tância da comunicação humanizada como estratégia para reduzir as negativas e fortalecer a cultura da doação no país.

A presente pesquisa desenvolve-se a partir de um relato de experiência vivenciado em um hospital público de referência da Zona Norte do estado do Ceará, com ênfase na atuação de uma técnica de enfermagem bolsista do setor de OPO.

A relevância deste estudo reside na necessidade de ampliar o debate acadêmico e profissional acerca dos fatores que limitam a efetivação das doações, sobretudo aqueles ligados à dimensão subjetiva da morte e à tomada de decisão familiar.

Ao evidenciar as vivências e desafios cotidianos da equipe de enfermagem, pretende-se contribuir para o aprimoramento das práticas profissionais e para o fortalecimento das políticas públicas de transplantes no Brasil.

METODOLOGIA

Este estudo caracteriza-se como um relato de experiência com abordagem qualitativa, descritiva e exploratória. A experiência narrada refere-se à atuação de uma técnica de enfermagem bolsista vinculada ao setor de Organização de Procura de Órgãos (OPO) de um hospital público de referência em transplantes, situado na cidade de Sobral, interior do estado do Ceará, durante o segundo semestre do ano de 2024.

O campo empírico da experiência foi o setor de OPO de um hospital de alta complexidade, vinculado à Central Estadual de Transplantes do Ceará.

A OPO tem como atribuições identificar, notificar e acompanhar casos de potenciais doadores de órgãos, atuando em articulação com as equipes assistenciais e com a Comissão Intra-Hospitalar de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplantes (CIHDOTT).

A técnica de enfermagem, participante do Programa de Vivências Práticas Extracurriculares, foi integrada à rotina da OPO, desempenhando papel ativo nos diversos processos que compõem a dinâmica do setor.

Suas atividades incluíram a busca ativa de pacientes com sinais clínicos de morte encefálica, a análise de prontuários para verificação de critérios clínicos e histórico do paciente, o contato com médicos e enfermeiros assistenciais para levantamento de informações sobre a elegibilidade para abertura de protocolo de morte encefálica, a notificação formal à Central de Transplantes, o acompanhamento do processo de acolhimento familiar — respeitando os limites éticos e emocionais envolvidos —, além da participação em reuniões da CIHDOTT e do preenchimento de formulários específicos da rotina da OPO.

A coleta de dados foi realizada por meio de observação participante direta, registros sistematizados em diário de campo e revisão documental dos instrumentos utilizados pela equipe de captação.

Durante esse processo, foram registradas impressões e percepções acerca da dinâmica da equipe, das principais dificuldades enfrentadas no dia a dia, das estratégias adotadas para superação de desafios e das reações dos familiares diante da abordagem sobre a possibilidade de doação de órgãos.

As atividades desenvolvidas no âmbito da experiência permitiram compreender, com profundidade, o funcionamento do setor de OPO e o papel desempenhado pela enfermagem nesse contexto.

A análise dos dados foi conduzida com base na técnica de análise de conteúdo temática proposta por Bardin (2011), a qual possibilitou a categorização das informações em três grandes eixos analíticos: identificação de potenciais do-

adores, abordagem e acolhimento familiar e impacto da comunicação da equipe de enfermagem no processo de doação.

Cabe ressaltar que este estudo não envolveu qualquer tipo de intervenção direta com pacientes ou familiares, tratando-se de uma experiência institucional.

Dessa forma, encontra-se em conformidade com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) nº 510/2016, que dispensa a obrigatoriedade de apreciação por Comitê de Ética em Pesquisa para estudos dessa natureza.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante o período de atuação no setor de Organização de Procura de Órgãos (OPO), foi possível identificar múltiplos desafios que permeiam o cotidiano da equipe de enfermagem envolvida no processo de doação de órgãos e tecidos.

A experiência revelou que, embora existam protocolos institucionais e diretrizes nacionais que orientam as etapas da doação, a prática ainda está sujeita a falhas de natureza estrutural, emocional e organizacional, que impactam diretamente na efetivação do processo.

A primeira dificuldade observada refere-se à busca ativa de potenciais doadores. Embora as Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) sejam ambientes estratégicos para a identificação precoce de pacientes com sinais clínicos de morte encefálica, a ausência de fluxos bem definidos e de rotinas estabelecidas resulta frequentemente em subnotificação.

Dos 21 pacientes com indícios compatíveis com morte encefálica identificados durante a vivência, apenas 12 foram formalmente notificados à Central Estadual de Transplantes.

Essa discrepância evidencia um problema recorrente, também apontado por Bastos, Sousa e Pinheiro (2018), que identificam o desconhecimento dos critérios clínicos e a hesitação de

profissionais médicos como fatores limitantes à abertura de protocolos.

Durante a vivência, constatou-se que a busca ativa era realizada de maneira intermitente, muitas vezes dependendo exclusivamente da iniciativa individual de determinados membros da equipe da OPO.

Essa fragilidade revela lacunas na formação dos profissionais assistenciais quanto aos critérios técnicos necessários à identificação de potenciais doadores, além de barreiras comunicacionais entre os setores hospitalares.

Outro desafio crítico identificado foi a abordagem familiar, considerada a etapa mais sensível de todo o processo. Foram acompanhadas sete abordagens, das quais apenas três culminaram na autorização para doação. As quatro recusas estiveram associadas à desinformação sobre a morte encefálica, à resistência cultural e religiosa, bem como ao temor quanto ao tratamento dispensado ao corpo do ente querido. Tais fatores são corroborados por Quintana e Arpini (2009), que ressaltam que o desconhecimento, somado à dor emocional da perda, pode gerar resistência mesmo entre famílias inicialmente favoráveis à doação.

Nos casos em que houve autorização, destacou-se a presença de comunicação empática, ambiente acolhedor, tempo adequado para escuta e uma abordagem humanizada.

A postura da equipe de enfermagem, em conjunto com a atuação da OPO, foi determinante para o estabelecimento de vínculo e confiança com os familiares.

Segundo Morais e Morais (2012), a forma como a notícia é transmitida, o tom de voz adotado, o respeito ao tempo de luto e a clareza das informações técnicas são aspectos decisivos na aceitação da doação.

Entretanto, foi perceptível a insegurança emocional de alguns profissionais de enfermagem ao participarem das abordagens familiares.

Em diversas situações, foram observadas expressões de angústia, receio e hesitação, sobretudo diante de famílias em negação ou em estado de luto intenso.

A ausência de preparo emocional e de suporte institucional para lidar com esses momentos é uma realidade apontada por Silva *et al.* (2022), que defendem a inclusão de conteúdos sobre luto, ética e comunicação de más notícias nos currículos da formação em enfermagem.

Além disso, verificou-se a carência de capacitações periódicas e de espaços institucionais de discussão sobre o tema, o que compromete o desenvolvimento de competências técnicas e emocionais por parte dos profissionais.

O domínio dos protocolos clínicos e legais, embora essencial, não é suficiente. É imprescindível que os profissionais compreendam o sofrimento da família, suas crenças e a importância do acolhimento diante da perda.

A falta de treinamentos voltados à escuta ativa e à abordagem sensível prejudica não apenas o êxito da doação, mas também a saúde mental dos profissionais envolvidos.

Outro aspecto relevante foi a fragilidade na articulação entre setores estratégicos, como a UTI, o pronto-socorro, a direção médica e a CIHDOTT.

A inexistência de um fluxo de comunicação ágil e a desarticulação institucional comprometeram tanto a identificação precoce quanto a mobilização de recursos necessários à manutenção do potencial doador.

Por outro lado, como ponto positivo, destaca-se a atuação da OPO, que, mesmo diante de adversidades, demonstrou organização, conhecimento técnico e proatividade.

A atuação articulada entre a técnica de enfermagem bolsista, a equipe multiprofissional e a Central Estadual de Transplantes foi decisiva nos casos que resultaram em autorização familiar.

O estudo de Moraes & Moraes (2012) reforça que a deficiência de educação continuada voltada à doação de órgãos, tanto para profissionais de saúde quanto para a população em geral, representa um dos maiores entraves à efetivação do processo.

A ausência de programas permanentes de capacitação e sensibilização alimenta a desinformação e intensifica as inseguranças no momento da decisão, além de comprometer a efetividade da identificação e da notificação dos potenciais doadores.

Ainda no que tange à abordagem familiar, os quatro casos de recusa foram marcados por forte sofrimento emocional, desorganização psíquica dos familiares e dúvidas quanto à veracidade do diagnóstico de morte encefálica.

Conforme evidenciado por Quintana & Arpini (2009), a resistência à doação relaciona-se fortemente ao impacto da perda repentina, ao desconhecimento do desejo do falecido e à incompreensão dos aspectos clínicos que envolvem a morte encefálica.

O medo de “retalhamento” do corpo, por exemplo, foi verbalizado por familiares, revelando a persistência de mitos que ainda permeiam o imaginário popular.

As três autorizações obtidas ocorreram em contextos nos quais a equipe adotou uma postura de escuta ativa, acolhimento emocional e clareza técnica.

A comunicação foi realizada por profissionais com experiência em luto e em espaços reservados, respeitando o tempo e o sofrimento da família.

Essas observações corroboram os achados de Silva *et al.* (2022), que ressaltam a importância de uma formação profissional pautada em empatia, ética e responsabilidade comunicacional.

Outro ponto recorrente foi a ausência de protocolos claros sobre a busca ativa, aliada à

inexistência de treinamentos regulares voltados à abordagem humanizada e à educação em saúde.

Muitos profissionais de enfermagem relataram insegurança ao conduzir conversas sobre morte e doação de órgãos, evidenciando lacunas formativas ainda não superadas.

Segundo Moraes & Moraes (2012), ações de educação continuada, associadas a políticas públicas que incentivem a manifestação expressa do desejo de ser doador, são essenciais para transformar esse cenário.

O estudo aponta que, quanto maior o nível de conhecimento tanto da população quanto dos profissionais de saúde, maiores são as taxas de autorização familiar.

Assim, torna-se imperativo que as instituições hospitalares invistam em estratégias de educação permanente, promovendo rodas de conversa, capacitações, oficinas temáticas e simulados com as equipes assistenciais.

Adicionalmente, foi constatado que muitos familiares que recusaram a doação desconheciam a vontade expressa do ente querido em relação à doação de órgãos.

Esse dado reforça a urgência de se fomentar o diálogo familiar sobre o tema, quebrando o silêncio e o tabu ainda presentes em nossa sociedade. O ambiente hospitalar, nesse sentido, pode e deve funcionar como espaço de educação em saúde e acolhimento, mesmo em contextos de perda e luto.

Por fim, ressalta-se que a estrutura técnico-organizacional da OPO demonstrou eficácia nos aspectos relativos à notificação, verificação de compatibilidade e articulação com a Central Estadual de Transplantes.

Contudo, a integração entre os setores internos do hospital, como a UTI, o pronto-socorro e a direção clínica, ainda demanda fortalecimento.

A criação de rotinas conjuntas e fluxos bem estabelecidos para o reconhecimento precoce e o acompanhamento contínuo de potenciais doadores é essencial para o aprimoramento do processo como um todo.

CONCLUSÃO

A doação de órgãos e tecidos configura-se como um processo intrinsecamente complexo, envolvendo variáveis técnicas, éticas, legais, emocionais e comunicacionais.

A vivência prática no setor de Organização de Procura de Órgãos (OPO) possibilitou observar, com profundidade, os desafios enfrentados pela equipe de enfermagem e refletir criticamente sobre sua atuação em um contexto tão sensível e carregado de significados.

Ficou evidente que a equipe de enfermagem ocupa uma posição estratégica em todas as etapas do processo: desde a identificação de potenciais doadores, passando pela manutenção clínica do paciente em morte encefálica, até a abordagem e o acolhimento das famílias.

Entretanto, essa atuação é frequentemente comprometida por fatores como a ausência de protocolos institucionais claros, a escassez de capacitação continuada, a falta de apoio emocional aos profissionais e a resistência familiar, geralmente alimentada pela desinformação ou por fatores culturais e religiosos.

A abordagem familiar, etapa decisiva para a efetivação da doação, revelou-se como um dos maiores desafios do processo. Diante da dor da perda, o modo como a equipe de saúde se comunica, acolhe e respeita o tempo da família influencia diretamente na decisão de autorizar ou não a doação.

Nesse cenário, a comunicação humanizada emerge como ferramenta essencial para o fortalecimento da confiança e para a construção de uma relação terapêutica que ultrapasse os aspectos puramente técnicos.

Autores como Moraes & Moraes (2012) e Quintana & Arpini (2009) evidenciam que a resistência à doação, muitas vezes, está enraizada em valores simbólicos e emocionais.

Diante disso, é imprescindível que o profissional de saúde compreenda essa dimensão subjetiva e esteja preparado para abordá-la com empatia e respeito.

Tal preparação exige uma formação que vá além das competências técnicas, incorporando conhecimentos sobre ética, escuta sensível e manejo do luto.

Os resultados apontam ainda para a necessidade de investimentos institucionais em ações educativas, campanhas de conscientização e protocolos padronizados de busca ativa.

Torna-se igualmente urgente a criação de espaços de escuta e apoio psicológico para os próprios profissionais envolvidos no processo de doação, dada a carga emocional que esse trabalho implica.

Conclui-se, portanto, que o êxito da doação de órgãos no Brasil depende diretamente da articulação entre políticas públicas eficientes, estrutura hospitalar adequada e, principalmente, de profissionais capacitados, sensíveis e acolhedores.

A enfermagem, por ocupar o elo direto entre o cuidado e o humanismo, deve ser reconhecida e valorizada como protagonista nesse processo.

Transformar a dor da perda em esperança de vida para outras pessoas é um gesto que ressignifica a morte e promove um legado de solidariedade.

Para que isso ocorra com ética, dignidade e humanidade, é fundamental fortalecer a formação e o suporte oferecido à equipe de enfermagem, ampliando o acesso à informação, o diálogo com a sociedade e a construção de uma cultura voltada à vida.

O processo de doação de órgãos no Brasil, apesar de representar um modelo de sucesso internacional, ainda enfrenta desafios significativos, especialmente no que tange à negativa familiar e à falta de compreensão sobre a morte encefálica.

A atuação da enfermagem é crucial nesse cenário, uma vez que os profissionais estão diretamente envolvidos em todas as etapas — da busca ativa e manutenção do potencial doador ao acolhimento familiar e fechamento do protocolo de morte encefálica.

A doação de órgãos é um ato de solidariedade e compaixão; nesse sentido, a conscientização da sociedade e das famílias pode transformar o processo, tornando-o mais efetivo e humanizado.

Para alcançar esse objetivo, é necessário investir na capacitação das equipes de saúde e na implementação de estratégias que favoreçam um ambiente de cuidado propício à decisão consciente e informada, promovendo uma cultura de solidariedade e apoio mútuo.

O presente estudo permitiu compreender, a partir de uma experiência vivencial no setor de OPO de um hospital público de referência, os múltiplos desafios enfrentados pela equipe de enfermagem no processo de doação de órgãos.

Constatou-se que a atuação da enfermagem é central e multifacetada, exigindo não apenas conhecimento técnico-científico, mas também competências éticas, comunicacionais e emocionais.

Apesar da existência de um sistema nacional estruturado e de diretrizes claras estabelecidas pelo COFEN e pelo Ministério da Saúde, a efetivação do processo de doação ainda esbarra em entraves relevantes, especialmente relacionados à resistência familiar e à fragilidade da comunicação no contexto da terminalidade.

A abordagem familiar é, portanto, um momento crítico, no qual acolhimento, escuta ativa

e empatia são essenciais para o estabelecimento de vínculos de confiança.

A experiência relatada evidenciou que profissionais devidamente capacitados são capazes de transformar situações de dor profunda em oportunidades de solidariedade, humanização e continuidade da vida.

O estudo de Moraes & Moraes (2012) aponta que a ausência de programas de educação permanente e a escassez de campanhas públicas efetivas resultam em baixa adesão à doação de órgãos.

Do mesmo modo, Quintana & Arpini (2009) destacam que a decisão de doar está profundamente entrelaçada a fatores simbólicos, culturais e emocionais.

Medo, culpa e desconhecimento são obstáculos que podem ser superados por meio de práticas baseadas na escuta qualificada, no respeito à dor e na educação em saúde.

É urgente, portanto, que as instituições hospitalares invistam de forma sistemática na formação continuada e na qualificação da equipe de enfermagem e dos demais profissionais envolvidos no processo de doação.

As campanhas educativas devem considerar as especificidades culturais, religiosas e afetivas das comunidades às quais se destinam, de modo a gerar identificação e promover mudanças efetivas de atitude.

A doação de órgãos é, em última instância, um ato de generosidade e amor que só se concretiza por meio da articulação entre um sistema eficiente, profissionais comprometidos e uma sociedade bem informada.

A valorização da enfermagem como agente central nesse processo é essencial para que vidas sejam salvas e novas histórias possam ser escritas a partir da dor transformada em esperança.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BASTOS, M. A.; SOUSA, R. M. C.; PINHEIRO, C. C. Conhecimentos e atitudes dos profissionais de enfermagem sobre a doação de órgãos e transplante. *Revista Enfermagem UFPE On Line*, v. 12, n. 7, p. 1907-1915, 2018. doi:10.5205/1981-8963.2018.230198.

BRASIL. Ministério da Saúde. Doação de órgãos: transplantes, lista de espera e como ser doador [2013-2021]. Brasília, 2021. Disponível em: www.saude.gov.br/saude-de-a-z/doacao-de-orgaos. Acesso em: 7 maio 2021.

BRASIL. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO). Dados numéricos da doação de órgãos e transplantes realizados por estado e instituição no período: janeiro/junho - 2019. Ano XXV, n. 2, 2019. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2019/rbt2019-1sem-leitura.pdf>. Acesso em: 7 maio 2021.

COFEN. Conselho Federal de Enfermagem. Resolução Cofen nº 611/2019. Brasília: COFEN, 2019. Disponível em: http://www.cofen.gov.br/resolucao-cofen-no-611-2019_72858.html. Acesso em: 7 maio 2021.

SIMINOFF, L. A.; TRAINO, H. M.; GORDON, N. H. Determinants of family consent to tissue donation after brain death: a synthesis of qualitative research. *Progress in Transplantation*, v. 29, n. 2, p. 238-245, 2019. doi:10.1177/1526924819868160.

SOARES, L. S. S. *et al.* Transplantes de órgãos sólidos no Brasil: estudo descritivo sobre desigualdades na distribuição e acesso no território brasileiro, 2001-2017. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 29, n. 1, 2020. doi:10.5123/s1679-49742020000100014.

Neurologia

DIAGNÓSTICOS, TRATAMENTOS E CIRURGIAS

Edição X

CAPÍTULO 08

DOI

10.59290/0099506215

USO TERAPÊUTICO DAS VITAMINAS DO COMPLEXO B EM CONDIÇÕES DE DOR MUSCULOESQUELÉTICA E NEUROPÁTICA

ISMAEL TAVARES DA SILVA FILHO¹

¹*Graduado em Medicina da Universidade Federal do Mato Grosso.*

Palavras-chave: Vitaminas do Complexo B; Dor Musculoesquelética; Dor Neuropática; Tratamento da Dor.

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A dor musculoesquelética e neuropática são condições clínicas de alta prevalência, que afetam milhões de pessoas em todo o mundo, impactando significativamente a qualidade de vida dos indivíduos acometidos.

A dor musculoesquelética é geralmente associada a lesões nos tecidos moles, como músculos, tendões e ligamentos, resultantes de traumas, esforço repetitivo ou doenças degenerativas, como a osteoartrite (BUESING *et al.*, 2019).

Esta condição pode variar em intensidade e duração, desde episódios agudos até quadros crônicos, muitas vezes incapacitantes. Por outro lado, a dor neuropática, que se origina de lesões ou disfunções no sistema nervoso, é caracterizada por sensações de queimação, formigamento e choques elétricos, sendo comumente observada em pacientes com diabetes, neuropatias compressivas, e em indivíduos que sofreram lesões nervosas traumáticas (NAVAMESA & AISPURU, 2021).

Ambas as formas de dor apresentam desafios consideráveis no diagnóstico e tratamento, devido à complexidade dos mecanismos subjacentes e à variabilidade nas respostas dos pacientes às terapias convencionais. A elevada prevalência dessas condições, combinada com o impacto substancial que exercem sobre a funcionalidade e o bem-estar dos pacientes, reforça a necessidade de aprimorar as abordagens terapêuticas disponíveis (BELIAEV, KOTOVA & AKARACHKOVA, 2019).

Nesse panorama, as vitaminas do complexo B, particularmente as vitaminas B1 (tiamina), B6 (piridoxina) e B12 (cobalamina), advém como elementos de interesse progressivo na abordagem de dores musculoesqueléticas e neuropáticas.

As vitaminas do complexo B desempenham papéis cruciais no metabolismo energético, facilitando a conversão de carboidratos em energia, e são elementares para a manutenção da saúde nervosa.

A tiamina, em exemplificação, é de suma relevância para o funcionamento adequado dos nervos e músculos, enquanto a piridoxina está envolvida na síntese de neurotransmissores que modulam a transmissão dos sinais de dor (FORNI *et al.*, 2022).

A cobalamina, por sua vez, é fundamental para a regeneração da mielina, a bainha protetora que envolve os nervos, sendo essencial na reparação de danos nervosos.

Além disso, essas vitaminas possuem propriedades neuroprotetoras e anti-inflamatórias, o que as torna potencialmente úteis no manejo de condições que envolvem dor crônica.

A exploração do papel dessas vitaminas como adjuvantes no tratamento da dor musculoesquelética e neuropática se baseia na sua capacidade de atuar diretamente nos mecanismos fisiológicos que mediam a dor, oferecendo uma via terapêutica que pode complementar ou, em alguns casos, substituir o uso de medicamentos convencionais.

A justificativa para a investigação do potencial terapêutico das vitaminas do complexo B no tratamento da dor reside nas limitações associadas às terapias convencionais.

Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e opioides, amplamente utilizados no manejo da dor, estão associados a uma amplitude de efeitos adversos que comprometem sua segurança e eficácia a longo prazo.

Os AINEs, embora eficazes na redução da inflamação e alívio da dor, podem causar efeitos colaterais gastrointestinais, renais e cardiovasculares, especialmente com o uso prolongado.

Os opioides, por sua vez, além de apresentarem riscos de dependência e abuso, muitas vezes perdem eficácia ao longo do tempo, necessitando de doses progressivamente maiores para alcançar o mesmo nível de alívio, o que aumenta o risco de efeitos adversos graves.

Esses desafios terapêuticos destacam a necessidade de explorar abordagens alternativas ou adjuvantes que sejam eficazes, seguras e que possam melhorar a qualidade de vida dos pacientes com dor crônica.

As vitaminas do complexo B, com seu perfil de segurança relativamente favorável e múltiplas funções biológicas, representam uma área promissora de pesquisa.

A investigação de seu uso no contexto do tratamento da dor musculoesquelética e neuropática pode corroborar para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais holísticas e personalizadas, potencialmente melhorando os desfechos clínicos e reduzindo a dependência de tratamentos farmacológicos convencionais.

Assim, o objetivo geral é averiguar a eficácia do uso de vitaminas do complexo B no tratamento de dores musculoesqueléticas e neuropáticas, por meio de uma revisão de literatura, com o intuito de identificar seu potencial terapêutico como alternativa ou adjuvante aos tratamentos convencionais.

Outrossim, os objetivos específicos são: caracterizar os mecanismos de ação das vitaminas B1, B6 e B12 no sistema nervoso e sua relação com a modulação da dor, e revisar estudos clínicos que investigam a eficácia das vitaminas do complexo B no alívio de dores musculoesqueléticas e neuropáticas, e comparar os benefícios e limitações do uso de vitaminas do complexo B em relação aos tratamentos convencionais, como AINEs e opioides, no manejo da dor crônica.

Ademais, uma problemática norteia esta pesquisa: Como as vitaminas do complexo B

podem ser eficazes no tratamento da dor musculoesquelética e neuropática, e de que forma elas se comparam aos tratamentos convencionais em termos de eficácia e segurança?

METODOLOGIA

Este estudo enraíza-se a partir de uma revisão integrativa qualitativa e exploratória, embasada em uma revisão bibliográfica documental, com o intuito de obter uma compreensão aprofundada deste tema.

Além disso, serão utilizados os métodos observacional e indutivo para coleta e análise de dados. Assim, a pesquisa conduz-se através de uma análise documental, utilizando como fontes documentos correlatos ao tema, como artigos científicos, relatórios institucionais, legislações e normas.

Para Neves (1996), a pesquisa documental é composta pela avaliação de informações que ainda não obtiveram um tratamento analítico ou que podem ser “reexaminados com vistas a uma interpretação nova ou complementar.

Pode oferecer base útil para outros tipos de estudos qualitativos e possibilita que a criatividade do pesquisador dirija a investigação por enfoques diferenciados”.

A seleção dos documentos realizou-se seguindo critérios rigorosos, garantindo a validade e a confiabilidade dos resultados. Para isso, foram utilizadas as seguintes palavras-chave norteadoras “vitaminas do complexo B”, “dor musculoesquelética”, “dor neuropática” e “tratamento da dor” em conjunto com a pesquisa nas bases de dados SciELO, PubMed e Google Acadêmico, delimitando-se os dados por referências brasileiras e estrangeiras com enfoque nos últimos 8 anos (2016-2024).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os dados obtidos nesta revisão integrativa estão elencados através do **Quadro 8.1** abaixo.

Quadro 8.1 Obras analisadas via revisão integrativa

Identificação	Objetivo	Metodologia	Resultados
Mahajan <i>et al.</i> (2022).	Evidenciar a eficácia dos suplementos de vitaminas D3 e B12 no alívio da dor musculoesquelética crônica não específica em pacientes atendidos em um hospital terciário, durante um período de acompanhamento de seis meses.	Foi realizado um estudo observacional prospectivo com uma amostra de 200 pacientes que compareceram ao departamento ambulatorial de um hospital terciário entre janeiro de 2019 e dezembro de 2020. Os pacientes foram acompanhados em intervalos de duas semanas, seis semanas, quatro meses e seis meses. Durante o estudo, foram avaliadas características da dor, como o início da dor, a região envolvida (localizada ou generalizada), e tipos específicos de dor, incluindo dor no pescoço, dor no ombro, dor lombar e dor vaga com fraqueza generalizada. A intensidade da dor foi medida utilizando a Escala Visual Analógica (EVA), e o bem-estar geral dos pacientes foi avaliado durante os seguimentos. A análise dos dados foi realizada com o objetivo de comparar a eficácia.	Dos 200 pacientes incluídos no estudo, a faixa etária variou de 20 a 72 anos, com uma mediana de 44,21 anos. A amostra foi equilibrada em termos de gênero, com 52,5% de pacientes do sexo feminino. Após a administração dos suplementos de vitaminas D3 e B12 e o acompanhamento em diferentes intervalos, observou-se uma redução significativa na intensidade da dor, conforme avaliado pela Escala Visual Analógica. Além disso, houve uma melhoria geral no bem-estar dos pacientes, sugerindo que ambas as vitaminas contribuíram de forma eficaz para o alívio da dor musculoesquelética crônica não específica.
Beliaev, Kotova & Akarachkova (2019).	Avaliar a eficácia da administração de um suplemento combinado contendo vitaminas B1, B6 e B12 (Neuromultivit) no alívio da dor lombar não específica (DLP) associada a disfunções musculoesqueléticas, e investigar seus efeitos farmacológicos, incluindo propriedades neurotróficas, regenerativas, antioxidantes, neuromodulatórias e analgésicas.	A amostra foi composta por 150 pacientes que receberam tratamento com Neuromultivit, uma combinação de vitaminas B1 (100 mg), B6 (100 mg) e B12 (1 mg), administrado em ampulas de 2 ml. O período de acompanhamento foi de três meses, com avaliações realizadas nas semanas 2, 6 e 12. Foram utilizados questionários e escalas de avaliação da dor, como a Escala Visual Analógica (EVA), para medir a intensidade da dor e o impacto na qualidade de vida dos pacientes. Além disso, foram avaliados os efeitos secundários e a adesão ao tratamento.	Dos 150 pacientes incluídos no estudo, observou-se uma redução significativa na intensidade da dor lombar ao longo do período de acompanhamento. A média das pontuações na Escala Visual Analógica (EVA) diminuiu de 7,5 no início do estudo para 3,2 após três meses de tratamento. Além disso, os pacientes relataram melhorias em termos de função e qualidade de vida, com redução dos sintomas associados à dor lombar. Os efeitos colaterais foram mínimos e não houve interrupção significativa do tratamento devido a reações adversas. A análise dos dados revelou que a combinação de vitaminas B1, B6 e B12 demonstrou benefícios neurotróficos, regenerativos, antioxidantes, neuromodulatórios e analgésicos, corroborando as propriedades farmacológicas do Neuromultivit.
Forni <i>et al.</i> (2022).	Investigar o efeito das vitaminas do complexo B na intensidade da dor neuropática (NP) e na qualidade de vida de	Ensaio clínico randomizado, controlado e duplo-cego com pacientes em hemodiálise diagnosticados com dor neuropática. Os pacientes foram	Após o tratamento, observou-se uma redução significativa na intensidade da dor no Grupo A, que recebeu gabapentina, com um valor de $P=0.003$. No Grupo

	pacientes em hemodiálise, comparando o impacto do tratamento com vitaminas B com o tratamento convencional com gabapentina.	aleatoriamente alocados em dois grupos: Grupo A (tratado com gabapentina) e Grupo B (tratado com vitaminas do complexo B). A intensidade da dor foi avaliada usando a escala DN4 e a Escala Visual Analógica (EVA), enquanto a qualidade de vida foi medida pelo questionário <i>Kidney Disease Quality of Life- Short Form</i> (KDQOL-SF). O tratamento foi administrado por um período definido, e as avaliações foram realizadas antes do início do tratamento e após a conclusão do mesmo.	B, que recebeu vitaminas do complexo B, a redução da dor foi de uma média de 7,27 para 5,09, com um valor de $P=0.056$, indicando uma tendência de melhora, mas sem alcançar significância estatística. Além disso, no Grupo A, foi reportada uma piora significativa na qualidade de vida, especialmente no domínio das relações sociais, com um valor de $P=0.010$. Em contraste, o Grupo B apresentou melhorias significativas nos domínios de qualidade de vida e ambiente, com valores de $P=0.025$ e $P=0.049$, respectivamente.
Sathienluckana <i>et al.</i> (2024).	Fornecer diretrizes práticas para o manejo da neuropatia periférica diabética (NPD) em farmácias comunitárias, com foco no uso combinado de vitaminas neurotrópicas do complexo B, para reduzir os sintomas, minimizar reações adversas ao tratamento e melhorar o conhecimento e a adesão dos pacientes às estratégias de tratamento.	A abordagem incluiu a revisão da literatura relevante e reuniões presenciais para discutir e alinhar um esquema prático para o manejo da NPD no ambiente da farmácia comunitária. O consenso resultou em cinco declarações principais que foram endossadas como recomendações para o cuidado da NPD. O manejo da NPD foi estruturado em torno da triagem inicial dos pacientes, que deve ser realizada utilizando um questionário de 7 itens do Douleur Neuropathique 4 (DN4) para identificar aqueles em risco de desenvolver NPD. Com base na avaliação inicial, tanto tratamentos farmacológicos quanto não farmacológicos foram recomendados, com ênfase no uso de vitaminas neurotrópicas do complexo B, seja como monoterapia ou em combinação com outras.	As recomendações consensuais incluíram o uso de um processo de triagem inicial para identificar pacientes com risco de NPD e o emprego de uma abordagem de tratamento centrada no paciente que combina terapias farmacológicas e não farmacológicas. O uso de vitaminas neurotrópicas do complexo B foi destacado como uma opção terapêutica promissora, com potencial para exercer um efeito sinérgico quando combinado com outras formas de tratamento, além de melhorar a adesão dos pacientes ao regime de tratamento. As diretrizes também enfatizaram a importância de minimizar reações adversas aos tratamentos e aumentar o conhecimento dos pacientes sobre sua condição e opções de tratamento.
Buesing <i>et al.</i> (2019).	Compilar e avaliar as informações mais recentes sobre os mecanismos potenciais de ação da vitamina B12 no tratamento de condições dolorosas, com base em estudos em animais e dados de ensaios clínicos, para determinar sua eficácia e papel como tratamento adjunto ou integrativo para a dor.	Realizou-se uma busca na base de dados PubMed utilizando os termos "methylcobalamin pain", "hydroxycobalamin pain" e "vitamin B12 pain". Foram coletados estudos em animais que identificaram mecanismos de ação da vitamina B12 em relação à dor. Além disso, foram identificados e revisados ensaios clínicos que utilizaram doses farmacológicas maiores de vitamina B12 ($>100 \mu\text{g}/\text{dose}$) no tratamento da dor.	Os estudos em animais apoiam múltiplos efeitos benéficos da vitamina B12, incluindo a regeneração de nervos e a inibição de enzimas cicloxigenases e outras vias de sinalização da dor. Estudos em animais também demonstraram benefícios sinérgicos da vitamina B12 quando combinada com outros medicamentos para dor, como anti-inflamatórios não esteroides e opióides. Ensaios clínicos fornecem evidências da eficácia da vitamina B12 no tratamento da dor lombar e neuralgia, embora os dados ainda sejam limitados

			e os regimes de tratamento ótimos não tenham sido identificados.
Baltrusch (2021).	O objetivo deste estudo foi explorar o papel das vitaminas neurotrópicas B (tiamina B1, piridoxina B6 e cobalamina B12) na manutenção da viabilidade neuronal e no processo de regeneração nervosa, destacando suas funções na proteção contra danos, na manutenção da mielina e no suporte ao desenvolvimento de novas estruturas celulares.	Foi realizada uma revisão narrativa da literatura científica para examinar as funções e mecanismos de ação das vitaminas B1, B6 e B12 no sistema nervoso periférico. A revisão abordou como essas vitaminas atuam na proteção dos nervos, na regulação do metabolismo neuronal e na regeneração após lesão. A análise incluiu estudos que descreveram a influência dessas vitaminas na degeneração de Waller e na regeneração nervosa, além de revisar a literatura sobre o impacto da deficiência dessas vitaminas na neuropatia periférica.	Os resultados indicaram que as vitaminas B1, B6 e B12 desempenham papéis cruciais na manutenção da viabilidade neuronal e na regeneração do sistema nervoso periférico. A vitamina B1 age como um antioxidante direcionado, protegendo os nervos contra influências ambientais prejudiciais, enquanto a vitamina B6 regula o metabolismo neuronal e a vitamina B12 mantém as bainhas de mielina. Em casos de lesão nervosa, a presença dessas vitaminas promove a regeneração ao apoiar o desenvolvimento de novas estruturas celulares. A vitamina B1 também facilita a utilização de carboidratos para a produção de energia, e a vitamina B12 é fundamental para a sobrevivência das células nervosas e a remielinização. A ausência dessas vitaminas está associada à degeneração nervosa permanente e à dor.
Nava-Mesa & Aispuru (2021).	Apresentar as evidências existentes e as descobertas mais recentes sobre os efeitos terapêuticos da combinação das vitaminas B (tiamina, piridoxina e cobalamina) na dor lombar. Além disso, pretende-se analisar os mecanismos de ação mais relevantes envolvidos que podem explicar esses efeitos, destacando o papel adjuvante das vitaminas B no alívio da dor mista associada a componentes nociceptivos e neuropáticos.	A pesquisa envolveu a análise de estudos clínicos e experimentais que investigaram a eficácia da combinação das vitaminas B no manejo da dor mista, que inclui componentes nociceptivos, neuropáticos e não-ciplásticos. Foram examinados mecanismos de ação como a ação anti-inflamatória, antinociceptiva, neuroprotetora e neuromodulatória dessas vitaminas no sistema de dor descendente.	A revisão indicou que a combinação das vitaminas B1, B6 e B12 possui um efeito analgésico adjuvante significativo na dor lombar, que frequentemente apresenta componentes mistos, incluindo nociceptivos e neuropáticos. As evidências acumuladas demonstram que o uso combinado dessas vitaminas pode melhorar a eficácia do tratamento da dor lombar e outras desordens musculoesqueléticas. Os mecanismos explicativos desse efeito adjuvante incluem a capacidade da combinação de vitaminas B para reduzir a inflamação, promover a neuroproteção, modular a dor e agir de forma antinociceptiva. A ação integrada dessas vitaminas atua diretamente no sistema de dor descendente, contribuindo para o alívio da dor e a melhora funcional.
Gazoni, Malezan & Santos (2016).	Identificar as evidências mais recentes na literatura científica	Foi realizada uma revisão bibliográfica abrangente nas bases de	Elencou-se que as vitaminas do complexo B desempenharam um papel significativo na

	sobre o uso de vitaminas do complexo B como terapia analgésica e descrever as situações clínicas em que essas vitaminas demonstram ação analgésica. O foco foi em situações clínicas como doenças degenerativas da coluna, doenças reumatológicas, polineuropatias e pós-operatórios diversos.	dados PubMed, Medline, LILACS, Biblioteca Cochrane e SciELO, cobrindo os últimos 10 anos e incluindo títulos em português, espanhol e inglês. Os descritores utilizados foram "Dor", "vitaminas do complexo B", "tratamento", "vitamina B1", "vitamina B6", "vitamina B12", "tiamina", "piridoxina" e "cianocobalamina". A seleção de estudos focou em ensaios clínicos que abordassem dor musculoesquelética e neuropática em seres humanos, nos quais as vitaminas do complexo B fossem usadas como agentes analgésicos. Dos 40 estudos encontrados, 13 foram selecionados com base em critérios de inclusão, que confirmaram o papel analgésico das vitaminas do complexo B.	analgesia de síndromes dolorosas neuropáticas e nociceptivas. Além da ação analgésica, observou-se que essas vitaminas também apresentaram efeitos anti-inflamatórios, anti-pruriginosos e benéficos na funcionalidade e na qualidade de vida dos pacientes. As vitaminas do complexo B mostraram-se eficazes tanto em monoterapia quanto quando combinadas com outros fármacos, como anti-inflamatórios.
--	--	---	---

Os dados obtidos através da revisão integrativa, apresentados no **Quadro 8.1**, demonstram a eficácia das vitaminas do complexo B no manejo da dor, com um foco particular em condições musculoesqueléticas e neuropáticas.

A análise dos estudos selecionados elenca uma variedade de resultados e aplicações clínicas, refletindo a diversidade de efeitos terapêuticos dessas vitaminas.

O estudo de Mahajan *et al.* (2022) forneceu evidências robustas sobre o impacto das vitaminas D3 e B12 no alívio da dor musculoesquelética crônica.

Os resultados mostraram uma redução significativa na intensidade da dor, medida pela Escala Visual Analógica (EVA), e uma melhora geral no bem-estar dos pacientes.

Esses achados corroboram a hipótese de que a administração de suplementos vitamínicos pode contribuir de forma positiva para o controle da dor crônica, apoiando a inclusão dessas vitaminas como uma opção terapêutica valiosa.

Por outro lado, o estudo de Beliaev, Kotova e Akarachkova (2019) focou na combinação de

vitaminas B1, B6 e B12, evidenciando uma redução notável na dor lombar não específica.

A diminuição da intensidade da dor ao longo de três meses, juntamente com a melhoria na função e qualidade de vida, sugere que o suplemento Neuromultivit tem um papel significativo na terapia para disfunções musculoesqueléticas.

A eficácia deste suplemento foi atribuída não apenas às propriedades analgésicas, mas também aos seus efeitos neurotróficos, antioxidantes e neuromodulatórios.

O estudo conduzido por Forni *et al.* (2022) comparou o efeito das vitaminas do complexo B com o tratamento convencional com gabapentina em pacientes com dor neuropática em hemodiálise.

Embora a redução da dor no grupo tratado com vitaminas B não tenha alcançado significância estatística, o estudo indicou uma tendência de melhora.

Em contraste, o grupo que recebeu gabapentina apresentou uma piora significativa na qualidade de vida, especialmente em domínios sociais.

Esses resultados sugerem que, apesar da necessidade de mais evidências, as vitaminas do complexo B podem oferecer benefícios adicionais na qualidade de vida, possivelmente tornando-se uma alternativa promissora para a gestão da dor neuropática.

Já a pesquisa de Sathienluckana *et al.* (2024) apresentou diretrizes práticas para o manejo da neuropatia periférica diabética, destacando o uso das vitaminas neurotrópicas do complexo B.

O estudo enfatizou a importância de uma abordagem de tratamento centrada no paciente e combinada com outras terapias. As diretrizes recomendadas sublinham o potencial das vitaminas B para melhorar a adesão ao tratamento e minimizar reações adversas, refletindo uma estratégia integrada e personalizada para o manejo da neuropatia periférica.

Buesing *et al.* (2019) exploraram os mecanismos potenciais de ação da vitamina B12, demonstrando benefícios como a regeneração de nervos e a inibição de vias de sinalização da dor.

Embora os dados ainda sejam limitados e não estabeleçam um regime de tratamento ótimo, os achados fornecem uma base para futuras pesquisas sobre o uso de vitamina B12 no tratamento da dor.

O estudo de Baltrusch (2021) elucidou que as vitaminas B1, B6 e B12 desempenham papéis cruciais na manutenção da viabilidade neuronal e na regeneração nervosa.

A presença dessas vitaminas é vital para a proteção dos nervos, a regulação do metabolismo neuronal e a promoção da regeneração após lesão.

Esses efeitos são fundamentais para o tratamento de condições dolorosas e para a prevenção da neuropatia periférica.

Finalmente, a pesquisa de Nava-Mesa e Aispuru (2021) frisou a eficácia da combinação

das vitaminas B no manejo da dor lombar, destacando os mecanismos de ação como a ação anti-inflamatória e neuroprotetora.

Os resultados reforçam a ideia de que a combinação de vitaminas B pode melhorar a eficácia do tratamento da dor, especialmente em condições com componentes mistos de dor.

Apesar das variações nos resultados e das necessidades de mais pesquisas, os dados contemporâneos sugerem que essas vitaminas oferecem uma opção terapêutica eficaz e de baixo custo para o manejo da dor.

A integração das vitaminas do complexo B com outras formas de tratamento pode melhorar a eficácia e a qualidade de vida dos pacientes, destacando a importância de considerar essas vitaminas na prática clínica para o tratamento da dor.

CONCLUSÃO

A revisão integrativa realizada forneceu uma visão robusta acerca do uso das vitaminas do complexo B no manejo da dor musculoesquelética e neuropática.

Os principais achados indicam que essas vitaminas, particularmente a B1, B6 e B12, têm mostrado efeitos promissores no alívio da dor, melhoria na função e na qualidade de vida dos pacientes com diversas condições dolorosas.

Os estudos analisados destacam que as vitaminas do complexo B exercem um impacto substancial na redução da intensidade da dor e na promoção da regeneração nervosa.

A pesquisa de Mahajan *et al.* (2022), demonstrou uma redução notável na dor musculoesquelética crônica não específica com a suplementação de vitaminas D3 e B12.

De maneira semelhante, Beliaev, Kotova e Akarachkova (2019) evidenciaram que a combinação de vitaminas B1, B6 e B12 corrobora de forma efetiva para a diminuição da dor lombar não específica.

Forni *et al.* (2022) compararam o impacto das vitaminas do complexo B com a gabapentina e encontraram uma tendência positiva na melhora da qualidade de vida com a suplementação de vitaminas.

A revisão realizada por Baltrusch (2021) destacou o papel essencial dessas vitaminas na manutenção da viabilidade neuronal e na regeneração nervosa.

Além disso, a pesquisa de Gazoni, Malezan e Santos (2016) confirmou que as vitaminas B têm um efeito analgésico significativo, reforçando a importância desses nutrientes na gestão da dor.

Os objetivos da revisão foram alcançados, conforme esperado. A análise dos estudos permitiu uma compreensão detalhada do impacto das vitaminas do complexo B no manejo da dor.

As evidências reunidas mostram que essas vitaminas aliviam a dor ao passo que beneficiam a melhoria da função nervosa e da qualidade de vida dos pacientes.

A eficácia das vitaminas B1, B6 e B12 foi evidenciada por vários estudos, corroborando a hipótese de que essas vitaminas desempenham um papel crucial no tratamento de condições dolorosas.

A evidência acumulada sugere que as vitaminas do complexo B podem ser consideradas como uma abordagem terapêutica complementar no manejo da dor musculoesquelética e neuropática.

A utilização dessas vitaminas pode ser benéfica tanto como tratamento adjuvante quanto como opção terapêutica independente, especialmente para pacientes que não respondem bem a tratamentos convencionais ou que apresentam efeitos colaterais indesejados com outros medicamentos.

A prática clínica deve, para tanto, considerar a inclusão das vitaminas do complexo B em regimes de tratamento para dor, com base nas evidências de eficácia e segurança discutidas.

Apesar dos achados promissores, há áreas que necessitam de mais investigação para solidificar o entendimento do papel das vitaminas do complexo B.

Estudos futuros deveriam focar em ensaios clínicos de maior escala, com amostras mais diversificadas e metodologias rigorosas, para confirmar a eficácia das vitaminas B em diferentes populações e condições de dor.

Além disso, a exploração de doses apropriadas e a combinação dessas vitaminas com outras terapias também são áreas de interesse.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BALTRUSCH, S. The Role of Neurotropic B Vitamins in Nerve Regeneration. *BioMed Research International*, v. 2021, p. 9968228, 13 jul. 2021. doi: 10.1155/2021/9968228.

BELIAEV, A. A.; KOTOVA, O. V.; AKARACHKOVA, E. S. Back pain: the use of vitamin B complex. *Consilium Medicum*, v. 21, n. 9, p. 91-94, 2019.

BUESING, S. *et al.* Vitamin B12 as a treatment for pain. *Pain Physician*, v. 22, n. 1, p. E45, 2019.

FORNI, J. E. N. *et al.* Effect of B complex vitamins on life quality and neuropathic pain intensity in patients undergoing hemodialysis. *Asian Journal of Medical Sciences*, v. 13, n. 3, p. 43-47, 2022.

GAZONI, F. M.; MALEZAN, W. R.; SANTOS, F. C. O uso de vitaminas do complexo B em terapêutica analgésica. *Revista Dor*, v. 17, p. 52-56, 2016.

MAHAJAN, N. P. *et al.* A study for assesment of role of vitamin D3 and vitamin B12 in musculoskeletal pain relief. *Scholars Journal of Applied Medical Sciences*, v. 4, p. 640-644, 2022.

NAVA-MESA, M. O.; AISPURU, L. Role of B vitamins, thiamine, pyridoxine, and cyanocobalamin in back pain and other musculoskeletal conditions: a narrative review. *Semergen*, v. 47, n. 8, p. 551-562, 2021.

NEVES, J. L. Pesquisa qualitativa – características, usos e possibilidades. *Caderno de Pesquisas em Administração*, São Paulo, v. 1, n. 3, 2º sem. 1996.

SATHIENLUCKANA, T. *et al.* Expert consensus guidelines for community pharmacists in the management of diabetic peripheral neuropathy with a combination of neurotropic B vitamins. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*, v. 17, n. 1, p. 2306866, 2024.

Neurologia

DIAGNÓSTICOS, TRATAMENTOS E CIRURGIAS

Edição X

CAPÍTULO 09

DOI

10.59290/9002220176

TRATAMENTOS ATUAIS E A PERSPECTIVA DO MANEJO FARMACOLÓGICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER NO BRASIL

NORBERTO WEBER WERLE¹
LARYSSA BORTONCELLO DE AGUIAR²
PEDRO HENRIQUE LUCCA
MARASCHIM²
MARTINA BONAFÉ²
NICOLAS CHRIST CARDOSO²
MARIA PAULA FRANCO RODRIGUES²

LÍVIA FREITAS NASSIF²
MAÍSA FERRAZ SCHERER²
DAIARA BONINI TOLAZZI²
CASSIANO RIBEIRO DA SILVA
JUNIOR²
EDUARDA ROCHA GRASSEL²
CAMILA FOLLMANN FERREIRA²

¹Docente - Médico Neurologista - Professor na Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUI).

²Discente - Curso de medicina - Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUI).

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Farmacoterapia; Neurologia.

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) configura-se como a etiologia mais prevalente entre as síndromes de demência no Brasil e no mundo, caracterizando-se por um curso neurodegenerativo insidioso e progressivo, que compromete as funções cognitivas, comportamentais e funcionais.

Com a transição demográfica e o envelhecimento populacional acelerado, estima-se um aumento exponencial da prevalência de DA nas próximas décadas, especialmente em países de baixa e média renda, como o Brasil, onde o impacto epidemiológico e assistencial da doença impõe desafios crescentes à estrutura dos sistemas de saúde (CARAMELLI *et al.*, 2022).

Embora os avanços diagnósticos e terapêuticos nas últimas décadas tenham ampliado o conhecimento sobre a fisiopatologia da DA, especialmente a incorporação de biomarcadores e novas terapias modificadoras da doença, o manejo clínico e intervenções farmacológicas permanecem predominantes centradas em intervenções sintomáticas.

No Brasil, os principais fármacos disponíveis são os inibidores da acetilcolinesterase e o antagonista do receptor NMDA, a memantina, os quais a eficácia é limitada à atenuação transitória do declínio funcional e cognitivo, sem impacto comprovado sobre a progressão patológica da doença (CARAMELLI *et al.*, 2022).

Diante da complexidade fisiopatológica e da ausência de terapias curativas, torna-se indispensável a análise crítica das abordagens farmacológicas atualmente no Brasil, considerando não apenas sua eficácia sintomática, mas também suas limitações clínicas e impacto na qualidade de vida dos pacientes.

Além disso, o desenvolvimento de fármacos com potencial modificador de doença, ali-

ado ao avanço na identificação de biomarcadores e à incorporação de estratégias terapêuticas individualizadas, marca uma transição no manejo terapêutico da DA (CARAMELLI *et al.*, 2022).

O objetivo deste trabalho é explorar o estado atual da farmacoterapia da Doença de Alzheimer no contexto nacional, discutir as inovações emergentes e refletir sobre os desafios e perspectivas que moldaram o cuidado futuro diante dessa condição neurodegenerativa de alta prevalência.

METODOLOGIA

Este trabalho foi desenvolvido em junho de 2026 com o objetivo de abordar sobre os tratamentos atuais e as perspectivas futuras do manejo da Doença de Alzheimer no Brasil, tendo em vista que já é realidade essa nova fase do cuidado ao paciente com Alzheimer.

Ademais, foi realizada uma revisão narrativa da literatura. Este estudo empregou os descritores “Doenças de Alzheimer”, “Farmacoterapia” e “Neurologia” conforme o sistema dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

Foram considerados artigos publicados no período de 2005 a 2025, além de obras nos idiomas português e inglês e que tratavam sobre o tema da pesquisa em sua totalidade.

Dessa forma, selecionamos 30 artigos, os quais foram analisados, elucidados e compilados nesta presente revisão, contemplando os aspectos patológicos, etiológicos, clínicos e de manejo da DA no cenário de saúde atual brasileiro.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia

O envelhecimento populacional no Brasil está ocorrendo de maneira acelerada, dessa for-

ma é importante sabermos mais sobre a doença de Alzheimer e como manejar ela.

Estudos demonstram certa prevalência em pessoas com 60 anos ou mais, e ela varia conforme a região: 7,3% na Região Sul; 8,2% na Região Sudeste; 8,3% na Região Centro-Oeste; 8,9% na Região Norte; e 10,1% na Região Nordeste, entretanto sugerem que esses dados aumentaram exponencialmente com a idade e quase dobre a cada cinco anos após os 65 anos de idade (BRASIL, 2024).

Ademais, em 2019 havia 2,46 milhões de pessoas vivendo com DA no Brasil, foi projetado que em 2039 teremos cerca de 5,05 milhões de pessoas com a doença e em 2049 serão 8,74 milhões.

Deste grupo, a prevalência é maior em mulheres, representando 8,5% e nos homens 7,7%, além do predomínio em pessoas que vivem em países de baixa e média renda, como o Brasil (BRASIL, 2024).

Nesse viés, segundo o Estudo Carga Global de Doenças (*Global Burden of Disease – GBD*), no Brasil, em 2019 a demência foi a quarta causa de morte nos brasileiros acima de 70 anos e a por Alzheimer foi a principal das etiologias da demência, representando 78,3%.

Portanto, esses dados demonstram a importância do planejamento de políticas públicas eficientes visando mitigar o impacto do Alzheimer no nosso país (BRASIL, 2024).

Patogênese

A patogênese ainda não está completamente esclarecida, todas as formas da doença parecem compartilhar a produção excessiva e/ou a depuração reduzida dos peptídeos beta-amiloide.

Esses peptídeos são produzidos pela clivagem endoproteolítica da proteína precursora do beta-amiloide (APP), processada pelas enzimas beta-secretase e gama-secretase.

A presenilina faz parte do complexo gama-secretase, e mutações nos genes presenilina 1 (PSEN1) ou presenilina 2 (PSEN2) que parecem favorecer a produção total de beta-amiloide ou formas mais neurotóxicas desse peptídeo (GREMER *et al.*, 2017).

O principal agente neurotóxico na DA ainda é debatido, mas evidências experimentais destacam os oligômeros de beta-amiloide (pequenos agregados) como os mais tóxicos, em comparação com os agregados maiores chamados fibrilas (GREMER *et al.*, 2017).

Outro componente central na patogênese da DA envolve a proteína tau, uma proteína associada a microtúbulos que auxilia na montagem e estabilização dessas estruturas.

Na DA, a tau torna-se hiperfosforilada e se agrega formando filamentos helicoidais pareados (PHF), que compõem os emaranhados neurofibrilares encontrados no citoplasma neuronal.

Essa forma alterada de tau é tóxica aos neurônios, isso explica a progressão característica da DA pelo cérebro, que segue um padrão anatómico conforme a doença avança (GUO & LEE, 2011).

Existem ainda outros mecanismos importantes e potencialmente sobrepostos na patogênese da DA muitos dos quais estão relacionados a fatores genéticos de risco.

Um exemplo é o gene da apolipoproteína E (APOE), uma lipoproteína pleiotrópica envolvida em múltiplos processos celulares, incluindo transporte de colesterol, desenvolvimento, plasticidade sináptica e regulação imunológica (CASTELLANO *et al.*, 2011).

Os três alelos principais do gene APOE: $\epsilon 2$ ($\epsilon 2$), $\epsilon 3$ ($\epsilon 3$) e $\epsilon 4$ ($\epsilon 4$). As isoformas resultantes apresentam diferentes atividades funcionais.

Um dos mecanismos propostos pelos quais a herança do alelo APOE $\epsilon 4$ aumenta o risco de DA está relacionado à sua capacidade reduzida

de depurar o beta-amiloide do cérebro, facilitando seu acúmulo (CASTELLANO *et al.*, 2011).

Etiologia

A etiologia da DA é complexa e multifatorial, nela existem interações entre predisposição genética e uma variedade de fatores de risco adquiridos ao longo da vida que culminam no desencadeamento da cascata neuropatológica.

A deposição do peptídeo beta-amiloide e a hiperfosforilação da proteína Tau são os eventos centrais da patogênese da doença de Alzheimer.

A classificação etiológica da DA, conforme consolidado na literatura, distingue duas grandes formas: a familiar, genética ou de início precoce, e a esporádica, de início tardio, que representa a maioria dos casos (SCHELLENBERG *et al.*, 2011).

A forma familiar do Alzheimer, responsável por cerca de 1% dos casos ou menos, possui um padrão de herança autossômica dominante.

Ela está diretamente ligada a mutações em três genes específicos: o gene da Proteína Precursora Amiloide (APP) no cromossomo 21, o gene da Presenilina 1 (PSEN1) no cromossomo 14 e o gene da Presenilina 2 (PSEN2) no cromossomo 1.

Estudos seminais, demonstraram que o efeito determinístico dessas mutações é um aumento na produção do peptídeo A β ou na proporção de sua isoforma mais neurotóxica, a A β 42, resultando no início precoce da doença e na aceleração da cascata amiloide (BATEMAN *et al.*, 2012).

Em contrapartida, a doença de Alzheimer esporádica, ou de início tardio, não segue um padrão de herança mendeliano simples. Sua etiologia envolve uma interação entre fatores genéticos, exposições ambientais e de estilo de vida.

O principal fator de risco genético para a DA esporádica é o alelo ϵ 4 do gene da Apolipoproteína E (APOE). Indivíduos que herdam uma cópia do alelo APOE ϵ 4 têm um risco aproximadamente três vezes maior de desenvolver a doença, enquanto aqueles com duas cópias podem ter o risco aumentado em até 12 vezes.

O mecanismo pelo qual o alelo atua é multifacetado e a isoforma APOE4 é menos eficiente na depuração do A β cerebral, promove a agregação amiloide e está associada a uma maior resposta neuroinflamatória (KIM, BASAK & HOLTZMAN, 2009).

Ainda, além da APOE, fatores de risco vasculares e metabólicos desempenham um papel crucial. Segundo o relatório da The Lancet, comorbidades como hipertensão arterial, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia e obesidade estão associadas a um risco aumentado de demência.

A importância desses fatores é tamanha que os autores afirmam que "o manejo agressivo dos fatores de risco cardiovasculares na meia-idade representa uma das mais promissoras estratégias para a prevenção da demência em larga escala".

Esses fatores contribuem para a patologia da DA por meio de múltiplos mecanismos, como hipoperfusão crônica, comprometimento da barreira hematoencefálica, estresse oxidativo e a indução de um estado pró-inflamatório sistêmico (LIVINGSTON *et al.*, 2020).

Fatores relacionados ao estilo de vida também são componentes etiológicos fundamentais. Baixo nível educacional, por exemplo, está associado a um maior risco, possivelmente por uma menor "reserva cognitiva" — a capacidade do cérebro de tolerar a patologia antes que os sintomas clínicos se manifestem.

Por outro lado, atividade física regular, engajamento social e uma dieta saudável são fatores protetores (LIVINGSTON *et al.*, 2020).

Ademais, distúrbios do sono e traumatismo cranioencefálico são reconhecidos como fatores de risco significativos.

Nesse sentido, pesquisas forneceram evidências diretas de que até mesmo uma única noite de privação de sono pode aumentar o acúmulo de A β no cérebro, possivelmente por prejudicar os sistemas de depuração de resíduos cerebrais, como o sistema glinfático (SHOKRI-KOJURI *et al.*, 2018).

Por fim, a visão da neuroinflamação como um fator etiológico primário tem ganhado força nos debates médicos. Em um estudo sobre “O papel da microglia na doença de Alzheimer: um alvo para imunoterapia” argumentam que infecções crônicas ou sistêmicas podem “preparar” a micróglia, as células imunes do cérebro, tornando-as hiper-reativas a estímulos patológicos subsequentes como os oligômeros de A β .

Essa resposta inflamatória exacerbada pode, por si só, iniciar um ciclo de dano neuronal e disfunção sináptica, contribuindo para o início da doença em vez de ser apenas uma consequência dela.

Portanto, a etiologia da DA é melhor visualizada não como uma via linear, mas como uma rede complexa onde fatores genéticos, vasculares, metabólicos e de estilo de vida interagem para romper a homeostase cerebral e iniciar a neurodegeneração (HENSTRIDGE, HUECKEL-WENG & SERRANO-POZO, 2019).

Diagnóstico

O diagnóstico da DA inicia-se pela coleta minuciosa da história clínica e funcional do paciente com o apoio de cuidadores e familiares, é considerando os sintomas cognitivos, comportamentais e a repercussão nas atividades da vida diária, tendo em vista que a DA é caracterizada pelo comprometimento da memória recente e prejuízo das funções cognitivas, ele está

associado a degeneração do hipocampo e córtex entorrinal.

Os primeiros sinais são frequentemente negligenciados ou atribuídos ao envelhecimento normal, o que contribui para atrasos diagnósticos e dificulta a adesão às intervenções terapêuticas (FORLENZA, DINIZ & GATTAZ, 2010).

No âmbito funcional, os sintomas cognitivos interferem inicialmente nas atividades funcionais cotidianas, como na organização dos hábitos cotidianos e administração de medicamentos.

Na medida em que a degeneração cerebral evolui, observa-se um prejuízo significativo nas atividades básicas, entre elas a alimentação, higiene pessoal e mobilidade (FORGERINI *et al.*, 2023).

As manifestações neuropsiquiátricas ou sintomas comportamentais e psicológicos da demência (SCPD) são prevalentes na evolução da doença e representam um desafio clínico ao cuidado do paciente.

Entre os sintomas mais observados destacam-se a apatia, agitação psicomotora, irritabilidade, episódios depressivos, alucinações visuais e delírios.

De acordo com Wang *et al.*, cerca de 90% dos pacientes com DA apresentam pelo menos um SCPD ao longo da doença (WANG *et al.*, 2024).

O comprometimento cognitivo afeta a linguagem, percepção espacial e funções executivas. Sendo assim, com o avanço da doença o paciente se torna dependente para realizar suas atividades diárias básicas.

Ademais, surgem complicações clínicas frequentes, como disfagia grave, elevado risco de broncoaspiração, incontinência urinária e fecal, rigidez muscular e contraturas.

Essas condições aumentam a vulnerabilidade a infecções respiratórias, úlceras por pressão e caquexia, fatores que contribuem significativamente para a elevada mortalidade observada nessa fase avançada da doença (WANG *et al.*, 2024).

A degeneração cerebral na DA inicia-se nas regiões temporais mediais, especialmente no hipocampo e progride para o córtex parietal e frontal, de acordo com a evolução clínica da doença.

Exames de ressonância magnética e tomografia por emissão de pósitrons permitem monitorar essas alterações funcionais e estruturais (WANG *et al.*, 2024).

Os testes de triagem cognitiva utilizados demonstram DA provável quando apresentam comprometimento progressivo da memória associado a perda de pelo menos uma função cognitiva, além do impacto funcional e ausência de causas alternativas.

Os testes utilizados inicialmente são o Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) e o *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), e se necessário maior investigação existem outros testes neuropsicológicos que permitem uma avaliação quantitativa e qualitativa do padrão de comprometimento cognitivo do paciente, auxiliando tanto no diagnóstico quanto no planejamento terapêutico (NITRINI *et al.*, 2005; FORLENZA, DINIZ & GATTAZ, 2010).

Nesse sentido, essas ferramentas são utilizadas para quantificar déficits nas áreas de memória, linguagem, orientação, cálculo, atenção e funções executivas.

Já as escalas funcionais, como o Índice de Pfeiffer e o IQCODE, permitem estimar o impacto da deterioração cognitiva no desempenho diário do paciente (NITRINI *et al.*, 2005).

A realização do diagnóstico diferencial com outras demências, como demência vascular, de-

mência com corpos de Lewy e demência frontotemporal é fundamental para excluir causas potencialmente reversíveis como hipotireoidismo, deficiência de vitamina B12, neurosífilis, HIV, uso de medicamentos psicotrópicos, depressão grave e hidrocefalia de pressão normal.

Para isso, solicita-se painel laboratorial básico e exames de neuroimagem estrutural, como tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (NITRINI *et al.*, 2005).

Os biomarcadores têm desempenhado papel central no aprimoramento do diagnóstico precoce, estágio clínico e monitoramento terapêutico da doença.

A partir de 2024, os critérios diagnósticos foram atualizados pela *Alzheimer's Association*, consolidando a DA como uma entidade definida não apenas por manifestações clínicas, mas também por evidência biológica mensurável.

O modelo AT(N), que classifica biomarcadores em três grupos: A (amiloide), T (tau) e N (neurodegeneração), foi mantido e expandido para incluir marcadores plasmáticos e categorias adicionais, como inflamação e disfunção vascular (ALZHEIMER'S ASSOCIATION WORKGROUP, 2024).

Em relação aos biomarcadores do grupo A, eles indicam o acúmulo de placas amiloides, a redução do A β ₄₂ no líquido e a positividade no PET com traçadores específicos, como o florbetapir, inclusive em indivíduos assintomáticos.

Os marcadores do grupo T, como p-tau181 e p-tau217, refletem o acúmulo de tau patológica e podem ser detectados tanto no líquido quanto no plasma.

Os biomarcadores de neurodegeneração (grupo N) incluem a tau total no líquido, a atrofia hipocampal observada na ressonância magnética e o hipometabolismo cortical em PET-FDG

(PALMQVIST *et al.*, 2023; JANELIDZE *et al.*, 2023; JACK *et al.*, 2023).

A utilização combinada desses biomarcadores tem contribuído não apenas para o diagnóstico precoce da DA, mas também para a seleção mais precisa de participantes em ensaios clínicos.

Recentemente, medicamentos como donanemabe e lecanemabe, anticorpos monoclonais dirigidos à proteína beta-amiloide, mostraram-se eficazes na redução do acúmulo de placas amiloides e no retardo da progressão clínica da doença.

Além disso, marcadores como o eMTBR-tau243 tornaram-se destaques pela sensibilidade na detecção de tau patológica e no monitoramento de resposta terapêutica (HANSSON *et al.*, 2021).

Outro avanço importante é o desenvolvimento de biomarcadores sanguíneos, que oferecem alternativas menos invasivas e mais acessíveis.

Entre os mais relevantes estão a razão $A\beta_{42/40}$, p-tau181, p-tau217 e a cadeia leve de neurofilamento, um marcador sensível de dano axonal. Esses biomarcadores plasmáticos apresentam boa correlação com os achados líquidos e de imagem, sendo considerados de alto potencial para integrar programas de rastreamento populacional em larga escala (BENEDÉ *et al.*, 2022; HAMPEL *et al.*, 2018).

Entretanto, desafios permanecem, como a padronização dos métodos laboratoriais, a definição de valores de referência, a validação clínica em populações diversas e a acessibilidade aos testes em diferentes realidades socioeconômicas.

Fatores como comorbidades, idade e genética também devem ser consideradas, pois influenciam a interpretação e a expressão dos biomarcadores (SCHINDLER & FAGAN, 2020).

Dessa forma, os biomarcadores representam um marco na transição de um modelo diagnóstico essencialmente clínico para um paradigma biológico, viabilizando uma abordagem mais precisa, personalizada e baseada em evidências para o manejo da Doença de Alzheimer (CUMMINGS, 2021).

A neuroimagem tem desempenhado um papel central na evolução do diagnóstico da DA, permitindo não apenas a exclusão de outras causas de demência, mas também a visualização in vivo das alterações neuropatológicas características da doença.

As principais modalidades utilizadas incluem a ressonância magnética estrutural (RM), a tomografia por emissão de pósitrons (PET) e, em menor escala, a tomografia computadorizada (TC).

Esses métodos contribuem de forma decisiva para a identificação de atrofia cerebral, acúmulo de proteína beta-amiloide e tau, além de alterações funcionais relacionadas ao metabolismo da glicose cerebral (JACK *et al.*, 2010).

A ressonância magnética estrutural (RM) é uma ferramenta capaz de detectar atrofia progressiva em regiões específicas do cérebro, como o hipocampo, a região entorrinal e os lobos temporais mesiais, áreas fortemente associadas à memória episódica.

A atrofia hipocampal é considerada um dos achados mais precoces e sensíveis da DA, estando correlacionada com o declínio cognitivo e a progressão clínica da doença.

Além disso, a RM também permite avaliar alterações da substância branca e a presença de lesões vasculares, auxiliando na diferenciação entre DA e outras demências, como a demência vascular (HANSSON, 2021).

Na tomografia por emissão de pósitrons (PET) são utilizados traçados específicos, como o PiB (*Pittsburgh Compound B*) e outros marcadores de beta-amiloide (como florbetapir,

flutemetamol e florbetaben), que permitem a detecção de placas amiloides, que podem ser identificadas décadas antes do aparecimento dos sintomas.

Além do amiloide, a PET também tem sido utilizada para detectar o acúmulo de proteína tau com traçadores como o flortaucipir (AV-1451).

Essa tecnologia possibilita a visualização do padrão de disseminação cortical da tau, que tende a se correlacionar mais diretamente com o grau de deterioração cognitiva e com o estadiamento clínico da doença do que a carga amiloide isolada.

Isso tem reforçado o conceito de que a tau PET pode ser um marcador mais específico da neurodegeneração clínica na DA (BENEDÉT *et al.*, 2022).

Por fim, a PET com fluorodesoxiglicose (FDG-PET) avalia o metabolismo cerebral da glicose e tem sido utilizada como marcador de neurodegeneração funcional.

Reduções no metabolismo da glicose são geralmente observadas nos lobos temporoparietais, no precúneo e no córtex cingulado posterior, regiões afetadas precocemente na DA.

Esse padrão é distinto de outras síndromes demenciais, auxiliando na diferenciação diagnóstica, especialmente em fases iniciais ou em casos atípicos (CUMMINGS, 2021).

Embora altamente informativas, as técnicas de neuroimagem, sobretudo a PET, ainda apresentam limitações como o alto custo, a disponibilidade restrita e a necessidade de radiofármacos específicos.

Nesse sentido, a integração entre métodos de neuroimagem e biomarcadores líquidos (como líquido ou sangue) tem se mostrado uma estratégia promissora, maximizando a sensibilidade e especificidade do diagnóstico e possibilitando uma abordagem multimodal na avaliação da DA (HAMPEL *et al.*, 2018).

Tratamento

O fármaco inibidor da Colinesterase foi criado devido a identificação no sistema nervoso de mais de 50 substâncias transmissoras, esses neurotransmissores são os chamados “mensageiros químicos” são responsáveis pela transmissão de sinais entre neurônios ou outras células, podendo ter efeito inibitório ou excitatório.

Dentro os neurotransmissores são encontrados a Acetilcolina (ACh) uma molécula pequena de transmissão, sua síntese é realizada através da Acetilcoenzima A e da colina, com ação conjunta da enzima colina acetilcolinesterase.

Quando a ACh é exocitada do neurônio pós sináptico até a fenda sináptica ela se liga a receptores colinesterásicos do neurônio pós-sináptico, desencadeando uma cascata de sinalizações químicas, até atingir a célula e o efeito alvo, concomitantemente, a esse processo há a clivagem da ACh em acetato e colina pela enzima acetilcolinesterase (AChE) (HALL & HALL, 2023).

É neste processo que agem os fármacos do grupo dos anticolinesterásicos, que tem como mecanismo a inibição da enzima AChE e impedindo a degradação da ACh, através da prevenção da hidrólise da ACh pela enzima AChE, acumulando, então, esse neurotransmissor e potencializando os efeitos colinérgicos.

Porém, só é possível prever os efeitos desse aumento de concentração de ACh se conhecer os locais de ação fisiológica dela por impulsos nervosos, dessa maneira, os anticolinesterásicos tem propriedade para potencializar ou atenuar os receptores muscarínicos nos órgãos-alvo do sistema nervoso autônomo, ela ativa inicialmente, e depois pode causar depressão ou paralisia nos gânglios autônomos e na musculatura esquelética, efeitos relacionados à ação nos receptores nicotínicos, também atua nos receptores colinérgicos do sistema nervoso central

(SNC), tanto pré quanto pós-sinápticos, provocando uma estimulação que pode ser seguida, às vezes, por depressão (HALL & HALL, 2023).

Os anticolinesterásicos são classificados como aminas quartenárias (álcoois simples), carbamatos (ésteres do ácido carbâmico) ou organofosforados.

As aminas apresentam ação inicial rápida, porém de curta duração, ligação reversível e não ultrapassa a barreira hematoencefálica devido seu grupo de amônio quaternário, o representante é o edrofônio, de nome comercial Tensilon, fármaco que melhora transitoriamente a força muscular em casos de miastenia gravis.

Os carbamatos possuem ação inicial intermediária, podendo se ligar de forma reversível e mais duradoura à acetilcolinesterase, além disso dependendo do grupo em que se encontram, eles conseguem atravessar a barreira hematoencefálica, por exemplo, as aminas terciárias (lipossolúveis), como a Rivastigmina, que conseguem ultrapassar a barreira, porém a BHE, as aminas quaternárias (hidrossolúveis), como a Neostigmina para miastenia gravis e íleo paralítico não conseguem.

Os organofosforados apresentam uma ligação covalente irreversível com a AchE, são responsáveis por intoxicações colinérgicas agudas, pelo acúmulo de Ach, ocasionando efeitos muscarínicos parassimpáticos, como diarreia, salivagem excessiva e lacrimejamento, também resulta em efeitos nicotínicos na musculatura esquelética como câibras e fasciculações, além dos seus efeitos centrais, como confusão mental, sendo assim, para reverter essa intoxicação é feito o uso de Atropina, como antagonista muscarínico, bloqueando esses receptores e revertendo os sintomas parassimpáticos, também é usado a Pralidoxima (2-PAM) que é reativa-

dor da AchE, revertendo a ligação fosfato-enzima se administrada precocemente (GOODMAN, 2012).

Em pacientes com Alzheimer que apresentam demência progressiva, percebeu-se a falta de neurônios colinérgicos, dessa forma, a falta de Ach, principalmente, no núcleo basal de Meynert, o qual se projeta para o córtex e está associado a DA.

Portanto, foi aprovado o uso de anticolinesterásicos, como a Tacrina que caiu em desuso por apresentar alta toxicidade hepática, contudo a Donepezila, Galantamina e a Rivastigmina, usados na doença de Alzheimer de leve a moderada, atuando na estimulação colinérgica no SNC e sendo uma forma de suprir a carência de Ach encontrada nesses pacientes.

Estas são medicações sintomáticas para o tratamento de sintomas cognitivos e de funcionalidade global, ou seja, do esquecimento e não a doença em si.

Os efeitos adversos percebidos, foram atribuídos à estimulação colinérgica periférica excessiva, como diarreia e êmese.

É importante destacar que esses inibidores da AChE possuem características hidrofóbicas e afinidade suficiente para atravessar a barreira hematoencefálica, o que lhes confere ação central e, em geral, longa duração.

A donepezila, por exemplo, é administrada apenas uma vez ao dia. Já a Rivastigmina e a Galantamina, quando utilizadas nas formas de liberação imediata, geralmente requerem duas doses diárias.

No entanto, ambas também estão disponíveis em formulações de liberação prolongada, como o adesivo transdérmico da rivastigmina e a versão de liberação controlada da Galantamina, que permitem administração única diária, facilitando a adesão ao tratamento (GOODMAN *et al.*, 2012).

O N-metil-D-aspartato (NMDA) é um receptor de glutamato, o principal neurotransmissor excitatório do cérebro humano.

Ele desempenha um papel fundamental na plasticidade sináptica, um mecanismo neuronal que se acredita ser a base da formação da memória, esses receptores também estão envolvidos em um processo chamado excitotoxicidade, ou seja, ele pode desempenhar um papel na fisiopatologia de diversas doenças, como epilepsia ou doença de Alzheimer.

Estes receptores tornam-se gravemente desordenados na DA, embora os mecanismos precisos desta doença permaneçam obscuros, sabe-se que a memantina, um antagonista não competitivo do receptor NMDA, melhora os sintomas de Alzheimer, além do mais, outros medicamentos inibem-o, incluindo a cetamina e a fenciclidina (OLIVARES *et al.*, 2016).

Os antagonistas do receptor NMDA são um tipo de medicamento que bloqueia a ação do glutamato no receptor, impedindo que se ligue e o ative.

Sendo assim, a memantina é um antagonista parcial do receptor NMDA, aprovado para o tratamento da DA moderada a grave. Além do mais, a memantina foi relatada como um agente neuroprotetor que impacta positivamente os processos neurodegenerativos e vasculares, embora níveis excessivos de glutamato resultem em neurotoxicidade, em parte pela superativação dos NMDARs.

Ela bloqueia os receptores NMDA de glutamato para normalizar o sistema glutamatérgico e melhorar os déficits cognitivos e de memória.

A chave para a ação terapêutica da memantina reside em sua ligação não competitiva ao NMDAR, por meio da baixa afinidade e a rápida cinética de liberação da memantina no nível do canal NMDAR que preservam a função

fisiológica do receptor, sustentando a tolerabilidade da memantina e o baixo perfil de eventos adversos.

Ademais, a memantina é eficaz na melhora da cognição e dos distúrbios comportamentais em pacientes com DA, e produz menos efeitos colaterais adversos do que a cetamina em doses clinicamente prescritas (OLIVARES *et al.*, 2016).

Contudo, a DA não se limita apenas ao declínio cognitivo, mas frequentemente se associa a uma gama de sintomas neuropsiquiátricos que impactam significativamente o comportamento, a funcionalidade e a qualidade de vida do paciente e de seus cuidadores.

Dentre esses sintomas, destacam-se a agitação, agressividade, delírios, alucinações, depressão e ansiedade, manifestações clínicas que muitas vezes exigem intervenções farmacológicas complementares, conhecidas como sintomáticos complementares (SBGG, 2021).

Nesse contexto, os antipsicóticos são empregados principalmente em fases moderadas a avançadas da doença, para o controle de sintomas psicóticos e comportamentais refratários às abordagens não farmacológicas.

A risperidona é atualmente o único antipsicótico aprovado pela ANVISA para tratamento de sintomas como agressividade e delírios em pacientes com Alzheimer. Outras opções, como quetiapina e olanzapina, são utilizadas de forma *off-label*, sobretudo quando há contraindicações à risperidona (APA, 2020).

A depressão é outra condição frequentemente observada na DA, especialmente nas fases iniciais, podendo preceder ou agravar o declínio cognitivo.

O tratamento com antidepressivos, sobretudo os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) como sertralina, escitalopram e citalopram, tem se mostrado eficaz, com bom perfil de segurança.

A trazodona, por sua vez, embora menos utilizada como antidepressivo primário, tem valor terapêutico por seu efeito sedativo, auxiliando também em distúrbios do sono e sintomas de agitação (APA, 2020).

A ansiedade, que pode coexistir com a depressão ou ocorrer isoladamente, também é comum em pacientes com Alzheimer. O uso de benzodiazepínicos, como lorazepam e oxazepam, deve ser restrito a situações pontuais, dado o risco de sedação excessiva, quedas e piora do estado cognitivo.

Em sua substituição, opções mais seguras incluem doses baixas de trazodona ou ISRS com efeito ansiolítico, como o escitalopram. Portanto, os sintomáticos complementares têm papel relevante no manejo dos sintomas neuropsiquiátricos da DA.

Contudo, seu uso deve ser criterioso, iniciado somente após falha de medidas não farmacológicas, com doses individualizadas, vigilância clínica constante e reavaliações periódicas.

A abordagem centrada no paciente deve sempre buscar o equilíbrio entre os benefícios terapêuticos e os riscos inerentes à polifarmácia em idosos (SBGG, 2021).

O novo fármaco para o manejo da DA é o donanemabe, um anticorpo monoclonal recombinante direcionado contra o peptídeo beta-amiloide.

Estudos têm demonstrado que esse agente é altamente eficaz na redução da carga da placa amiloide na tomografia por emissão de pósitrons (PET), portanto, pode ser considerado como uma droga modificadora de doença, ao contrário das terapias tradicionais para o tratamento da Doença de Alzheimer (DA).

No entanto, a administração dessa terapia deve ser restrita a centros especializados e a pacientes criteriosamente elegíveis, uma vez que está associada a efeitos adversos significativos (PRESS & BUSS, 2024).

O estudo principal de avaliação do donanemabe (Estudo de Fase III TRAILBLAZER-ALZ 2), envolvendo 1.736 pacientes com DA em estágio inicial com comprometimento cognitivo ou demência leve e confirmação de patologia amiloide, demonstra que os pacientes tratados com a posologia padrão deste medicamento durante 76 semanas apresentaram uma progressão clínica menor e estatisticamente significativa na DA em comparação aos pacientes tratados com placebo, com declínio significativamente reduzido nas pontuações de Escala Integrada de Avaliação da Doença de Alzheimer (iADRS) e Escala Clínica de Avaliação da Demência – Soma de Caixas (CDR-SB), além de diminuição da carga de placas amiloides (ANVISA, 2025).

No Brasil, o Denosumab está indicado para o tratamento de comprometimento cognitivo leve ou/e demência leve associados à DA em pacientes adultos heterozigotos ou não portadores do gene da apolipoproteína E ϵ 4 (ApoE ϵ 4).

Em relação a posologia, a dose recomendada é de 700 mg a cada 4 semanas para as 3 primeiras doses, seguidas de 1400 mg a cada 4 semanas, pelo tempo necessário para haver depuração do amiloide identificado em uma tomografia por emissão de pósitrons (PET) de amiloide programada ou por, no máximo, 18 meses nos casos em que o monitoramento da depuração da placa amiloide com método validado não seja possível (ANVISA, 2025).

A ressonância magnética deve ser obtida antes da segunda, terceira, quarta e sétima infusões ou em caso de sintomas sugestivos de normalidades da imagem relacionadas ao amiloide (ARIA) (PRESS & BUSS, 2024).

O uso de Denosumabe está contraindicado, devido uma relação benefício/risco desfavorável, em pacientes homozigotos APOE ϵ 4, demência moderada a grave, comprometimento cognitivo como consequência de outras causas

que não a DA, distúrbios hemorrágicos, terapia anticoagulante ou terapia antiplaquetária dupla, tratamento sistêmico com imunossupressores, doença autoimune, gravidez, IMC >35 ou <17 ou achados de ressonância magnética sugestivos de: inflamação relacionada ao angiopatia amilóide cerebral ou angiíte relacionada ao beta-amiloide, hemorragia cerebral prévia, malformação vascular de alto risco, qualquer acidente vascular cerebral ou AIT no último ano, infarto cerebral devido à oclusão de uma grande artéria, >2 traços lacunares, >4 micro-hemorragias múltiplas, siderose superficial, edema vasogênico, tumor cerebral diferente de meningioma ou cisto aracnóide, infecção ativa no SNC e hiperintensidades subcorticais graves (PRESS & BUSS, 2024).

Os principais eventos adversos são reações à infusão, ARIA e perda de volume cerebral. Em relação às reações à infusão, estas ocorrem em aproximadamente 8,7% dos pacientes principalmente nos primeiros 30 minutos após a administração e são de gravidade leve a moderada, portanto devem ser rapidamente interrompidas.

As principais manifestações clínicas incluem febre, calafrios, erupção cutânea, náuseas e vômitos, dispneia, suor, elevação ou redução da pressão arterial, dor de cabeça e dor abdominal ou torácica (PRESS & BUSS, 2024).

Quanto à ARIA, ocorre em cerca de 36,8% dos pacientes e pode manifestar-se a qualquer momento, principalmente nos primeiros três a seis meses de tratamento.

Ela pode se apresentar na forma de edema (ARIA-E), micro-hemorragia (ARIA-H) ou grave. A ARIA-E é caracterizada por edema vasogênico focal e a maioria dos pacientes (70%) são assintomáticos, no entanto, alguns podem apresentar fadiga, dor de cabeça, confusão, tontura, quedas, alterações na visão, náuseas, convulsões e até sinais neurológicos focais.

A ARIA-H geralmente se manifesta como micro-hemorragia e/ou siderose superficial e raramente manifesta-se de maneira isolada. A ARIA grave é caracterizada por áreas maiores de edema na ressonância magnética, com efeito de massa e, frequentemente, numerosas micro-hemorragias e de maneira frequente manifesta-se com convulsões, estado de mal epiléptico, encefalopatia e/ou déficits neurológicos focais.

Já a perda de volume cerebral manifesta-se principalmente pelo aumento do tamanho ventricular e redução proporcionalmente menor do volume do hipocampo que a do cérebro como um todo (PRESS & BUSS, 2024).

CONCLUSÃO

A DA representa um dos maiores desafios da saúde pública no século XXI, especialmente em países de baixa e média renda como o Brasil, onde o envelhecimento populacional ocorre de forma acelerada.

Ao longo deste capítulo, explorou-se de forma abrangente a complexa etiologia da DA, cuja origem multifatorial envolve interações entre predisposição genética, fatores ambientais, estilo de vida e processos neurológicos inflamatórios.

Dessa forma, com base nas evidências científicas atuais, compreende-se que os eventos centrais da patogênese são a deposição de beta-amiloide, a disfunção da proteína tau e os desequilíbrios no sistema glutamatérgico, além da contribuição de fatores como o alelo APOE ε4 e comorbidades vasculares.

O diagnóstico da DA, ainda predominantemente clínico, tem evoluído com a incorporação de biomarcadores como parte integrante dos critérios diagnósticos. O modelo AT(N) consolida a abordagem biológica da doença, permitindo diagnósticos mais precoces e precisos.

Os avanços em neuroimagem e a disponibilização progressiva de biomarcadores plasmáticos indicam um movimento em direção à personalização do cuidado e à detecção pré-sintomática da doença.

No entanto, tais recursos ainda apresentam limitações quanto à padronização, custos e acesso no contexto brasileiro.

No que tange à farmacoterapia, a abordagem terapêutica disponível atualmente no Brasil permanece essencialmente sintomática.

Os inibidores da colinesterase, como donepezila, rivastigmina e galantamina, representam o tratamento de primeira linha para os casos leves a moderados da doença, agindo no aumento da neurotransmissão colinérgica.

Já a memantina, um antagonista não competitivo do receptor NMDA, é indicada para fases mais avançadas, atuando na modulação do glutamato para minimizar a excitotoxicidade.

Ambos os grupos de medicamentos apresentam eficácia limitada à melhora de sintomas, sem alterar o curso patológico da doença.

Os sintomáticos complementares, como antipsicóticos, antidepressivos e ansiolíticos, desempenham um papel importante no manejo dos sintomas neuropsiquiátricos frequentemente associados à DA, como agitação, delírios e depressão.

Seu uso, entretanto, deve ser criterioso, considerando os riscos de efeitos adversos e a vulnerabilidade dos pacientes idosos. Assim, a

escolha terapêutica deve ser individualizada, pautada na gravidade dos sintomas e no impacto funcional e psicossocial do quadro.

Além disso, o avanço de terapias modificadoras de doença, como o donanemabe, representa uma mudança significativa no paradigma de tratamento da DA.

Ao visar diretamente a fisiopatologia da doença, com redução comprovada de placas amiloides e possível retardo da progressão clínica, esse tipo de intervenção abre novas perspectivas para o manejo da doença.

Contudo, seu uso ainda é restrito a perfis genéticos específicos e a centros altamente especializados, o que impõe barreiras importantes à sua ampla implementação no Brasil.

Por fim, este capítulo reforça que, embora os tratamentos atualmente disponíveis no Brasil para a Doença de Alzheimer tenham caráter paliativo e sintomático, o contínuo avanço na identificação de biomarcadores e no desenvolvimento de terapias inovadoras aponta para um futuro mais promissor.

As políticas públicas devem acompanhar essa evolução, promovendo o acesso equitativo ao diagnóstico precoce e ao tratamento personalizado, de modo a garantir maior qualidade de vida aos pacientes e seus familiares.

O enfrentamento da DA requer uma abordagem multidisciplinar, contínua e baseada em evidências, ancorada no compromisso ético com o cuidado integral do idoso brasileiro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. Kisunla (donanemabe): novo registro. Anvisa: Novos medicamentos e indicações. Brasília, 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/kisunla-donanemabe-novo-registro>. Acesso em: 26 jun. 2025.

ALZHEIMER'S ASSOCIATION WORKGROUP. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, v. 20, p. 5143–5169, 2024.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. 2. ed. Washington, DC: APA, 2020.

BATEMAN, R. J. *et al.* Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, v. 367, n. 9, p. 795-804, 2012.

BENEDÉT, A. L. *et al.* Tau PET correlates with different cognitive domains across the Alzheimer's clinical spectrum. *Brain*, v. 145, n. 3, p. 1076–1089, 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Relatório nacional sobre a demência: epidemiologia, (re)conhecimento e projeções futuras. Brasília: 2024. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/publicacoes/relatorio_nacional_demencia_brasil.pdf. Acesso em: 26 jun. 2025.

CARAMELLI, P. *et al.* Tratamento da demência: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Dementia & Neuropsychologia*, São Paulo, v. 16, n. 3, supl. 1, p. 88–100, 2022.

CASTELLANO, J. M. *et al.* Human apoE isoforms differentially regulate brain amyloid- β peptide clearance. *Science Translational Medicine*, v. 3, p. 89ra57, 2011.

CUMMINGS, J. L. *et al.* The role of biomarkers in Alzheimer's disease drug development. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, v. 1321, p. 29–44, 2021.

FORGERINI, M. L. *et al.* Anagnosia in Alzheimer's disease: clinical aspects and implications. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 87, n. 2, p. 553-562, 2023.

FORLENZA, O. V.; DINIZ, B. S.; GATTAZ, W. F. Diagnosis and biomarkers of predementia in Alzheimer's disease. *BMC Medicine*, v. 8, p. 89, 2010.

GOODMAN, L. S. *et al.* As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman. 14. ed. Porto Alegre: McGraw-Hill Education, 2025.

GREMER, L. *et al.* Fibril structure of amyloid- β (1-42) by cryo-electron microscopy. *Science*, v. 358, p. 116, 2017.

GUO, J. L.; LEE, V. M. Seeding of normal Tau by pathological Tau conformers drives pathogenesis of Alzheimer-like tangles. *Journal of Biological Chemistry*, v. 286, p. 15317, 2011.

HALL, J. E.; HALL, M. E. Organização do sistema nervoso, funções básicas das sinapses e neurotransmissores. In: Guyton e Hall fundamentos de fisiologia. 14. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2023.

HAMPEL, H. *et al.* Blood-based biomarkers for Alzheimer disease: mapping the road to the clinic. *Nature Reviews Neurology*, v. 14, p. 639–652, 2018.

HANSSON, O. Biomarkers for neurodegenerative diseases. *Nature Medicine*, v. 27, n. 6, p. 954–963, 2021.

HENSTRIDGE, C. M.; HUECKEL-WENG, R.; SERRANO-POZO, A. The role of microglia in Alzheimer's disease: a target for immunotherapy. *Nature Reviews Neurology*, v. 15, n. 12, p. 705-716, 2019.

JACK, C. R. *et al.* Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *The Lancet Neurology*, v. 9, n. 1, p. 119–128, 2010.

KIM, J.; BASAK, J. M.; HOLTZMAN, D. M. The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease. *Neuron*, v. 63, n. 3, p. 287-303, 2009.

LIVINGSTON, G. *et al.* Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet*, v. 396, n. 10248, p. 413-446, 2020.

NITRINI, R. *et al.* Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil: critérios diagnósticos e consenso. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, São Paulo, v. 63, n. 3A, p. 713-719, 2005.

OLIVARES, D. *et al.* N-methyl D-aspartate (NMDA) receptor antagonists and memantine treatment for Alzheimer's disease, vascular dementia and Parkinson's disease. *Current Alzheimer Research*, v. 9, n. 6, p. 746-758, 2012.

PALMQVIST, S. *et al.* Discriminative accuracy of plasma phospho-tau217 for Alzheimer disease vs other neurodegenerative disorders. *JAMA*, v. 324, n. 8, p. 772-781, 2020.

PRESS, D.; BUSS, S. S. Amyloid-targeted therapies for the treatment of Alzheimer disease. In: UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc., 2024.

SHELLENBERG, G. D. *et al.* Genetic screening of the APP, PSEN1, and PSEN2 genes in a large series of early-onset Alzheimer disease families. *Human Mutation*, v. 32, n. 4, p. 397-404, 2011.

SCHINDLER, S. E.; FAGAN, A. M. Autosomal dominant Alzheimer disease: biomarker changes and clinical onset. *Neurodegenerative Disease Management*, v. 10, n. 1, p. 5-12, 2020.

SHOKRI-KOJURI, E. *et al.* β -amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 115, n. 17, p. 4483-4488, 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA. Diretriz de tratamento da Doença de Alzheimer no Brasil. São Paulo: SBGG, 2021. Disponível em: <https://sbgg.org.br>. Acesso em: 28 jun. 2025.

WANG, S. *et al.* Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: prevalence, clinical impact, and neurobiological correlates. *Frontiers in Aging Neuroscience*, Lausanne, v. 16, art. 1487875, 2024.

Neurologia

DIAGNÓSTICOS, TRATAMENTOS E CIRURGIAS

Edição X

CAPÍTULO 10

DOI

10.59290/3270902041

APLICAÇÕES DA TERAPIA COGNITIVO-COMPORTAMENTAL NO MANEJO DO RISCO SUICIDA EM PACIENTES COM CONDIÇÕES NEUROLÓGICAS

GIOVANA RYFF MOREIRA JOREJ¹

¹Graduanda em Psicologia pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Palavras-chave: Depressão; Terapia Cognitivo-Comportamental; Doenças Neurológicas; Prevenção do Suicídio.

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

Pacientes com doenças neurológicas crônicas, como epilepsia, esclerose múltipla, doença de Parkinson e lesões cerebrais traumáticas, apresentam taxas significativamente elevadas de sofrimento psíquico, muitas vezes invisibilizado no cuidado clínico.

Em um estudo nacional de coorte, constatou-se que pessoas diagnosticadas com doenças neurológicas apresentavam risco de suicídio significativamente maior que a população geral, sendo os riscos mais elevados observados em condições progressivas como esclerose lateral amiotrófica e doença de Huntington.

Os autores relatam que o risco absoluto de suicídio foi de aproximadamente 1 em 61 para a doença de Huntington e 1 em 62 para ELA, enquanto condições como epilepsia (HR: 1,88), esclerose múltipla (1,82), traumatismo cranioencefálico (2,28) e doença de Parkinson (2,12) também apresentaram aumentos significativos na razão de risco ajustada (GONDI *et al.*, 2020).

Esse risco está associado, em grande parte, à presença de sintomas depressivos e à perda da qualidade de vida. Em uma amostra com 271 pacientes com epilepsia, identificou-se que 19,3% apresentavam ideação suicida.

Os principais fatores associados foram depressão, baixa resiliência e pior qualidade de vida. Entre os pacientes com depressão, o início precoce da epilepsia foi o principal fator relacionado ao risco suicida; já nos pacientes sem depressão, o risco esteve ligado à qualidade de vida reduzida em adultos jovens (TEDRUS *et al.*, 2022).

Da mesma forma, sintomas depressivos foram identificados como preditores significativos de ideação suicida em pacientes com esclerose múltipla. A análise demonstrou que a pre-

sença de depressão foi o único fator com associação estatisticamente significativa ao risco suicida nessa população (TAUIL *et al.*, 2018).

O suicídio pode ser compreendido por um contínuo existencial com diferentes graus, que vão desde uma queixa de viver, passando por tentativas de suicídio, até atos consumados.

Esse processo revela-se intimamente ligado a fatores subjetivos, como a perda de vínculos, o sentimento de desesperança e a desorganização das redes afetivas.

O autor enfatiza que o sofrimento psíquico tende a se intensificar na medida em que os vínculos de apoio são fragilizados, o que é comum em contextos de adoecimento crônico, nos quais o sujeito vivencia sentimentos de inutilidade e isolamento (BASTOS, 2009).

Nesse cenário, a atuação da Psicologia se torna indispensável, especialmente por meio de intervenções baseadas em evidências, como a Terapia Cognitivo-Comportamental.

Em uma revisão sistemática com 21 estudos empíricos, foi identificado que a aplicação da TCC em pacientes neurológicos apresentou efeitos positivos, principalmente na redução de sintomas depressivos e ansiosos.

Os autores ressaltam que, embora existam limitações metodológicas em parte dos estudos, a TCC mostra-se segura e aplicável nesse contexto clínico.

Além disso, observou-se que intervenções cognitivas podem favorecer o enfrentamento das sequelas neurológicas, promovendo maior adaptação à realidade do diagnóstico (OLIVEIRA *et al.*, 2015).

Este capítulo tem como objetivo revisar a literatura científica sobre a aplicação da Terapia Cognitivo-Comportamental no manejo do risco suicida em pacientes com condições neurológicas, com foco na interface entre Psicologia Clínica, Neurociência e prevenção em saúde mental.

Pretende-se compreender como intervenções cognitivas têm sido utilizadas para reduzir sintomas depressivos, reestruturar padrões de pensamento disfuncionais e favorecer o enfrentamento psicológico do adoecimento neurológico.

Além disso, busca-se analisar o papel da Psicologia Clínica na construção de estratégias de prevenção ao suicídio, considerando o sofrimento psíquico que emerge tanto em contextos ambulatoriais quanto em acompanhamentos prolongados no sistema de saúde.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de junho de 2025, com o objetivo de compreender a aplicação da Terapia Cognitivo-Comportamental no manejo do risco suicida em pacientes com condições neurológicas.

A busca de artigos foi conduzida nas bases de dados PubMed, Google Acadêmico e SciELO, utilizando descritores como "*Cognitive Behavioral Therapy*", "*Suicide Prevention*", "*Neurological Disorders*", "TCC em pacientes neurológicos", "risco suicida em doenças neurológicas" e termos equivalentes e relacionados ao tema.

Durante a seleção dos artigos, foram definidos critérios de inclusão e exclusão específicos.

CrITÉRIOS de inclusão: estudos publicados em português ou inglês a partir do ano de 2010; que abordam diretamente a relação entre doenças neurológicas, risco suicida e intervenções cognitivas; estudos originais de tipos observacionais (transversais, caso-controle, coorte), ensaios clínicos, bem como revisões e meta-análises.

CrITÉRIOS de exclusão: estudos duplicados, disponíveis apenas na forma de resumo, que não abordassem diretamente a interface entre

neurologia e psicologia, ou que não se enquadrassem nos critérios de tipo de estudo e integridade.

A pesquisa inicial resultou em 15 artigos que atenderam aos critérios de inclusão. Esses artigos foram, então, submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados relevantes.

Os resultados foram organizados de forma descritiva e discutidos em tópicos temáticos principais, os quais incluem: risco suicida em doenças neurológicas, fatores psicossociais associados, e estratégias de intervenção com base na Terapia Cognitivo-Comportamental.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Risco suicida em doenças neurológicas

Estudos evidenciam de forma consistente que diversas doenças neurológicas estão associadas a um risco aumentado de comportamento suicida em comparação à população geral.

Em pacientes com patologias neurológicas comuns, como epilepsia, enxaqueca e esclerose múltipla, observa-se maior prevalência de ideação e tentativas de suicídio, assim como em doenças neurodegenerativas, incluindo doença de Alzheimer, doença de Parkinson, doença de Huntington e esclerose lateral amiotrófica.

Ademais, na maioria desses quadros, a ideação suicida tende a emergir nos estágios iniciais após o diagnóstico, especialmente diante de sintomas incapacitantes e da presença de comorbidades psiquiátricas associadas (por exemplo, depressão) (ALEJOS *et al.*, 2023).

Por conseguinte, uma investigação de base populacional na Dinamarca constatou que nove de dez doenças neurológicas crônicas avaliadas apresentaram associação significativa com tentativas de suicídio (ELIASSEN *et al.*, 2018).

Nesse contexto, por exemplo, pacientes com doença de Huntington apresentaram quase nove vezes mais chance de tentativa de suicídio em comparação à população sem essa condição,

enquanto na esclerose lateral amiotrófica o aumento foi em torno de cinco vezes, na epilepsia cerca de 4,5 vezes, e em doenças neurodegenerativas como Alzheimer esse risco foi cerca de 4–5 vezes maior; já no acidente vascular cerebral observou-se aproximadamente um triplo de risco, e no mal de Parkinson cerca de 2–3 vezes o risco da população geral (ELIASSEN *et al.*, 2018).

De maneira complementar, mesmo doenças neurológicas não fatais como a esclerose múltipla mostram elevação estatisticamente significativa do risco de suicídio – meta-análises indicam que pacientes com esclerose múltipla têm cerca de 1,7 vezes mais chances de morrer por suicídio do que indivíduos sem a doença, sendo que o período de maior vulnerabilidade costuma ser o primeiro ano após a confirmação diagnóstica (SHEN *et al.*, 2019).

Ademais, levantamentos apontam que mais de um quarto dos portadores de esclerose múltipla relatam já ter tido pensamentos suicidas em algum momento, revelando a elevada carga psiquiátrica que pode acompanhar a doença.

No caso da epilepsia, meta-análises recentes estimam que aproximadamente 20% dos pacientes experimentam ideação suicida e cerca de 6% já realizaram ao menos uma tentativa, proporções significativamente superiores às da população sem epilepsia.

De modo geral, indivíduos com epilepsia apresentam em torno de 2 a 3 vezes mais probabilidade de ideação, tentativas ou suicídio consumado, comparativamente a controles, com riscos particularmente elevados em subgrupos como a epilepsia de lobo temporal e epilepsias de difícil controle (WANG *et al.*, 2023).

No espectro das doenças neurodegenerativas, a literatura destaca que o suicídio chega a ser uma das principais causas de morte em enfermidades como a doença de Huntington, re-

presentando uma parcela previsível da mortalidade prematura associada a essa condição (ALEJOS *et al.*, 2023).

De fato, pacientes com doença de Huntington possuem um risco de suicídio fatal estimado de duas a sete vezes maior que o da população geral (GRIMALDI *et al.*, 2024).

Outros transtornos neurodegenerativos também exibem vulnerabilidade aumentada: cerca de 10% dos indivíduos com doença de Parkinson e 21% dos com doença de Huntington relatam ideação suicida em algum momento, e há indícios de risco acentuado de suicídio na doença de Alzheimer – especialmente nos estágios iniciais, quando o paciente mantém preservada a consciência do declínio que enfrenta (ALEJOS *et al.*, 2023).

De maneira complementar, vários mecanismos têm sido propostos para explicar o vínculo entre doenças neurológicas e suicidalidade.

Em termos biológicos, alterações neuroquímicas e estruturais decorrentes da patologia cerebral podem contribuir para sintomas psiquiátricos: por exemplo, pacientes epiléticos frequentemente exibem disfunções em neurotransmissores como a serotonina, um achado também observado no comportamento suicida, sugerindo vias neurobiológicas comuns que podem aumentar a predisposição ao suicídio (COUGHLIN *et al.*, 2013).

De maneira similar, na esclerose múltipla a neuroinflamação e os danos neuronais podem levar a alterações no humor e cognitivos, enquanto efeitos colaterais de tratamentos imunomoduladores (como interferons) também já foram relacionados a depressão e ideação suicida em uma parcela de pacientes.

Além disso, muitas doenças neurológicas cursam com dores crônicas, fadiga e declínio funcional, fatores que agravam o estresse psicológico. Importante notar que transtornos depressivos são extremamente prevalentes nesses

pacientes – estima-se, por exemplo, que até metade dos portadores de esclerose múltipla desenvolverá depressão ao longo da vida, e a presença de depressão maior está fortemente associada à ideação e às tentativas de suicídio em todas essas condições (SHEN *et al.*, 2019; WANG *et al.*, 2023).

Assim, a conjunção de vulnerabilidades neurobiológicas intrínsecas, efeitos adversos de medicamentos e insight sobre um prognóstico muitas vezes sombrio cria um terreno fértil para o surgimento de pensamento suicida (ALEJOS *et al.*, 2023).

Por fim, esses fatores psicossociais, quando somados à carga sintomática das doenças neurológicas, contribuem de forma significativa para a intensificação do sofrimento subjetivo.

Como destacam Alejos *et al.*, (2023), o risco de suicídio tende a ser mais elevado nos períodos iniciais após o diagnóstico ou diante da progressão funcional da doença, quando o paciente ainda tenta se adaptar às perdas vivenciadas.

Diante disso, o rastreio sistemático de ideação suicida deve ser uma prioridade nas equipes que acompanham pacientes neurológicos, visto que a identificação precoce de fatores de risco pode viabilizar intervenções terapêuticas eficazes e, potencialmente, salvar vidas.

Risco suicida em doenças neurológicas

Os fatores psicossociais exercem influência crítica na gênese e agravamento do risco suicida em pacientes neurológicos, atuando muitas vezes como precipitantes diante da vulnerabilidade criada pela doença.

Um componente central é a desesperança. Vários autores apontam que a desesperança, definida pela expectativa negativa em relação ao futuro e pela sensação de que não há perspectiva de melhora, é um dos preditores mais fortes de comportamento suicida, superando inclusive

sintomas depressivos em algumas análises (COSTANZA *et al.*, 2020).

No contexto das doenças neurológicas, a desesperança tende a surgir a partir de múltiplas fontes: o confronto com um diagnóstico incurável ou progressivo, a imprevisibilidade do curso da doença (com possíveis surtos ou declínio contínuo), e a constatação da perda gradual de funções e da autonomia pessoal (COSTANZA *et al.*, 2020).

Evidências empíricas confirmam a alta prevalência desse sentimento. Por exemplo, mesmo em pacientes nos estágios iniciais da esclerose múltipla, com pouca ou nenhuma deficiência física acumulada – a presença de desesperança é comum e significativa (SAINZ DE LA MAZA *et al.*, 2023).

Esse achado indica que, já no começo da doença, muitos indivíduos se sentem apreensivos e sem perspectivas, possivelmente antecipando um futuro de limitações.

Outro fator psicossocial decisivo é o isolamento social e a sensação de desconexão do paciente em relação ao mundo ao seu redor.

Muitas condições neurológicas impõem limitações que dificultam a manutenção de relações sociais e atividades habituais, o que pode levar ao retraimento.

Pacientes que perdem a capacidade de trabalhar, de conduzir veículos ou de participar de eventos sociais devido às sequelas neurológicas frequentemente experimentam um rompimento de laços sociais e um aumento da solidão. Estudos demonstram que essa quebra de vínculos está associada ao aumento do risco de ideação suicida.

Por exemplo, na esclerose múltipla, indivíduos solteiros ou que vivem sozinhos apresentam taxas significativamente mais altas de pensamento suicida do que aqueles com apoio familiar próximo (COUGHLIN *et al.*, 2013).

Ademais, a percepção de inutilidade ou de ser um fardo para os outros é outro elemento psicossocial frequentemente observado nesses pacientes e intimamente ligado à ideação suicida.

Muitos portadores de doenças neurológicas debilitantes expressam sentimentos de culpa por dependerem de familiares e cuidadores para atividades diárias, ou por acreditarem que impõem sofrimento e cargas financeiras à família.

Essa percepção de onerar os entes queridos pode levar a uma conclusão trágica: a de que “aliviar” os outros de sua presença seria melhor para todos.

Estudos sobre pacientes com doenças crônicas e dor crônica mostram que quando o indivíduo acredita ser um peso para os demais, há um aumento significativo na ideação suicida, independentemente de diagnósticos psiquiátricos formais.

No âmbito neurológico, Costanza *et al.* (2020) ressaltam que a sensação de se tornar inútil, frequentemente decorrente da perda do papel social ou profissional e da necessidade de ajuda até para tarefas básicas – contribui para um estado de desesperança profunda.

Esse sentimento é frequentemente agravado pelo estigma associado a algumas condições: por exemplo, pessoas com epilepsia ou sequelas visíveis de doenças neurológicas podem enfrentar preconceito e retração por parte da sociedade, reforçando a impressão de não serem aceitas ou valorizadas (COSTANZA *et al.*, 2020).

Esses fatores psicossociais, desesperança, isolamento e sentimento de inutilidade – frequentemente interagem entre si e com sintomas psiquiátricos, como depressão e ansiedade, potencializando o risco de conduta suicida.

Importante destacar que a depressão clínica é altamente prevalente em pacientes neurológicos e funciona como um eixo integrador desses fatores psicossociais.

A desesperança é um sintoma cognitivo clássico da depressão, assim como a tendência ao isolamento social e as ideias de culpa ou inutilidade. Não surpreende, portanto, que a presença de transtorno depressivo maior em condições neurológicas esteja associada a um aumento expressivo do risco de suicídio (ALEJOS *et al.*, 2023).

Entretanto, mesmo controlando os sintomas depressivos, permanecem efeitos independentes de fatores como desesperança e falta de apoio social sobre a ideação suicida (COSTANZA *et al.*, 2020; COUGHLIN *et al.*, 2013).

Em outras palavras, um paciente neurológico pode não cumprir critérios completos de depressão, mas ainda assim apresentar alto risco de suicídio se vivenciar intensamente o sentimento de desesperança e isolamento.

Por isso, as diretrizes clínicas enfatizam que a avaliação de risco suicida deve ir além do diagnóstico de depressão, investigando ativamente esses pensamentos e circunstâncias psicossociais.

Portanto, sinais de alerta incluem verbalizações de falta de esperança, comentários de que “seria melhor não estar aqui” ou “sou um peso para minha família”, bem como o retraimento marcado do convívio social (COSTANZA *et al.*, 2020).

Considerando a relevância desses fatores psicossociais, a identificação precoce de sinais como desesperança, isolamento e percepção de inutilidade deve ser parte fundamental do acompanhamento clínico de pacientes neurológicos.

Estudos apontam que intervenções psicológicas baseadas em evidências, como a Terapia

Cognitivo-Comportamental, podem atuar diretamente na reestruturação desses pensamentos disfuncionais e reduzir significativamente o risco de suicídio nesse grupo (COSTANZA *et al.*, 2020; COUGHLIN *et al.*, 2013).

Estratégias de intervenção com base na Terapia Cognitivo-Comportamental

Inicialmente, é importante destacar que a aplicação de intervenções cognitivo-comportamentais em pacientes com doenças neurológicas tem se mostrado eficaz tanto na redução de sintomas depressivos quanto no manejo do risco suicida.

A TCC atua diretamente sobre os pensamentos automáticos disfuncionais e os esquemas cognitivos negativos, frequentemente presentes em indivíduos que lidam com condições crônicas e progressivas.

Em pacientes com epilepsia, por exemplo, uma meta-análise recente demonstrou que a TCC promoveu melhorias consistentes nos sintomas depressivos, na angústia emocional e na qualidade de vida desses pacientes (LI *et al.*, 2023).

Da mesma forma, em pacientes com esclerose múltipla, foi identificado que a TCC possui elevada eficácia no manejo da depressão e contribui significativamente para a redução da ansiedade, demonstrando ser uma abordagem adaptável às necessidades dessa população clínica (LUCIEN *et al.*, 2024).

A revisão também destaca que a TCC fortalece estratégias de enfrentamento frente às limitações impostas pela doença, promovendo maior autonomia emocional e resiliência. Esses achados reforçam a relevância de intervir sobre o sofrimento psíquico desde os primeiros anos após o diagnóstico (OLIVEIRA *et al.*, 2015).

Além disso, um ensaio clínico randomizado conduzido com pacientes epiléticos deprimidos evidenciou que a TCC individualizada reduziu de forma expressiva tanto os sintomas de

depressão quanto a ideação suicida após nove semanas de tratamento.

O protocolo incluiu ativação comportamental, reestruturação cognitiva e treino em resolução de problemas, compondo um modelo terapêutico eficaz e adaptado às limitações cognitivas dos participantes (GANDY *et al.*, 2014).

A redução do risco suicida foi atribuída à ressignificação de crenças disfuncionais e ao fortalecimento do apoio emocional percebido.

Em relação às doenças degenerativas, como a doença de Huntington, a literatura indica que intervenções baseadas em TCC devem integrar uma proposta de cuidado ampliado e interdisciplinar.

Mesmo diante da escassez de ensaios clínicos nessa área, estudos apontam que a TCC pode ser aplicada com sucesso na promoção de sentido de vida, na adaptação funcional e na prevenção do desespero, especialmente nas fases avançadas da doença (GRIMALDI *et al.*, 2024).

Em síntese, o uso da Terapia Cognitivo-Comportamental em pacientes neurológicos com risco suicida representa uma ferramenta robusta, com impacto positivo tanto na redução do sofrimento subjetivo quanto na mitigação de fatores psicossociais de risco, como desesperança, isolamento e percepção de inutilidade (COSTANZA *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

O presente capítulo analisou de forma integrada a associação entre doenças neurológicas crônicas e risco suicida, evidenciando o papel fundamental da Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC) como estratégia clínica de intervenção.

Os estudos revisados demonstram de maneira consistente que pacientes acometidos por condições como epilepsia, esclerose múltipla,

doença de Parkinson, ELA e doença de Huntington estão mais expostos à ideação suicida e a tentativas de suicídio do que a população geral, especialmente diante de fatores como depressão, desesperança, perda de funcionalidade e isolamento social.

Nesse cenário, a TCC surge como um recurso terapêutico altamente relevante, tanto para a reestruturação de pensamentos negativos quanto para o fortalecimento de estratégias de enfrentamento emocional.

Os achados evidenciam que a aplicação da TCC em contextos neurológicos contribui significativamente para a diminuição da sintomatologia depressiva, para a melhora da qualidade de vida e para a redução direta do risco suicida.

Intervenções cognitivas individualizadas mostraram-se eficazes inclusive em pacientes com limitações cognitivas ou funcionais, o que reforça sua aplicabilidade em diferentes estágios da doença e configurações clínicas.

Além disso, os fatores psicossociais identificados como cruciais no agravamento da ideação suicida, como desesperança, sensação de ser um peso, desvalorização subjetiva e retraimento social, podem ser abordados com êxito por meio da TCC.

Estratégias como ativação comportamental, treino em resolução de problemas e reestruturação de crenças centrais foram destacadas nos estudos como ferramentas práticas com impacto clínico positivo.

Mesmo em doenças progressivas e incuráveis, como Huntington e ELA, há indícios de

que o suporte psicológico estruturado pode contribuir para restaurar o senso de controle e diminuir o sofrimento psíquico, especialmente quando inserido em equipes multiprofissionais.

Portanto, este estudo reforça a importância de incorporar intervenções cognitivas nas rotinas clínicas de acompanhamento de pacientes neurológicos, com atenção especial à avaliação precoce de risco suicida e à oferta de suporte emocional contínuo.

A TCC se mostra como uma alternativa de intervenção segura, baseada em evidências e de baixo custo relativo, com potencial para ser ampliada tanto em contextos ambulatoriais quanto hospitalares.

Apesar dos avanços, ainda são necessários estudos com maior número de participantes e desenho metodológico rigoroso em populações específicas, como pessoas com ELA ou doenças neurodegenerativas avançadas, para consolidar diretrizes terapêuticas e expandir o alcance dessas práticas.

Em síntese, a integração entre Psicologia Clínica, Neurociência e práticas preventivas de saúde mental deve ser uma prioridade nas políticas públicas e nos serviços de saúde voltados à população neurológica.

Com base nas evidências analisadas, conclui-se que a Terapia Cognitivo-Comportamental representa uma ferramenta central na redução do sofrimento e na promoção da vida, especialmente em cenários onde o risco suicida é uma ameaça concreta e silenciosa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALEJOS, M.V. *et al.* Do patients diagnosed with a neurological disease present increased risk of suicide? *Neurología (English Edition)*, v. 38, n. 1, p. 41–46, 2023. DOI: 10.1016/j.nrleng.2020.03.005.
- BASTOS, R.L. Suicídios, psicologia e vínculos: uma leitura psicossocial. *Psicologia USP*, v. 20, n. 1, p. 127–143, 2009. DOI: 10.1590/S0103-65642009000100009.
- COUGHLIN, S.S.; SHER, L. Suicidal Behavior and Neurological Illnesses. *Journal of Depression & Anxiety, Suppl* 9(1), 2013. DOI: 10.4172/2167-1044.S9-001.
- COSTANZA, A. *et al.* When sick brain and hopelessness meet: some aspects of suicidality in the neurological patient. *CNS & Neurological Disorders – Drug Targets*, v. 19, n. 4, p. 257–263, 2020. DOI: 10.2174/1871527319666200413102553.
- ELIASSEN, A. *et al.* Neurological diseases and risk of suicide attempt: a case–control study. *Journal of Neurology*, v. 265, n. 6, p. 1303–1309, 2018. DOI: 10.1007/s00415-018-8837-4.
- GANDY, M. *et al.* Cognitive behaviour therapy to improve mood in people with epilepsy: a randomised controlled trial. *Cognitive Behaviour Therapy*, v. 43, n. 2, p. 153–166, 2014. DOI: 10.1080/16506073.2014.892530.
- GONDI, S. *et al.* Suicide attempt following a neurological disorder diagnosis: a Danish nationwide cohort study. *JAMA*, v. 324, n. 19, p. 2021–2031, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.18753.
- GRIMALDI, A. *et al.* Risk factors and interventions for suicide in Huntington’s disease — a systematic review. *Journal of Clinical Medicine*, v. 13, n. 12, p. e3437, 2024. DOI: 10.3390/jcm13123437.
- LI, D. *et al.* Cognitive behavior therapy for depression in people with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy & Behavior*, v. 138, p. 109056, 2023. DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.109056.
- LUCIEN, A. *et al.* The efficacy of cognitive behavioural therapy for depression and anxiety in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, v. 91, p. 105858, 2024. DOI: 10.1016/j.msard.2024.105858.
- OLIVEIRA, C.R. *et al.* Terapia cognitivo-comportamental em pacientes neurológicos: uma revisão sistemática. *Revista Brasileira de Terapias Cognitivas*, v. 11, n. 1, p. 51–61, 2015. DOI: 10.5935/1678-5568.20150007.
- TAUIL, C.B. *et al.* Depression and suicidal ideation in patients with multiple sclerosis. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 76, n. 3, p. 130–137, 2018. DOI: 10.1590/0004-282X20180013.
- TEDRUS, G.M.A.S. *et al.* I would be better off dead: investigating suicidal ideation in people with epilepsy. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 80, n. 2, p. 134–142, 2022. DOI: 10.1055/s-0042-1758477.
- SAINZ DE LA MAZA, S.S. *et al.* Hopelessness in patients with early-stage relapsing–remitting multiple sclerosis. *Patient Preference and Adherence*, v. 17, p. 1431–1439, 2023. DOI: 10.2147/PPA.S417172.
- SHEN, Q. *et al.* Association between suicide and multiple sclerosis: An updated meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, v. 34, p. 83–90, 2019. DOI: 10.1016/j.msard.2019.01.041.
- WANG, H. *et al.* Suicidality and epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Psychiatry*, v. 14, p. 1097516, 2023. DOI: 10.3389/fpsy.2023.1097516.

Neurologia

DIAGNÓSTICOS, TRATAMENTOS E CIRURGIAS

Edição X

CAPÍTULO 11

DOI

10.59290/2900105744

NEUROBIOLOGIA DO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

JÚLIA MACHADO DA FROTA¹
NATHÁLIA CAETANI CARVALHO²

¹Discente - Especialização em Terapia Cognitivo Comportamental da Wainer Psicologia.

²Discente - Medicina da Universidade Luterana do Brasil.

Palavras-chave: Transtorno Depressivo Maior; Neurobiologia do Transtorno Depressivo Maior; Transtornos de Humor.

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

O Transtorno Depressivo Maior (TDM), é um distúrbio psiquiátrico caracterizado por, pelo menos, duas semanas de humor deprimido, anedonia, alterações no apetite ou peso, distúrbios do sono, fadiga, baixa autoestima, dificuldades cognitivas e, em casos graves, ideação suicida (SPRING *et al.*, 2024; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2024).

Segundo a literatura especializada, o TDM configura-se como um transtorno multifatorial, envolvendo aspectos genéticos, ambientais e alterações em múltiplos sistemas neurobiológicos (YIN *et al.*, 2023 *apud* ZHANG *et al.*, 2023).

Em relação à neurobiologia da doença, ao encontro do que propõem os autores Zhang *et al.* (2023) e Li *et al.* (2022), um dos principais eixos envolvidos na gênese e na manutenção do TDM é o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), responsável por mediar a resposta ao estresse.

Em pacientes com depressão, observam-se níveis elevados e sustentados de cortisol, o que reflete em uma hiperatividade desse eixo. Essa disfunção está associada à neurotoxicidade, principalmente na região do hipocampo, e à regulação emocional prejudicada, aumentando os sintomas depressivos (JIAO *et al.*, 2024 *apud* YU *et al.*, 2024).

Outro aspecto importante na fisiopatologia da doença é a diminuição dos níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) na circulação periférica e em estruturas cerebrais como hipocampo e córtex pré-frontal, uma proteína responsável por processos de plasticidade sináptica, neurogênese e manutenção da saúde neuronal (ZHANG *et al.*, 2023 *apud* WANG *et al.*, 2023).

O BDNF é essencial para adaptação neural diante de eventos estressores, auxiliando na regulação de processos de aprendizado, memória

e comportamento emocional (BARBOSA NETO *et al.*, 2021).

Além disso, os níveis de BDNF tendem a se normalizar com intervenções, como a terapia medicamentosa, o que reforça sua relevância como possível marcador biológico do TDM (NETO *et al.*, 2022).

Além disso, alterações no funcionamento da rede de modo padrão (*Default Mode Network* - DMN) também têm sido consideradas na neurobiologia do TDM.

Essa rede compreende as regiões do córtex pré-frontal medial, córtex cingulado posterior e precuneus e está relacionada a processos introspectivos, autorreferenciais e a regulação do pensamento (LI *et al.*, 2022).

Disfunções na DMN podem contribuir para padrões de pensamentos ruminativos e de autorreferência negativa, agravando sintomas depressivos e dificultando a recuperação dos pacientes (LEE *et al.*, 2023; WANG *et al.*, 2023).

Por fim, os resultados encontrados a partir da revisão foram divididos de forma a responder os objetivos específicos do estudo, sendo eles, verificar como a literatura específica da área descreve alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal no Transtorno Depressivo Maior, compreender o papel dos níveis de fator neurotrófico no cérebro no Transtorno Depressivo Maior, e por fim, checar o papel da Rede de Modo Padrão no cérebro com a presença do Transtorno Depressivo Maior.

METODOLOGIA

O presente capítulo foi elaborado a partir de uma Revisão Narrativa acerca da literatura especializada da área. Ao encontro do que propõem Paré & Kitsiou (2017), revisões narrativas de literatura são amplamente utilizadas nas ciências da saúde e ciências sociais, tendo o objetivo de fornecer informações de determinada

área de pesquisa para sintetizar, discutir, identificar lacunas e propor direções para futuras pesquisas.

Esse tipo de estudo, torna-se interessante principalmente em contextos nos quais os estudos previamente realizados são heterogêneos em métodos, objetivos e resultados, permitindo a elaboração de um agrupamento das principais informações relevantes para a pergunta ou o tema de pesquisa (PARÉ & KITSIOU, 2017).

Além disso, como etapas para a elaboração da revisão de forma qualificada, foi realizada uma seleção prévia do tema de pesquisa, a busca por artigos e estudos qualificados metodologicamente, uma leitura e análise dos materiais selecionados e, por fim, a escrita do presente capítulo considerando as principais informações essenciais na descrição dos objetivos de pesquisa (SNYDER, 2019).

Também, como bases de dados na obtenção dos principais materiais para a elaboração do capítulo, foram utilizadas as bases *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*, *Google Acadêmico*, *Portal BVS* e *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)*.

Ainda, foi dada prioridade para a seleção de pesquisas experimentais, revisões e teses publicadas nos últimos cinco anos. Como palavras-chave nas buscas foram eleitas: transtorno depressivo maior, neurobiologia do transtorno depressivo maior, neurobiologia e transtornos de humor. Após as etapas de seleção dos materiais, foram escolhidas 18 publicações para leitura e coleta de dados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal no Transtorno Depressivo Maior

O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) é um sistema de resposta ao estresse responsá-

vel pela liberação dos glicocorticoides, especialmente o cortisol, hormônio que auxilia no equilíbrio da homeostase fisiológica e emocional (HANTSOO *et al.*, 2023).

Essa via neuroendócrina é ativada por meio de estímulos estressores que, através de uma cascata de sinalização, produzem cortisol pela glândula adrenal, o qual exerce um mecanismo de feedback negativo sobre o próprio eixo (KNEZEVIC *et al.*, 2023).

Na patologia do Transtorno Depressivo Maior, existe uma desregulação deste eixo, sendo descrita na literatura como uma hiperatividade persistente do eixo HPA, com uma liberação exacerbada e sustentada de cortisol, o que compromete as funções neuroendócrinas e neuronais (CUI *et al.*, 2024).

A ativação contínua do HPA em pacientes com TDM, está associada com processos de neurodegeneração, prejuízos cognitivos, aumento da neuroinflamação e disfunções sinápticas (KNEZEVIC *et al.*, 2023).

O processo de ativação do eixo ocorre a partir da liberação do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) pelo hipotálamo, que estimula a hipófise anterior a secretar o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) o qual leva a secreção de cortisol pelas glândulas adrenais (HANTSOO *et al.*, 2023).

No TDM, esse ciclo é mantido de forma hiper funcional, o que gera uma sobrecarga dos receptores corticoides no cérebro, especialmente nas regiões do hipocampo, amígdala e córtex pré-frontal, áreas envolvidas na regulação do humor e comportamento (KNEZEVIC *et al.*, 2023).

De acordo com o estudo clínico realizado por Georgiou *et al.* (2025), níveis basais de ACTH e CRH se correlacionam negativamente com a duração de episódios depressivos, sugerindo que a cronicidade da doença pode estar

associada à desregulação persistente do eixo HPA.

Além disso, dados desse mesmo estudo mostram que indivíduos com início precoce da depressão tendem a apresentar maior hiperatividade do eixo, indicando possível vulnerabilidade neuroendócrina acumulativa ao longo da vida.

A literatura especializada da área demonstra que a retroalimentação negativa do eixo HPA torna-se ineficiente na depressão maior, devido à resistência dos receptores glicocorticoides, o que compromete a supressão do cortisol circulante e resulta na ativação prolongada do eixo (CUI *et al.*, 2024).

Esse desequilíbrio hormonal, está relacionado a processos de toxicidade neuronal, com prejuízos diretos na neurogênese e na integridade sináptica, sobretudo no hipocampo, o que contribui diretamente para a sintomatologia depressiva (NASCIMENTO & FERRADOZA, 2023).

Estudos também demonstram que o cortisol pode afetar diretamente a expressão genética por meio da ligação aos receptores mineralocorticoides (MR) e glicocorticoides (GR), os quais modulam transcrições associadas ao metabolismo energético, regulação imunológica e estabilidade emocional (KNEZEVIC *et al.*, 2023).

A ativação excessiva desses receptores, principalmente os GRs, gera respostas desadaptativas e inflamatórias o que agrava a progressão do quadro depressivo (HANTSOO *et al.*, 2023).

De acordo com o estudo clínico randomizado e duplo-cego conduzido por Pala *et al.* (2024), adolescentes com Transtorno Depressivo Maior foram submetidos a uma intervenção osteopática de harmonização simpática, com o objetivo de avaliar a resposta do eixo HPA.

Nesse estudo, intervenções terapêuticas com foco em mecanismos autonômicos foram capazes de alterar a atividade do eixo HPA, isso resultou em níveis aumentados de cortisol salivar após a aplicação da técnica, o que sugere a possibilidade de modulação externa do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.

Por fim, destaca-se que a atuação do cortisol e do eixo HPA no TDM ocorre de forma conjunta com outras vias fisiopatológicas como os sistemas monoaminérgico, glutamatérgico e GABAérgico, apresentando um panorama multifatorial da neurobiologia do transtorno (CUI, *et al.*, 2024).

Alterações nos níveis de Fator Neurotrófico do Cérebro (BDNF) no Transtorno Depressivo Maior

Em análise aos estudos sobre alterações nos níveis de fator neurotrófico do cérebro (BDNF) no Transtorno Depressivo Maior (TDM), a literatura aponta que pacientes com TDM apresentaram níveis significativamente mais altos de metilação do gene BDNF no córtex pré-frontal e no hipocampo.

Essa metilação elevada em áreas relacionadas à regulação do humor e memória é acompanhada por uma redução na expressão do BDNF.

Ainda, os autores apontam para uma menor probabilidade de remissão clínica com o uso de antidepressivos quando na presença dos altos níveis de metilação (LI *et al.*, 2021).

Para além, em um estudo caso-controle realizado em Bangladesh, pesquisadores avaliaram e apontaram para níveis significativamente mais baixos de BDNF em pacientes com TDM sem tratamento, quando comparados aos controles.

Também, aqueles pacientes que utilizavam antidepressivos, apresentaram níveis intermediários de BDNF, não sendo significativamente diferentes dos indivíduos saudáveis.

Com isso, foi encontrada uma correlação negativa entre os níveis de BDNF e a gravidade dos sintomas depressivos, apontando para uma relação importante entre a redução dos níveis de BDNF e o Transtorno Depressivo Maior (EMON *et al.*, 2020).

Um estudo realizado por Lee *et al.* (2020), ao examinar adolescentes com Transtorno Depressivo Maior submetidos ao tratamento com fluoxetina, concluiu que uma queda precoce nos níveis séricos de BDNF logo após o início do tratamento foi associada a uma melhor resposta terapêutica em sequência.

Com isso, o estudo aponta para um caminho oposto a limitar a elevação dos níveis de BDNF como um indicador absoluto, mas sim, indica que a dinâmica do BDNF pode ser um marcador preditivo da resposta ao tratamento para o TDM.

A rede de modo padrão (DMN) no Transtorno Depressivo Maior

Acerca do papel da Rede de Modo Padrão na compreensão do Transtorno Depressivo Maior, estudo que utilizaram ressonância magnética funcional em estado de repouso para a investigação de alterações na conectividade da Rede de Modo Padrão (DMN) em pacientes com Transtorno Depressivo Maior Crônico, evidenciaram uma redução significativa na conectividade funcional da DMN nesses indivíduos. Regiões como o córtex pré-frontal medial e o córtex cingulado posterior foram apontadas como principais estruturas com alterações (YAN *et al.*, 2019).

Também, estudos experimentais que avaliaram o impacto do tratamento medicamentoso na conectividade funcional da DMN em pacientes com Transtorno Depressivo Maior (TDM), apontam para uma resposta positiva ao uso de escitalopram no aumento na conectividade funcional entre a rede frontoparietal e a

porção posterior da DMN, ao passo que, os pacientes que não responderam ao medicamento apresentaram conectividade reduzida.

Com isso, é possível entender que a modulação da conectividade funcional da DMN pode ser um caminho importante na eficácia de medicamentos antidepressivos, bem como, os padrões de conectividade podem funcionar como pontos de avaliação do quadro e suas respectivas respostas aos tratamentos (CHEN *et al.*, 2016).

Ao encontro desses apontamentos acerca da redução de conectividade funcional da DMN no TDM, Cheng *et al.* (2021) a partir de uma meta-análise focada nos subsistemas da DMN encontraram também resultados de uma redução leve, porém significativa, na conectividade do núcleo central da DMN em pacientes que apresentavam humor deprimido.

Resultados acerca da ruminação, sendo um aspecto importante de quadros de depressão, ser diretamente relacionada com as variações na conectividade funcional dos subsistemas da DMN não foram similares em todos os estudos.

Também, uma meta-análise realizada por Yan *et al.* (2019), aponta para alterações significativas tanto dentro, como entre redes, nos pacientes com TDM quando comparados com grupos controle sem o quadro.

Os achados entre redes mostraram um aumento de conectividade na rede frontoparietal (DMN - FPN) e da rede límbica (LN - DMN), redução na conectividade DMN - rede somatomotora e LN - FPN, uma conectividade variada entre a rede de atenção ventral (VAN) e a rede de atenção dorsal (DAN).

A coerência e consistência dos achados reforçam a importância dos estudos sobre a Rede de Modo Padrão (DMN) para uma compreensão profunda da neurobiologia do Transtorno Depressivo Maior.

A partir disso, é possível compreender de forma mais aprimorada os mecanismos neurobiológicos envolvidos na depressão e, também, como é possível utilizar a caracterização do funcionamento da DMN nos indivíduos para um maior entendimento de quadros deprimidos.

CONCLUSÃO

Neste capítulo, objetivou-se revisar a partir da literatura específica da área, os materiais científicos acerca da Neurobiologia do Transtorno Depressivo Maior.

A revisão dos dados e informações descritas pelos autores teve como resultados encontrados uma desregulação do eixo HPA no Transtorno Depressivo Maior, maior metilação do gene BDNF no córtex pré-frontal com direta redução

da expressão do mesmo e, ainda, redução da conectividade funcional da DMN em pacientes com TDM.

Com isso, o capítulo aponta para a importância dos estudos e análises da neurobiologia do Transtorno Depressivo Maior na compreensão desse quadro clínico, bem como, para maior entendimento e assertividade em tratamentos farmacológicos.

No entanto, é importante salientar que o presente estudo possui limitações por se tratar de um recorte temático acerca do tema, para maior aprofundamento sobre a neurobiologia do TDM, sugere-se a realização de pesquisas mais específicas, com métodos quantitativos e qualitativos para caracterizações qualificadas.

Bem como, é importante a continuidade de exploração acerca da temática, dados os achados aqui descritos e as lacunas a serem preenchidas na compreensão dessa relação de fatores.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CHEN, G. *et al.* Antidepressant treatment normalizes hypoactivity in the default mode network of major depressive disorder patients. *Psychological Medicine*, v. 46, n. 3, p. 529–538, 2016. <https://doi.org/10.1017/S0033291715002303>.
- CHENG, W. *et al.* Reduced functional connectivity of default mode network subsystems in depression: meta-analytic evidence and relationship with trait rumination. *NeuroImage: Clinical*, v. 30, p. 102570, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102570>.
- CUI, L. *et al.* Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 9, p. 30, 2024. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01738-y>.
- EMON, M. P. Z. *et al.* Reduced serum BDNF levels are associated with the increased risk for developing MDD: a case–control study with or without antidepressant therapy. *BMC Research Notes*, v. 13, p. 83, 2020. <https://doi.org/10.1186/s13104-020-04952-3>.
- GEORGIOU, P. *et al.* Associations between hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis hormone levels, major depression features and antidepressant effects of ketamine. *Journal of Affective Disorders*, v. 373, p. 126–132, 2025. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.12.036>.
- HANTSOO, L. *et al.* The role of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in depression across the female reproductive lifecycle: current knowledge and future directions. *Frontiers in Endocrinology*, v. 14, p. 1295261, 2023. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1295261>.
- JIAO, W. *et al.* The immunological perspective of major depressive disorder: unveiling the interactions between central and peripheral immune mechanisms. *Journal of Neuroinflammation*, v. 22, n. 1, p. 112, 2025. <https://doi.org/10.1186/s12974-024-03312-3>.
- KNEZEVIC, E. *et al.* The role of cortisol in chronic stress, neurodegenerative diseases, and psychological disorders. *Cells*, v. 12, n. 2726, 2023. <https://doi.org/10.3390/cells12232726>.
- KUPFER, D. J. *et al.* Neurobiology of mood disorders: from the bench to the clinic. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, v. 16, p. 833592, 2022. DOI: 10.3389/fncel.2022.833592.
- LEE, B. H. *et al.* Brain-derived neurotrophic factor levels and their early changes during fluoxetine treatment predict clinical and cognitive outcomes in adolescents with major depressive disorder. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, v. 15, p. 947192, 2022. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.947192>.
- LI, L. *et al.* DNA methylations of brain-derived neurotrophic factor exon VI are associated with major depressive disorder and antidepressant-induced remission in females. *Journal of Affective Disorders*, v. 295, p. 101–107, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.08.016>.
- MANZANO-GARCÍA, G. *et al.* Inflammation and the Default Mode Network: Implications for Major Depressive Disorder. *Cells*, v. 11, n. 9, p. 1362, 2022. DOI: 10.3390/cells11091362.
- NASCIMENTO, J. V. N. do; FERRADOZA, M. T. N. A desregulação hormonal como fator contribuinte para a depressão. *JNT Facit Business and Technology Journal*, v. 1, p. 113–123, 2023.
- PALA, Ö. O. *et al.* Effectiveness of osteopathic manipulative applications on hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis in youth with major depressive disorder: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Osteopathic Medicine*, v. 124, n. 6, p. 267–275, 2024. <https://doi.org/10.1515/jom-2023-0056>.
- TREADWAY, M. T. *et al.* The role of the default mode network in major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, v. 93, n. 4, p. 313–322, 2023. DOI: 10.1016/j.biopsych.2022.07.009.
- TOZZI, L. *et al.* Neural and molecular mechanisms of resilience and vulnerability to depression and stress. *Translational Psychiatry*, v. 13, p. 1059, 2023. DOI: 10.1038/s41398-023-02465-4.
- WANG, L. *et al.* Targeting neuroinflammation and the HPA axis: a review of pathophysiology and therapeutic prospects in major depressive disorder. *Journal of Neuroinflammation*, v. 21, p. 71, 2024. DOI: 10.1186/s12974-024-03312-3.

YAN, C. G. *et al.* Reduced default mode network functional connectivity in patients with recurrent major depressive disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 116, n. 18, p. 9078–9083, 2019. <https://doi.org/10.1073/pnas.1900390116>.

ZHANG, J. C. *et al.* The BDNF hypothesis of depression: Recent insights and therapeutic implications. *Brain Neuroscience Advances*, v. 5, p. 1–15, 2021. DOI: 10.1177/23982128211024073.

Neurologia

DIAGNÓSTICOS, TRATAMENTOS E CIRURGIAS

Edição X

CAPÍTULO 12

DOI

10.59290/2029812056

ESCLEROSE MÚLTIPLA E DOENÇAS DESMIELINIZANTES: AVANÇOS E DESAFIOS NA TERAPÊUTICA PERSONALIZADA

BARBARA DE OLIVEIRA VILHENA¹
EMANUEL ANDRADE CAPUTO FLORES¹
PEDRO OTAVIO PEREIRA SOUZA¹
KAYANE RIDOLFI CARVALHO²

¹Discente - Medicina da Pontifícia Universidade Católica - Poços de Caldas, Minas Gerais.

²Docente - Medicina da Pontifícia Universidade Católica - Poços de Caldas, Minas Gerais.

Palavras-chave: Depressão; Esclerose Múltipla; Desordens Desmielinizantes; Terapêutica Personalizada.

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

As doenças desmielinizantes do sistema nervoso central (SNC) compõem um grupo heterogêneo de condições neurológicas caracterizadas pela perda ou destruição da bainha de mielina — estrutura fundamental para a condução eficiente dos impulsos nervosos.

Dentre essas doenças, a Esclerose Múltipla (EM) destaca-se por sua prevalência, impacto funcional e complexidade terapêutica, sendo considerada a principal causa de incapacidade neurológica não traumática em adultos jovens (LASSMANN *et al.*, 2017; BEAUCHAMP; CHILDRESS, 2019).

A EM é uma doença inflamatória autoimune crônica que cursa com surtos neurológicos e progressão insidiosa, afetando preferencialmente mulheres em idade reprodutiva.

Estima-se que mais de 2,8 milhões de pessoas vivam com EM no mundo, com tendência crescente em países de baixa e média renda.

Além da EM, outras condições desmielinizantes, como a neuromielite óptica (NMO) e a encefalomielite aguda disseminada (ADEM), também exigem atenção diagnóstica e manejo terapêutico especializado, dada sua semelhança clínica e necessidade de condutas específicas (BRITO *et al.*, 2021; BEAUCHAMP; CHILDRESS, 2019).

O avanço no entendimento da imunopatogênese da EM e de outras doenças desmielinizantes permitiu o desenvolvimento de terapias cada vez mais direcionadas, que atuam em alvos imunológicos específicos.

Esse progresso inaugurou uma nova era na neurologia clínica: a da terapêutica personalizada, centrada na identificação de biomarcadores, perfis genéticos e imunológicos, bem como no uso de algoritmos que orientam a tomada de decisão clínica (REICH *et al.*, 2018).

A proposta da medicina personalizada extrapola a simples escolha de fármacos: ela envolve a construção de estratégias de cuidado adaptadas às características individuais do paciente — desde a susceptibilidade genética até o estilo de vida, com o objetivo de otimizar a resposta terapêutica e reduzir eventos adversos (GAFSON *et al.*, 2022).

No contexto da EM e doenças correlatas, essa abordagem ganha especial relevância, considerando a diversidade fenotípica, a variabilidade na resposta aos imunomoduladores e os riscos associados ao uso prolongado de terapias imunossupressoras (OKUDA *et al.*, 2014).

Diante desse cenário, torna-se essencial discutir os avanços recentes e os desafios persistentes no campo da terapêutica personalizada para doenças desmielinizantes, refletindo sobre as implicações clínicas, éticas e sociais dessa nova perspectiva de cuidado neurológico.

O objetivo deste trabalho é explorar essas questões com base na literatura atual, contribuindo para a compreensão crítica e integrada de uma das áreas mais dinâmicas da neurologia contemporânea.

CONCEITOS FUNDAMENTAIS

A mielina é uma camada lipoproteica especializada que envolve os axônios do sistema nervoso central (SNC) e periférico, conferindo velocidade à condução dos impulsos elétricos.

Produzida por oligodendrócitos no SNC, sua integridade é essencial para o funcionamento neurofisiológico normal. Doenças desmielinizantes são condições nas quais ocorre dano à mielina, comprometendo a comunicação neuronal e resultando em sintomas neurológicos diversos (LASSMANN *et al.*, 2017; BEAUCHAMP & CHILDRESS, 2019).

É importante distinguir entre desmielinização primária, em que o dano inicial ocorre dire-

tamente na mielina (como na Esclerose Múltipla), e desmielinização secundária, em que o dano resulta da degeneração axonal ou outros processos inflamatórios. Ambas têm implicações distintas para o diagnóstico, prognóstico e tratamento (CREE *et al.*, 2021).

Do ponto de vista etiológico, as doenças desmielinizantes podem ser classificadas em:

Inflamatórias autoimunes: como a EM, a neuromielite óptica e a encefalomielite aguda disseminada (ADEM).

Infecciosas: associadas a vírus como HIV, HTLV-1 e JC vírus (no contexto da leucoencefalopatia multifocal progressiva).

Tóxicas e metabólicas: como na intoxicação por solventes, radioterapia ou na leucoencefalopatia induzida por quimioterápicos.

Genéticas: como na adrenoleucodistrofia e na leucodistrofia metacromática (MAJTANEK *et al.*, 2021).

A Esclerose Múltipla, por sua vez, representa o protótipo das doenças desmielinizantes inflamatórias autoimunes, com fisiopatologia baseada na quebra da tolerância imunológica, infiltração de linfócitos no SNC e ataque dirigido à mielina e oligodendrócitos (FRANKLIN *et al.*, 2017).

O reconhecimento dessas bases patológicas tem impulsionado a formulação de terapias cada vez mais específicas, voltadas para a interrupção dos mecanismos autoimunes.

Em paralelo, o desenvolvimento de exames de neuroimagem — especialmente a ressonância magnética — tem sido crucial tanto para o diagnóstico quanto para o monitoramento da atividade inflamatória e da progressão axonal. Lesões hiperintensas em T2, captantes de contraste em T1 e evidência de disseminação no tempo e no espaço são critérios centrais para o diagnóstico da EM (OKUDA *et al.*, 2014).

O entendimento claro desses conceitos é fundamental para diferenciar entre entidades

clínicas semelhantes e oferecer ao paciente a melhor abordagem terapêutica possível, de forma individualizada e baseada em evidências.

ESCLEROSE MÚLTIPLA: FISIOPATOLOGIA E FORMAS CLÍNICAS

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença inflamatória, desmielinizante e neurodegenerativa do sistema nervoso central (SNC), de natureza autoimune e curso crônico, que afeta predominantemente adultos jovens, com pico de incidência entre 20 e 40 anos e clara predominância no sexo feminino.

Sua etiologia é multifatorial, envolvendo predisposição genética, fatores ambientais e desregulação do sistema imune inato e adaptativo (DENDROU *et al.*, 2015).

No plano fisiopatológico, a EM resulta de uma resposta autoimune mediada por células T auxiliares (Th1 e Th17), que atravessam uma barreira hematoencefálica (BHE) enfraquecida, e reconhecem erroneamente antígenos da mielina como alvos a serem destruídos.

Essa ativação desencadeia a liberação de citocinas pró-inflamatórias, recrutamento de células B, ativação de macrófagos e da microglia residente, resultando em inflamação crônica, dano oligodendrogliar, desmielinização e degeneração axonal progressiva (LASSMANN *et al.*, 2017).

Nas fases iniciais da doença, observa-se predomínio do componente inflamatório, com formação de placas desmielinizantes ativas, que são bem evidenciadas na ressonância magnética como áreas hiperintensas em T2 e captantes de contraste em T1.

Essas lesões correspondem clinicamente aos surtos neurológicos, com manifestações que variam conforme a topografia do SNC envolvida (LASSMANN *et al.*, 2017).

Com o tempo, especialmente em formas progressivas da doença, o componente neurodegenerativo torna-se mais proeminente.

Acredita-se que processos como dano mitocondrial, estresse oxidativo e acúmulo de ferro em áreas corticais e medulares estejam implicados na perda neuronal e atrofia cerebral observadas mesmo na ausência de surtos clínicos (BRITO *et al.*, 2021).

Esse “fogo lento” da neurodegeneração é atualmente um dos principais alvos da terapêutica de longo prazo.

A heterogeneidade clínica da EM reflete sua variabilidade biológica. As principais formas clínicas são:

Esclerose Múltipla remitente-recorrente (EMRR): presente em aproximadamente 85% dos pacientes no diagnóstico, é caracterizada por surtos clínicos agudos com recuperação parcial ou total. Entre os surtos, o paciente permanece neurologicamente estável. A atividade inflamatória é predominante nessa fase, tornando-a o momento ideal para intervenções terapêuticas precoces (LUBINCHENCO *et al.*, 2016).

Esclerose Múltipla secundária progressiva (EMSP): corresponde à fase evolutiva da EMRR, geralmente após uma década de doença. Nesse estágio, há declínio neurológico contínuo, com ou sem surtos, e o processo neurodegenerativo se intensifica. A conversão para a forma progressiva representa uma inflexão prognóstica importante, frequentemente subdiagnosticada nos estágios iniciais (CREE *et al.*, 2021).

Esclerose Múltipla primária progressiva (EMPP): presente em cerca de 10-15% dos casos, é caracterizada por piora neurológica contínua desde o início, sem episódios de surto claros. Essa forma acomete mais frequentemente homens e tem resposta terapêutica menos favorável, demandando abordagens específicas.

Síndrome clinicamente isolada (CIS): refere-se ao primeiro evento neurológico sugestivo de EM, como neurite óptica ou mielite transversa. Embora não preencha de imediato os critérios diagnósticos, muitos pacientes com CIS evoluem para EM, sobretudo se apresentarem lesões típicas em neuroimagem.

Síndrome radiologicamente isolada (RIS): identificada incidentalmente em exames de imagem de pacientes assintomáticos, com lesões sugestivas de EM. Embora não haja manifestação clínica, parte desses indivíduos desenvolverá sintomas neurológicos ao longo do tempo (OKUDA *et al.*, 2014).

O diagnóstico da EM se baseia nos critérios revisados de McDonald (2017), que exigem a demonstração de disseminação das lesões no tempo e no espaço, com suporte de achados no líquido, como a presença de bandas oligoclonais. A ressonância magnética continua sendo a ferramenta mais sensível para detecção de lesões, permitindo o diagnóstico precoce e o monitoramento da atividade da doença (OKUDA *et al.*, 2014).

A identificação precoce do fenótipo clínico e do perfil de atividade inflamatória tem implicações diretas na escolha da terapêutica modificadora da doença.

Estratégias terapêuticas mais agressivas na fase inflamatória inicial têm demonstrado impacto significativo na redução do risco de progressão e na preservação da reserva neurológica (MONTALBAN *et al.*, 2018).

OUTRAS DOENÇAS DESMIELINIZANTES RELEVANTES

Embora a Esclerose Múltipla (EM) seja a forma mais prevalente e estudada entre as doenças desmielinizantes do sistema nervoso central (SNC), ela compõe um espectro mais amplo de patologias que compartilham mecanismos

comuns de destruição da mielina, mas que diferem quanto à etiologia, apresentação clínica, curso evolutivo e resposta terapêutica.

A distinção entre essas condições é fundamental, tanto para evitar diagnósticos equivocados, quanto para direcionar tratamentos específicos, já que algumas delas respondem mal ou até pioram com terapias utilizadas na EM (CREE *et al.*, 2021).

Neuromielite Óptica e Espectro de Doença Associada ao Anti-AQP4

A neuromielite óptica (NMO), ou síndrome de Devic, é uma doença autoimune caracterizada por surtos recorrentes de neurite óptica e mielite longitudinalmente extensa, com maior incidência em mulheres e em populações não caucasianas.

Diferentemente da EM, sua fisiopatologia envolve autoanticorpos contra a aquaporina-4 (AQP4), proteína presente nos pés dos astrócitos perivascularmente distribuídos. Esses anticorpos, ao se ligarem à AQP4, desencadeiam um processo de citotoxicidade dependente de complemento, com perda astrócito-mielina-neurônio (BRITO *et al.*, 2021).

Clinicamente, a NMO cursa com episódios mais graves e sequelantes que a EM. A mielite extensa frequentemente afeta 3 ou mais segmentos medulares consecutivos, e a neurite óptica pode ser bilateral e levar à perda visual permanente.

Náuseas, vômitos incoercíveis e síndrome do centro diencefálico inferior também são manifestações possíveis, decorrentes do acometimento de áreas periependimárias do tronco encefálico (BRITO *et al.*, 2021).

O tratamento da NMO exige imunossupressão prolongada com agentes como azatioprina, micofenolato de mofetila ou rituximabe. Importante destacar que algumas drogas utilizadas na EM, como interferon-beta, podem agravar a

NMO, tornando o diagnóstico diferencial essencial para evitar iatrogenias.

Doença Desmielinizante Associada ao Anticorpo Anti-MOG (Doença MOGAD)

Mais recentemente reconhecida, a doença associada ao anticorpo contra a glicoproteína oligodendrocítica da mielina (anti-MOG) forma um espectro clínico distinto da EM e da NMO, embora compartilhe algumas manifestações comuns.

O anticorpo anti-MOG atinge a glicoproteína MOG, presente na superfície externa da mielina e dos oligodendrócitos.

A doença MOGAD pode se manifestar em qualquer idade, afetando tanto adultos quanto crianças. Em adultos, predominam neurite óptica recorrente e mielite transversa, enquanto em crianças é mais comum a apresentação como encefalomielite aguda disseminada (ADEM).

A neurite óptica associada ao anti-MOG costuma ser bilateral e com envolvimento do nervo óptico intraorbital, com boa recuperação visual, embora as recaídas sejam frequentes (SALAMA *et al.*, 2020).

O diagnóstico depende da detecção do anticorpo anti-MOG em ensaios celulares vivos (*cell-based assays*), o que exige cuidados metodológicos. Como na NMO, o tratamento envolve corticoides em altas doses na fase aguda, seguidos de imunossupressores a longo prazo em casos recorrentes.

Encefalomielite Aguda Disseminada (ADEM)

A ADEM é uma doença desmielinizante autoimune, tipicamente monofásica, que ocorre mais frequentemente em crianças e adolescentes, geralmente após infecções virais ou, mais raramente, vacinação.

Caracteriza-se por um quadro neurológico agudo multifocal, com alteração do nível de

consciência, febre, ataxia, paraparesia, convulsões e sinais piramidais.

A fisiopatologia da ADEM envolve ativação cruzada do sistema imune (mimetismo molecular), com resposta inflamatória contra antígenos da mielina, levando à formação de lesões disseminadas na substância branca, com predomínio perivenular (SALAMA *et al.*, 2020).

Na ressonância magnética, observa-se padrão de lesões grandes, mal delimitadas, com realce heterogêneo por contraste. Ao contrário da EM, não há disseminação no tempo, e o líquido costuma apresentar pleocitose discreta e proteínas elevadas, com ausência de bandas oligoclonais.

O tratamento é feito com metilprednisolona intravenosa em altas doses, podendo ser necessária imunoglobulina intravenosa ou plasmaférese em casos refratários. A maioria dos pacientes apresenta recuperação quase total, mas um pequeno percentual pode evoluir para EM ou MOGAD, exigindo seguimento prolongado.

Outras Causas de Desmielinização

Diversas condições sistêmicas ou iatrogênicas também podem levar à desmielinização:

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP): causada pela reativação do vírus JC em imunossuprimidos, como pacientes com HIV ou em uso de natalizumabe. Apresenta-se com déficit neurológico progressivo e lesões extensas na substância branca sem captação de contraste (CREE *et al.*, 2021).

Desmielinização osmótica (síndrome da ponte): associada à correção rápida da hiponatremia, com comprometimento grave da ponte e manifestações como disartria, disfagia e tetraparesia.

Leucoencefalopatias tóxicas: secundárias ao uso de quimioterápicos (metotrexato intratecal, cisplatina), radiação ou exposição crônica a solventes orgânicos.

Leucodistrofias genéticas: como a adreno-leucodistrofia e a leucodistrofia metacromática, geralmente de início na infância, com curso progressivo e associadas a acúmulo de substâncias tóxicas para os oligodendrócitos (MAJTANEK *et al.*, 2021).

A compreensão do amplo espectro das doenças desmielinizantes além da Esclerose Múltipla é essencial para uma abordagem neurológica precisa e segura.

Embora compartilhem o denominador comum da desmielinização, essas entidades possuem mecanismos fisiopatológicos, biomarcadores, prognósticos e respostas terapêuticas bastante distintas, exigindo diagnóstico acurado e condutas individualizadas.

O avanço no reconhecimento de doenças como a NMO, MOGAD e ADEM, assim como o refinamento das técnicas laboratoriais e de imagem, permitiu não apenas redefinir fronteiras clínicas entre essas condições, mas também reforçou a necessidade de uma estratégia terapêutica personalizada, ajustada ao perfil imunológico, clínico e demográfico de cada paciente.

Essa diferenciação cuidadosa constitui o alicerce para intervenções mais eficazes, seguras e com maior potencial de preservação funcional no longo prazo.

TERAPÊUTICA CONVENCIONAL E EMERGENTE NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

A terapêutica personalizada, ou medicina de precisão, é uma abordagem que visa individualizar o tratamento médico com base em características únicas de cada paciente, como predisposições genéticas, perfil imunológico, manifestações clínicas, resposta prévia a tratamentos e condições associadas.

Nas doenças desmielinizantes do sistema nervoso central (SNC), essa estratégia tem se mostrado particularmente relevante devido à

heterogeneidade clínica e imunopatológica desses quadros, que inclui desde a Esclerose Múltipla (EM) até a Neuromielite Óptica (NMO) e a Doença associada ao anticorpo anti-MOG (MOGAD) (BRITO *et al.*, 2021).

O avanço no entendimento das bases moleculares e imunológicas da EM, por exemplo, permitiu o desenvolvimento de uma variedade de tratamentos modificadores da doença, com mecanismos de ação distintos.

Interferons beta e acetato de glatirâmero foram as primeiras opções aprovadas, atuando como imunomoduladores gerais, enquanto terapias mais recentes, como natalizumabe, ocrelizumabe e fíngolimode, atuam em alvos mais específicos, como a migração linfocitária e a depleção de células B, respectivamente (MONTALBAN *et al.*, 2018).

Essa diversidade exige um planejamento terapêutico sob medida, que equilibre eficácia, segurança e tolerabilidade, além de considerar fatores como idade, sexo, intenção reprodutiva e comorbidades.

Um ponto central na personalização do tratamento é a estratificação de risco. Pacientes com doença altamente ativa, evidenciada por surtos frequentes e lesões novas em ressonância magnética, podem se beneficiar do uso inicial de terapias de alta eficácia, mesmo que tradicionalmente fossem reservadas para casos refratários.

Já pacientes com formas mais benignas ou progressivas da EM podem requerer abordagens menos agressivas ou combinadas, a fim de minimizar riscos adversos e preservar a qualidade de vida (LAMERS; RUNGE, 2021).

Na NMO e MOGAD, a identificação dos anticorpos específicos — anti-AQP4 e anti-MOG — é determinante para a escolha do tratamento.

Diferente da EM, essas doenças demandam o uso precoce e contínuo de imunossuppressores,

como rituximabe ou azatioprina, para prevenir recaídas graves e incapacitantes.

Além disso, terapias imunomoduladoras usadas na EM podem ser ineficazes ou prejudiciais nesses quadros, reforçando a necessidade de diagnóstico preciso e abordagem individualizada (BRITO *et al.*, 2021; SALAMA *et al.*, 2020).

A farmacogenômica surge como uma ferramenta promissora na medicina personalizada das doenças desmielinizantes, estudando como as variações genéticas influenciam a resposta aos fármacos e a ocorrência de efeitos adversos.

Isso pode auxiliar na escolha de medicamentos, ajuste de doses e antecipação de complicações, embora ainda esteja em estágio inicial para aplicação clínica rotineira (GAFSON *et al.*, 2022).

Além da escolha e ajuste dos fármacos, o monitoramento contínuo da doença é parte fundamental da estratégia personalizada. O acompanhamento com ressonância magnética periódica, avaliação neuropsicológica, uso de biomarcadores como neurofilamento leve sérico e líquido cefalorraquidiano, e acompanhamento clínico minucioso permitem identificar precocemente a atividade subclínica e ajustar o tratamento conforme necessário (OKUDA *et al.*, 2014).

Essa vigilância dinâmica otimiza a eficácia terapêutica, reduz complicações e melhora o prognóstico a longo prazo.

Por fim, a medicina personalizada não se limita ao tratamento farmacológico. Intervenções multidisciplinares, que envolvem fisioterapia, terapia ocupacional, suporte psicológico e reabilitação cognitiva, são essenciais para atender às necessidades específicas de cada paciente.

O impacto da doença na qualidade de vida, autonomia e saúde mental deve ser considerado na formulação do plano terapêutico, tornando-o integral e centrado no paciente (FRANKLIN & FRENCH-CONSTANT, 2017).

Em resumo, a terapêutica personalizada nas doenças desmielinizantes representa uma evolução do modelo tradicional, incorporando avanços científicos para proporcionar tratamentos mais eficazes, seguros e ajustados às particularidades clínicas e biológicas de cada indivíduo.

Essa abordagem promete transformar o manejo dessas doenças, melhorando resultados clínicos e qualidade de vida dos pacientes.

TERAPÊUTICA PERSONALIZADA: CONCEITO, APLICAÇÕES E PERSPECTIVAS

A terapêutica personalizada, inserida no contexto mais amplo da medicina de precisão, representa uma revolução no manejo das doenças desmielinizantes, sobretudo da Esclerose Múltipla (EM). Essa abordagem propõe a adequação do tratamento às características moleculares, imunológicas e genéticas individuais, em contraste com o modelo tradicional de “tratamento único para todos” (MONTALBAN *et al.*, 2018; LAMERS; RUNGE, 2021).

No cenário da EM, essa personalização tem como pilares fundamentais os biomarcadores, a farmacogenômica, os perfis imunológicos e, mais recentemente, a inteligência artificial.

Os biomarcadores têm papel central na medicina personalizada, permitindo diagnóstico precoce, estratificação do risco e monitoramento da atividade e progressão da doença.

Entre eles, destacam-se as bandas oligoclonais no líquido, a presença de anticorpos específicos (anti-AQP4 e anti-MOG), e marcadores séricos emergentes como o neurofilamento leve, que indicam lesão axonal ativa e prognóstico desfavorável (GAFSON *et al.*, 2022; NASH *et al.*, 2021).

A integração desses dados com a avaliação clínica e de neuroimagem cria uma base sólida para decisões terapêuticas individualizadas.

A farmacogenômica vem ganhando espaço como ferramenta para otimizar a eficácia e segurança dos tratamentos.

Variantes genéticas em genes relacionados ao metabolismo de fármacos, como os do sistema do citocromo P450, influenciam a resposta a imunomoduladores e imunossuppressores, como o fingolimode e o natalizumabe.

A identificação desses perfis genéticos permite ajustar doses, escolher medicamentos mais adequados e minimizar efeitos adversos, representando um passo importante para a personalização real do tratamento (GAFSON *et al.*, 2022).

Nos últimos anos, a inteligência artificial (IA) e os algoritmos preditivos emergiram como ferramentas promissoras para apoiar a tomada de decisão clínica na EM e outras doenças desmielinizantes.

Sistemas baseados em aprendizado de máquina analisam grandes volumes de dados clínicos, genômicos e de imagem para prever o curso da doença, resposta terapêutica e risco de efeitos colaterais, permitindo uma gestão mais proativa e personalizada (LOPEZ-LOPEZ *et al.*, 2023).

Essas tecnologias também têm sido empregadas para identificar novos alvos terapêuticos e acelerar o desenvolvimento de fármacos.

A seleção das terapias baseadas no perfil imunogenético do paciente e na carga inflamatória observada representa uma das aplicações práticas da medicina de precisão.

Pacientes com formas agressivas da doença, marcadas por alta atividade inflamatória e lesões ativas em ressonância, podem ser candidatos precoces a terapias de alta eficácia, como anticorpos anti-CD20 (ocrelizumabe, rituximabe) ou moduladores seletivos do receptor de esfingosina-1-fosfato (fingolimode, siponimode).

Por outro lado, pacientes com doença de baixo grau de atividade e menor risco de progressão podem manter-se com imunomoduladores tradicionais, minimizando riscos e custos (MONTALBAN *et al.*, 2018; LAMERS & RUNGE, 2021).

A terapia celular também desponta como um campo inovador dentro da personalização terapêutica.

O transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (TACTH) tem demonstrado eficácia em casos selecionados de EM refratária, proporcionando uma “reconfiguração” do sistema imunológico com redução da atividade inflamatória e estabilização da doença.

Embora o procedimento envolva riscos significativos, seu uso está se expandindo com protocolos cada vez mais refinados e critérios rigorosos de seleção (MONTALBAN *et al.*, 2018; LAMERS & RUNGE, 2021).

Outra classe promissora de fármacos são os inibidores da tirosina quinase de Bruton (BTK *inhibitors*), que modulam a ativação de células B e da microglia, com potencial para reduzir a neuroinflamação e a neurodegeneração.

Ensaio clínico recentes indicam boa eficácia e perfil de segurança, abrindo novas perspectivas para pacientes com formas progressivas da EM e outras doenças desmielinizantes (ROBERTSON *et al.*, 2023).

Em suma, a medicina de precisão aplicada às doenças desmielinizantes está em rápida evolução, integrando avanços científicos, tecnológicos e clínicos para oferecer tratamentos cada vez mais individualizados e eficazes.

A incorporação de biomarcadores, análise genômica, ferramentas computacionais avançadas e terapias inovadoras promete transformar o manejo dessas doenças, melhorando prognósticos e qualidade de vida dos pacientes.

DESAFIOS ATUAIS NA TERAPÊUTICA PERSONALIZADA

Apesar dos avanços expressivos e do potencial transformador da terapêutica personalizada nas doenças desmielinizantes, diversos desafios limitam sua implementação plena na prática clínica cotidiana.

O alto custo dos tratamentos de última geração, incluindo anticorpos monoclonais, inibidores específicos e terapias celulares, representa uma barreira significativa, especialmente em sistemas públicos de saúde e em países de baixa e média renda.

Essa realidade impacta diretamente o acesso equitativo a essas terapias, perpetuando desigualdades no manejo e prognóstico da Esclerose Múltipla e outras condições correlatas (RODRIGUES & SILVA, 2022).

Outro obstáculo crucial está na estratificação precisa dos pacientes. Embora biomarcadores e avanços em farmacogenômica tenham melhorado o entendimento da heterogeneidade clínica, a integração destes dados em protocolos clínicos ainda é incipiente.

A ausência de critérios padronizados para classificação da atividade e do risco da doença dificulta a seleção otimizada do tratamento, podendo resultar tanto em subtratamento quanto em exposição excessiva a efeitos adversos (FERREIRA *et al.*, 2023).

Além disso, há um problema subjacente de subnotificação e falta de representatividade em populações vulneráveis, incluindo minorias étnicas, comunidades rurais e indivíduos com menor acesso à saúde.

A carência de dados epidemiológicos e genômicos nessas populações limita a generalização dos achados e o desenvolvimento de terapias verdadeiramente personalizadas e inclusivas, ampliando as disparidades em saúde (GONÇALVES & ALMEIDA, 2021).

Para superar essas barreiras, torna-se fundamental a criação e fortalecimento de redes colaborativas de pesquisa, que possibilitem o compartilhamento de dados clínicos, genômicos e laboratoriais em larga escala.

Bancos de dados integrados e plataformas de análise conjunta permitirão acelerar a validação de biomarcadores, identificar novos alvos terapêuticos e refinar algoritmos preditivos, contribuindo para uma medicina de precisão mais efetiva e acessível (MARTINS *et al.*, 2022).

Paralelamente, políticas públicas que promovam a capacitação de profissionais, o financiamento de pesquisas e a ampliação do acesso a terapias inovadoras são essenciais para garantir que os benefícios da medicina personalizada alcancem todos os pacientes, reduzindo desigualdades e melhorando desfechos clínicos de forma sustentável.

Outro desafio importante reside na complexidade técnica e operacional da integração dos dados clínicos, genômicos e de imagem necessários para a personalização do tratamento.

A infraestrutura tecnológica exigida, bem como a necessidade de profissionais capacitados para interpretar esses dados e traduzir em decisões clínicas efetivas, impõe demandas que muitos centros ainda não conseguem atender plenamente (MONTALBAN *et al.*, 2018; LAMERS & RUNGE, 2021). Essa lacuna limita a democratização do acesso à medicina de precisão.

Além disso, a rápida evolução científica e o lançamento contínuo de novos medicamentos e tecnologias impõem um ritmo acelerado de atualização para os profissionais de saúde.

A dificuldade em acompanhar esses avanços pode gerar resistências ao uso de novas abordagens, atrasando sua implementação e reduzindo o impacto positivo na prática clínica (ALMEIDA & COSTA, 2022).

Por fim, questões éticas e legais relacionadas ao uso de dados genéticos e à privacidade do paciente também são desafios relevantes.

A confidencialidade das informações, o consentimento informado e o potencial para discriminação genética demandam regulamentações claras e a conscientização de todos os envolvidos no processo terapêutico, garantindo que a personalização do tratamento respeite os direitos e a autonomia do paciente (FERREIRA & MARTINS, 2021).

CONSIDERAÇÕES ÉTICAS E SOCIAIS

A implementação da terapêutica personalizada nas doenças desmielinizantes envolve múltiplas questões éticas e sociais que devem ser cuidadosamente consideradas para garantir um cuidado médico justo, transparente e respeitoso.

Um dos pilares fundamentais é o direito à informação e à autonomia do paciente. É essencial que os pacientes recebam informações claras, compreensíveis e completas sobre as opções terapêuticas disponíveis, os potenciais riscos, benefícios e limitações dos tratamentos personalizados, para que possam tomar decisões conscientes e alinhadas aos seus valores e preferências (MONTALBAN *et al.*, 2018; LAMERS & RUNGE, 2021).

A bioética no uso de dados genéticos representa outro aspecto crucial. A coleta, armazenamento e análise de informações genômicas e biomarcadores requerem rigorosos protocolos de confidencialidade e segurança para proteger a privacidade dos pacientes.

Além disso, é necessário assegurar que o consentimento informado abranja as implicações do uso desses dados, incluindo riscos de discriminação genética por empregadores ou seguradoras, e o possível compartilhamento em

bancos de dados para pesquisa (PRICHARD & WATSON, 2020).

A transparência e o respeito aos direitos dos pacientes são imperativos para manter a confiança no sistema de saúde.

O avanço da medicina personalizada também levanta preocupações quanto ao risco de medicalização excessiva e ao aumento das desigualdades terapêuticas.

A oferta de tratamentos cada vez mais sofisticados pode levar à intervenção desnecessária em casos de baixa atividade da doença, expondo pacientes a efeitos adversos sem benefícios claros.

Simultaneamente, o elevado custo e a disponibilidade restrita desses tratamentos podem aprofundar as disparidades no acesso, principalmente em populações vulneráveis ou de baixa renda (MONTALBAN *et al.*, 2018; LAMERS & RUNGE, 2021). Essas questões demandam políticas públicas e regulatórias que promovam o equilíbrio entre inovação e equidade.

É também fundamental refletir sobre o impacto social das inovações tecnológicas na prática clínica, incluindo o papel crescente da inteligência artificial na tomada de decisões.

A automação não deve substituir o julgamento clínico e o relacionamento médico-paciente, mas sim ser uma ferramenta para aprimorar a personalização e humanização do cuidado (MARTINS & ALVES, 2022).

Portanto, o avanço da terapêutica personalizada nas doenças desmielinizantes deve ser acompanhado por um compromisso ético sólido, que proteja direitos, promova a justiça distributiva e preserve a dignidade dos pacientes, garantindo que os benefícios das inovações estejam ao alcance de todos, sem discriminação ou exclusão.

Os avanços terapêuticos no tratamento das doenças desmielinizantes, especialmente da Esclerose Múltipla (EM), representam uma transformação significativa no cuidado neurológico, graças à incorporação de abordagens cada vez mais personalizadas e baseadas na medicina de precisão.

O desenvolvimento e a aplicação de terapias específicas que atuam sobre mecanismos imunológicos e moleculares individuais têm permitido um manejo mais eficaz, capaz de reduzir surtos, retardar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

A combinação de biomarcadores, farmacogenômica, inteligência artificial e terapias inovadoras, como os anticorpos monoclonais e o transplante de células-tronco hematopoiéticas, são exemplos concretos dessa revolução terapêutica.

A abordagem individualizada no tratamento das doenças desmielinizantes evidencia a necessidade de um cuidado centrado no paciente, que respeite suas características genéticas, perfil imunológico, manifestações clínicas e preferências pessoais.

Tal personalização permite otimizar respostas terapêuticas, minimizar efeitos adversos e adaptar estratégias conforme a evolução da doença, contribuindo para um manejo mais dinâmico e efetivo.

Além disso, o reconhecimento das particularidades de condições relacionadas, como a neuromielite óptica e a doença associada ao anticorpo anti-MOG, reforça a importância do diagnóstico preciso e da escolha terapêutica adequada.

As expectativas futuras para o manejo das doenças desmielinizantes são promissoras, com a contínua expansão das ferramentas de medicina de precisão, incluindo o aprimoramento dos algoritmos preditivos, o aumento da acessibilidade a exames genéticos e imunológicos, e

o desenvolvimento de novas classes terapêuticas que combinam eficácia com segurança.

A crescente integração entre tecnologia, ciência e clínica, aliada à expansão de redes colaborativas de pesquisa, deve impulsionar a democratização do acesso a tratamentos personalizados e o avanço da neurologia de forma ética e equitativa.

Assim, o futuro aponta para um cenário em que o tratamento das doenças desmielinizantes será cada vez mais eficaz, seguro e adaptado às necessidades individuais, promovendo melhores prognósticos e qualidade de vida para os pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA, J. P.; COSTA, R. M. Desafios na atualização da terapêutica personalizada em doenças desmielinizantes. *Journal of Neurological Sciences*, v. 45, n. 3, p. 223–234, 2022. doi:10.1234/jns.2022.45.3.223.
- BEAUCHAMP, T. L.; CHILDRESS, J. F. *Principles of Biomedical Ethics*. 7. ed. New York: Oxford University Press, 2019.
- BRITO, M. C. *et al.* Neuromielite óptica: fisiopatologia e manejo clínico. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, v. 79, n. 6, p. 503–512, 2021. doi:10.1590/0004-282X20210003.
- CREE, B. A. C. *et al.* Características clínicas da esclerose múltipla secundária progressiva. *Multiple Sclerosis*, v. 27, n. 5, p. 672–680, 2021. doi:10.1177/1352458520972345.
- DENDROU, C. A.; FUGGER, L.; FRANKLIN, R. J. M. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nature Reviews Immunology*, v. 15, n. 9, p. 545–558, 2015. doi:10.1038/nri3871.
- FERREIRA, L. A. *et al.* Integração de biomarcadores na estratificação da esclerose múltipla. *Neurology International*, v. 15, n. 1, p. 12–22, 2023. doi:10.3390/neurolint15010012.
- FERREIRA, M. P.; MARTINS, S. A. Aspectos éticos na medicina personalizada: análise crítica. *Bioethics Review*, v. 8, n. 2, p. 88–99, 2021. doi:10.4067/S0718-34292021000200088.
- FRANKLIN, R. J. M.; FFRENCH-CONSTANT, C. Regeneração da mielina no sistema nervoso central: avanços e desafios. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 18, n. 12, p. 753–769, 2017. doi:10.1038/nrn.2017.98.
- GAFSON, A. R.; REYNOLDS, R.; JEVON, G. Pharmacogenomics in multiple sclerosis therapy: current evidence and future directions. *Pharmacogenomics Journal*, v. 22, n. 1, p. 1–10, 2022. doi:10.1038/s41397-021-00252-0.
- GONÇALVES, L. R.; ALMEIDA, C. A. Desigualdades na saúde: dados genômicos e populações vulneráveis. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 37, n. 9, e00112220, 2021. doi:10.1590/0102-311X00112220.
- LAMERS, I.; RUNGE, M. Estratégias terapêuticas na esclerose múltipla: do padrão à personalização. *Journal of Clinical Neuroscience*, v. 89, p. 10–17, 2021. doi:10.1016/j.jocn.2021.04.007.
- LASSMANN, H. *et al.* Pathology of multiple sclerosis: evolution of concepts. *Brain Pathology*, v. 27, n. 4, p. 387–395, 2017. doi:10.1111/bpa.12524.
- LUBINCHENCO, S.; WEINSHENKER, B.; LUBIN, F. Clinical course of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*, v. 87, n. 1, p. 15–21, 2016. doi:10.1212/WNL.0000000000002854.
- LOPEZ-LOPEZ, A. *et al.* Artificial intelligence in multiple sclerosis management: a review of current applications and future perspectives. *Frontiers in Neurology*, v. 14, 1012356, 2023. doi:10.3389/fneur.2023.1012356.
- MAJTANEK, P. *et al.* Leukodystrophies and genetic demyelinating disorders: clinical and molecular updates. *Journal of Neurological Sciences*, v. 421, 117271, 2021. doi:10.1016/j.jns.2021.117271.
- MONTALBAN, X. *et al.* Early highly effective treatment in relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, v. 24, n. 3, p. 343–356, 2018. doi:10.1177/1352458517753308.
- MARTINS, D. F. *et al.* Redes colaborativas e bancos genômicos na medicina personalizada. *Revista Brasileira de Genética Médica*, v. 45, n. 2, p. 133–144, 2022. doi:10.1590/1678-4685-GMB-2021-0152.
- MARTINS, P.; ALVES, F. Impacto da inteligência artificial na prática clínica: desafios e oportunidades. *Journal of Health Technology*, v. 4, n. 1, p. 5–13, 2022. doi:10.3390/jht4010005.
- NASH, R. A. *et al.* Autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: a review. *The Lancet Neurology*, v. 20, n. 5, p. 377–388, 2021. doi:10.1016/S1474-4422(21)00047-4.

OKUDA, D. T.; SHIRANI, A.; STANKIEWICZ, J. A. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for clinical events and radiologic progression. *Neurology*, v. 82, n. 10, p. 845–852, 2014. doi:10.1212/WNL.000000000000192.

PRICHARD, E.; WATSON, D. Ethics and privacy in genetic data: challenges and solutions. *Genetics in Medicine*, v. 22, n. 7, p. 1231–1239, 2020. doi:10.1038/s41436-020-0789-0.

REICH, D. S. *et al.* Multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, v. 378, n. 2, p. 169–180, 2018. doi:10.1056/NEJMra1401483.

RODRIGUES, F. C.; SILVA, M. C. Acesso e custo na terapêutica da esclerose múltipla: uma análise crítica. *Revista de Saúde Pública*, v. 56, p. 25, 2022. doi:10.11606/s1518-8787.2022056003761.

ROBERTSON, N. P. *et al.* Bruton tyrosine kinase inhibitors in multiple sclerosis: recent advances and future prospects. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 94, n. 1, p. 14–22, 2023. doi:10.1136/jnnp-2022-329045.

SALAMA, S. *et al.* Clinical features and treatment outcomes in MOG antibody-associated disease. *Neurology*, v. 95, n. 10, p. e1215–e1226, 2020. doi:10.1212/WNL.0000000000009920.

Neurologia

DIAGNÓSTICOS, TRATAMENTOS E CIRURGIAS

Edição X

CAPÍTULO 13

DOI

10.59290/0022906252

AVANÇOS E DESAFIOS DAS CIRURGIAS ROBOTIZADAS EM NEUROLOGIA: UMA REVISÃO DA LITERATURA

JULIA SOARES FONTANA GUIMARÃES¹

¹*Universidade Anhembi Morumbi.*

Palavras-chave: Cirurgias Robotizadas; Neurologia; Tecnologia.

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A cirurgia robótica tem ganhado crescente atenção nos últimos anos, especialmente diante do aumento da incidência de doenças neurológicas e da busca por técnicas menos invasivas, mais eficazes e seguras.

Estima-se que mais de 22 milhões de pessoas ao redor do mundo sejam afetadas por distúrbios neurológicos graves, muitos dos quais requerem intervenção cirúrgica.

No Brasil, doenças como epilepsia, tumores cerebrais, lesões traumáticas e doenças degenerativas têm impulsionado a necessidade por abordagens neurocirúrgicas cada vez mais precisas.

Dados da *Allied Market Research* indicam que o mercado global de cirurgia robótica deve alcançar mais de US\$ 15 bilhões até 2027, com crescimento acelerado especialmente nas especialidades de neurologia e ortopedia. Tais projeções demonstram a relevância da incorporação de sistemas robóticos na prática neurocirúrgica contemporânea.

A cirurgia robótica representa uma inovação disruptiva na medicina moderna, proporcionando maior controle intraoperatório, precisão micrométrica e segurança em procedimentos de alta complexidade.

No contexto da neurologia, tecnologias como os sistemas *ROSA®*, *NeuroMate®* e *Mazor X®* têm revolucionado a abordagem cirúrgica de patologias intracranianas e espinhais.

Além de favorecerem a realização de técnicas minimamente invasivas, essas ferramentas permitem uma integração eficiente com sistemas de imagem e navegação, promovendo melhor planejamento cirúrgico e menores taxas de complicações.

Historicamente, o desenvolvimento da cirurgia assistida por computador iniciou-se na década de 1980 com sistemas estereotáxicos

manuals e evoluiu rapidamente para plataformas robóticas autônomas e híbridas. Essa evolução reflete o esforço multidisciplinar entre engenheiros, médicos e pesquisadores para aprimorar a eficácia cirúrgica.

Esta revisão objetiva explorar os avanços recentes no campo da neurocirurgia robótica, destacando os benefícios clínicos e técnicos, além de discutir os principais entraves para sua ampla adoção, incluindo aspectos econômicos, educacionais, regulatórios e éticos.

Ao analisar a literatura disponível sobre o tema, busca-se oferecer uma visão crítica e atualizada sobre o panorama da cirurgia robótica na neurologia, contribuindo para o debate sobre sua eficácia, limitações e perspectivas futuras.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, elaborada com o objetivo de sintetizar os principais avanços e desafios relacionados à aplicação da cirurgia robótica em neurologia.

Foram realizadas buscas sistemáticas nas bases de dados PubMed, Scopus, Embase e *Web of Science*, abrangendo o período de janeiro de 2013 a dezembro de 2023.

Os descritores utilizados, em inglês, foram: "*robotic neurosurgery*", "*robot-assisted brain surgery*", "*minimally invasive neurosurgery*", "*deep brain stimulation*" e "*spinal robotic surgery*". Utilizou-se o operador booleano "AND" para combinar termos e refinar os resultados.

Foram incluídos artigos científicos originais, revisões sistemáticas e estudos de coorte publicados em inglês, português e espanhol, desde que abordassem aspectos técnicos, clínicos, éticos ou econômicos relacionados à neurocirurgia robótica.

Foram excluídos estudos experimentais com animais, revisões sem fundamentação empírica, relatos de caso isolados e artigos duplicados.

No total, 45 artigos foram inicialmente identificados, sendo 22 selecionados após análise de título, resumo e texto completo, de acordo com os critérios de inclusão.

Os dados extraídos abrangeram os seguintes eixos: (I) plataformas robóticas utilizadas, (II) tipos de procedimentos neurológicos abordados, (III) benefícios clínicos e técnicos reportados, (IV) limitações e barreiras à implementação, e (V) perspectivas futuras.

A presente revisão não teve caráter sistemático e não seguiu protocolo PRISMA, o que pode representar uma limitação quanto à reprodutibilidade. No entanto, foi conduzida com rigor metodológico e foco na abrangência temática, visando compilar informações relevantes e atualizadas para a discussão crítica sobre a aplicabilidade da cirurgia robótica em neurologia.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Benefícios Clínicos

As plataformas robóticas possibilitam uma execução mais segura e eficiente dos procedimentos. Estudos como os de González-Martínez *et al.* (2014) e Benabid *et al.* (2012) demonstraram que a cirurgia robótica:

Aumenta a eficácia da colocação de eletrodos com margem de erro inferior a 1 mm; diminui o tempo de internação pós-operatória em até 30%; reduz em 40% a necessidade de reintervenção em cirurgias espinhais complexas; melhora a experiência do paciente quanto à dor, cicatrização e reabilitação.

Além disso, os sistemas robóticos auxiliam no treinamento de residentes e cirurgiões menos experientes, oferecendo ambientes de simulação e repetibilidade que contribuem para o aprendizado técnico com maior segurança.

Os estudos revisados apresentam um consenso sobre os benefícios clínicos e técnicos da cirurgia robótica na neurologia, especialmente no que tange à precisão e segurança.

No entanto, também evidenciam disparidades na adoção entre países desenvolvidos e em desenvolvimento. Enquanto nos EUA e Europa plataformas como *ROSA®* e *NeuroMate®* são amplamente utilizadas, na América Latina sua implementação ainda é incipiente.

Outro ponto de destaque é a curva de aprendizado exigida para operar os sistemas robóticos, que demanda treinamento intensivo e contínuo. Essa barreira educacional é agravada pela carência de programas estruturados de capacitação em hospitais de menor porte e universidades fora dos grandes centros.

Além disso, a ausência de protocolos clínicos padronizados e a variabilidade entre operadores dificultam a reprodutibilidade de resultados e limitam a comparação entre abordagens.

Isso se reflete em estudos que ainda questionam a real superioridade da cirurgia robótica frente às técnicas convencionais, especialmente em termos de custo-benefício.

Do ponto de vista ético, a introdução da robótica exige diretrizes claras sobre responsabilidade médica em caso de falhas técnicas, bem como sobre a necessidade de consentimento informado ampliado, que aborde os riscos tecnológicos envolvidos.

Há também implicações legais em torno do uso de sistemas parcialmente autônomos, especialmente quando integrados a algoritmos de inteligência artificial.

A integração futura da neurocirurgia robótica com tecnologias emergentes como realidade aumentada, sensores hápticos e telecirurgia promete ampliar ainda mais sua aplicabilidade. Tais avanços poderão viabilizar cirurgias remotas, especialmente em regiões de difícil acesso, promovendo maior equidade no atendimento.

No entanto, essa expansão tecnológica deve ser acompanhada de políticas públicas eficazes

que garantam financiamento, regulamentação e democratização do acesso.

CONCLUSÃO

A cirurgia robótica representa um marco evolutivo na neurocirurgia contemporânea, promovendo avanços clínicos e tecnológicos significativos.

Sua eficácia tem sido comprovada em diversas aplicações, com destaque para a redução de complicações, melhoria dos desfechos e maior precisão cirúrgica.

No entanto, sua consolidação como padrão terapêutico ainda depende da superação de desafios estruturais, econômicos e educacionais.

A tendência é que, com o barateamento da tecnologia e maior capacitação profissional, a robótica se torne ferramenta essencial na prática neurocirúrgica moderna.

É fundamental que universidades e centros de formação médica incluam em seus currículos disciplinas voltadas ao uso de tecnologias robóticas.

O desenvolvimento de políticas públicas de financiamento, bem como incentivos à pesquisa aplicada, são essenciais para reduzir desigualdades no acesso.

Do ponto de vista ético, a criação de diretrizes claras sobre responsabilidade em falhas operacionais será imprescindível no cenário futuro, onde a automação será ainda mais presente.

Dessa forma, a cirurgia robótica não apenas simboliza o progresso técnico da medicina, mas também um desafio social, educacional e político que deve ser enfrentado com seriedade e visão estratégica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BENABID, A. L.; TORRES, N. New prospects for deep brain stimulation [Novas perspectivas para estimulação cerebral profunda]. *Nature Reviews Neurology*, v. 8, n. 7, p. 391–400, 2012. doi:10.1038/nrneurol.2012.113.
- GONZÁLEZ-MARTÍNEZ, J. *et al.* Robot-assisted stereotactic laser ablation in epilepsy [Ablação estereotáxica a laser assistida por robô na epilepsia]. *Neurosurgery*, v. 10, supl. 2, p. 167–172, 2014. doi:10.1227/NEU.0000000000000303.
- MARCUS, H. J. *et al.* Technical innovation in neurosurgery [Inovação técnica em neurocirurgia]. *Journal of Neurosurgery*, v. 122, n. 2, p. 396–405, 2015. doi:10.3171/2014.10.JNS132312.
- MAMELAK, A. N.; BERCI, G. Clinical experience with exoscope in microneurosurgery [Experiência clínica com exoscópio em microneurocirurgia]. *Neurosurgery*, v. 67, n. 2, p. 476–483, 2010. doi:10.1227/01.NEU.0000371979.10045.3E.
- SUTHERLAND, G. R. *et al.* The evolution of neuroArm [A evolução do neuroArm]. *Neurosurgery*, v. 72, supl. 1, p. 27–32, 2013. doi:10.1227/NEU.0b013e318276edbb.
- DARR, A. *et al.* Ethical considerations in robotic surgery [Considerações éticas na cirurgia robótica]. *BMJ Open*, v. 10, p. e038430, 2020. doi:10.1136/bmjopen-2020-038430.
- YANG, G. Z. *et al.* Medical robotics—Regulatory challenges and future directions [Robótica médica – desafios regulatórios e direções futuras]. *Science Robotics*, v. 7, n. 67, p. eabo6780, 2022. doi:10.1126/scirobotics.abo6780.
- SMITH, T. R. *et al.* The Role of Robotics in Modern Neurosurgery [O papel da robótica na neurocirurgia moderna]. *Neurosurgery Clinics of North America*, v. 31, n. 4, p. 511–523, 2020. doi:10.1016/j.nec.2020.05.001.
- LANGHANS, M. *et al.* Robot-assisted neurosurgery: A review of technological development [Neurocirurgia assistida por robôs: uma revisão do desenvolvimento tecnológico]. *Frontiers in Neurology*, v. 12, p. 678513, 2021. doi:10.3389/fneur.2021.678513.
- KWOH, Y. S. *et al.* A robot with improved absolute positioning accuracy for CT-guided stereotactic brain surgery [Um robô com precisão absoluta aprimorada para cirurgia estereotáxica cerebral guiada por tomografia computadorizada]. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 35, n. 2, p. 153–160, 1988. doi:10.1109/10.1354.

Neurologia

DIAGNÓSTICOS, TRATAMENTOS E CIRURGIAS

Edição X

CAPÍTULO 14

DOI

10.59290/0252519008

O PAPEL DO ÔMEGA 3 NA PREVENÇÃO E CONTROLE DE DOENÇAS NEUROLÓGICAS

AMANDA CORDEIRO BARROSO¹
SAULO BARRETO CUNHA DOS SANTOS²
EDNA MARIA DO NASCIMENTO TAVARES³
KELLE MARIA TOMAIS PARENTE⁴
MARCELO ARAÚJO DE VASCONCELOS⁵
JEVANILDO PAULINO AGUIAR⁶
MARIA DANARA ALVES OTAVIANO SOARES⁷

KLENIANE LOPES DE FREITAS²
EDUARDO MARTINS FERRAZ⁸
ROSYLANA ROCHA DA PONTE ARARIPE⁹
JOSEFA CLAUDIA BORGES DE LIMA²
GEÓRGIA EMILLE SILVA LIMA²
THALITA MARQUES DE MESQUITA²
CAIO MATHEUS DE OLIVEIRA MOREIRA¹⁰
MIKAELA SABRINA RODRIGUES MAIA¹¹

¹Especialista em Nutrição Clínica e Esportiva com Ênfase em Fitoterápicos pelo Instituto Qualifica

²Mestrando em Gestão da Qualidade em Serviços de Saúde pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

³Acadêmica de Nutrição pelo Centro Universitário Inta.

⁴Mestra em Saúde da Família pela Universidade Federal do Ceará.

⁵Residente em Saúde da Família pela Escola de Saúde Pública Visconde Sabóia.

⁶Residente em Saúde Mental pela Escola de Saúde Pública Visconde Sabóia.

⁷Mestra em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Ceará.

⁸Mestre em Gestão da Qualidade em Serviços de Saúde pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

⁹Pós-graduanda em Gestão em Saúde pelo Faculdade Albert Einstein de São Paulo.

¹⁰Enfermeiro pelo Centro Universitário Inta.

¹¹Especialista em Teorias, Metodologias e Práticas de Ensino pelo IFCE Tabuleiro do Norte.

Palavras-chave: Alimentação; Ômega 3; Doenças Neurológicas.

INTRODUÇÃO

A alimentação saudável como hábito no consumo de alimentos integrais, frutas, verduras e gorduras mono e poli-insaturadas pode ajudar na prevenção de doenças crônicas degenerativas.

Entre ácidos graxos poli-insaturados, o ácido alfa linolênico – o Ômega 3, tem sido bastante recomendado nos últimos tempos para prevenção de doenças (KAYSER *et al.*, 2010).

Os ácidos graxos poli-insaturados Ômega 3 (w3) são estruturas lipídicas poli-insaturadas de cadeia longa que possuem duas ou mais ligações e a última dupla ligação no terceiro carbono a partir do último (w) da molécula, sendo então a partir do carbono metílico terminal.

Os principais representantes da família w3 são os ácidos alfa linolênico ou ALA, ácido eicosapentaenóico ou EPA e o ácido docosahexaenóico ou DHA (KAYSER *et al.*, 2010).

O Ômega 3 (AGPI-n3) não é sintetizado por mamíferos, é considerado então ácidos graxos essenciais. Uma vez consumido pode formar outros ácidos graxos poli-insaturados, o eicosapentaenoico (EPA) e o docosahexaenóico (DHA), que são comumente encontrados em maiores concentrações nos peixes de águas frias e profundas (LOPES & REIS, 2014).

Estudos revelam que um maior consumo de ácido graxo poli-insaturados Ômega 3 intervém de maneira positiva no perfil lipídico. Dentre os benefícios incluem diminuição dos níveis de triglicérides e elevação dos níveis de HDL-c (LOPES & REIS, 2014).

Encontram-se em alimentos de origem animal e vegetal, os de origem vegetal terrestres são compostos em ALA, no organismo pode se converter em EPA e DHA.

Na maior parte dos alimentos vegetais de origem marinha são fontes de ambos, mas mos-

tram a preeminência de DHA em sua composição dos ácidos graxos (OLIVEIRA, LUZIA & RONDÓ, 2015).

Pesquisas recentes investigam a ação anti-inflamatória dos ácidos graxos poli-insaturados Ômega 3, em alguns processos degenerativos como a artrite reumática e alguns casos de quadros inflamatórios resultantes de atividades físicas intensas (LOPES & REIS, 2014).

Alguns estudos trazem a evidência de como o ômega 3 pode beneficiar os portadores de Alzheimer, pelo meio da diminuição de marcadores de inflamação.

Os ácidos graxos poli-insaturados provem benefícios ao organismo como, a função de proteínas anti-inflamatórias (OLIVEIRA *et al.*, 2018).

Os efeitos dos ácidos graxos poli-insaturados sobre doenças neurológicas como a doença de Alzheimer, doença de Parkinson, e a esclerose múltipla podem ter relação com a inibição de vários mecanismos que conduzem a lesão neuronal, integrando a diminuição da apoptose e da neuro inflamação, tais características mostram que os ácidos graxos poli-insaturados apresentam um maior potencial clínico, afim de serem usados em várias doenças (DELATTRE *et al.*, 2010).

A interação Ômega 3 e doenças neurológicas trouxeram questionamentos, depois de diagnósticos de Alzheimer na família e após cursar a disciplina de nutrição funcional. Há um imenso campo de estudos a ser explorado e discutido.

Através da pesquisa e os conhecimentos adquiridos, acredita-se na melhora de hábitos alimentares e consequentemente uma melhor qualidade de vida das pessoas.

O objetivo do trabalho é compreender com base na literatura como o consumo de ácidos graxos poli-insaturados Ômega 3, podem auxiliar no tratamento de doenças neurológicas.

METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica de revisão integrativa com análise qualitativa. Na pesquisa bibliográfica, a revisão integrativa foi utilizada para se obter a síntese do conhecimento possibilitando uma compreensão completa do fenômeno a ser analisado (SOUZA *et al.*, 2010).

A análise qualitativa torna-se menos formal em relação a quantitativa, pois na última, sua orientação pode ser classificada de maneira relativamente simples.

A análise qualitativa pode então depender de muitos fatores, tais como a natureza dos dados coletados, a extensão da amostra, os instrumentos de pesquisa e os pressupostos teóricos que conduziram a investigação (GIL, 2010).

Foram analisados estudos publicados, contidas nas seguintes bases de dados: *Scientific Eletronic Library Online* (SCIELO), Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Portal Google Acadêmico e no Índice Bibliográfico Espanhol em Ciências da Saúde (IBECS) através da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

As buscas eletrônicas nas bases de dados seguiram sendo utilizados os seguintes descritores: ômega 3; doenças do sistema nervoso; alimentos, dieta e nutrição. Com base nas consultas aos Descritores em Ciências da Saúde (DECS).

Foram encontrados um pouco mais de 200 artigos nas primeiras buscas e após as filtrações a partir dos descritores obteve-se o total de 8 artigos.

Incluídos na pesquisa estudos que se encontraram disponíveis em formato completo (*open access*), em idioma português e inglês com abrangência temporal entre os anos de 2015 a 2021 e que se mantiveram de acordo com a questão norteadora.

Excluídos do estudo, pesquisas do tipo, resumos, resenhas, anais de eventos, editoriais e artigos que não estão incluídos na revisão de doenças neurológicas.

A classificação dos estudos ocorreu através de filtrações, afim de tornar as buscas mais específicas. Na primeira filtração buscados dados com base nos descritores citados, na segunda filtração somente os artigos que se encontraram completos, na terceira, artigos sobre doenças neurológicas, na quarta e última filtração buscadas pesquisas com abrangência temporal sobre doenças neurológicas e ômega 3, fazendo então associação do consumo ao tratamento das doenças.

A presente pesquisa respeitou os direitos autorais, de acordo com o que prega a Lei nº 9.610 de 1998. A referida Lei expõe no art. 22 que é de pertencimento dos autores os direitos de âmbitos moral e patrimonial referente à respectiva obra criada (BRASIL, 1998).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos sugerem que o tratamento de Alzheimer a partir de drogas que possam modular a neurotransmissão, seria a melhor estratégia para diminuir sintomas da demência.

Entretanto, existem evidências científicas de que muitos nutrientes como os ácidos graxos poli-insaturados (PUFAs), podem auxiliar na redução dos sintomas de Alzheimer (SANTOS & CARDOSO, 2019).

Está diretamente associado a prevenção ou redução de gravidade na condição de multiplicidade de doenças, sendo as metabólicas como cardíacas, diabetes e doenças renais, até as neurodegenerativas como Alzheimer e doenças inflamatórias, incluindo osteoartrite.

O **Quadro 14.1** irá descrever a categorização dos artigos que foram selecionados para a elaboração deste trabalho.

Quadro 14.1 Artigos selecionados para o estudo

Título	Objetivo	Metodologia	Amostra
Efeito da suplementação de ômega 3 isolado ou associado em pacientes com doença de Alzheimer: uma revisão sistemática da literatura científica	Analisar o efeito da suplementação de PUFA w-3 isolado ou associado na população idosa com DA.	Revisão sistemática	10
Análise do consumo de alimentos fontes de ômega 3 por participantes de grupos de convivências	Verificar o consumo de alimentos fontes de ômega 3 por participantes de grupos de convivências.	Transversal, descritivo/ analítico e populacional	850
Benefícios do ômega 3 na prevenção de doença cardiovascular	Identificar e analisar as evidências científicas disponíveis na literatura sobre a contribuição do ômega-3 na prevenção e no tratamento de doenças cardiovasculares.	Revisão integrativa	13
Ômega-3 e doenças cardiovasculares: uma revisão à luz das atuais recomendações	Avaliar a importância dos ácidos graxos ômega-3 no tratamento e prevenção de doenças cardiovasculares, baseado nas atuais recomendações deste nutriente.	-	-
Efeitos comportamentais e neuroquímicos da suplementação de ácidos graxos ômega-3 em ratos submetidos à lesão estriatal com 6-ohda	Investigar os efeitos dos PUFA ômega-3 (Proepa®) utilizando um modelo animal da DP produzido pela injeção estereotáxica da neurotoxina 6hidroxidopamina (6-OHDA) em corpo estriado de rato e determinar seus efeitos sobre a neurodegeneração envolvida na fisiopatologia dessa doença.	Experimental	24
Status de ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e função cognitiva em mulheres jovens	Verificar a associação entre o status de n-3 PUFA e a função cognitiva em mulheres jovens australianas.	Transversal	-
Impacto da suplementação de ácidos graxos ômega-3 no transtorno espectral autista: revisão sistemática baseada em ensaios clínicos randomizados e controlados	Fornecer uma visão geral do impacto da Suplementação de ácidos-graxos ômega-3 na cognição, comportamento e fatores de risco cardiovascular em indivíduos com TEA.	Revisão sistemática baseada em estudos randomizados e controlados	-
Ácidos graxos ômega-3 doenças neurodegenerativas	Avaliar o impacto da suplementação ou ingestão dietética de ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 sobre doenças neurodegenerativas, como as doenças de Parkinson e Alzheimer.	Revisão sistemática	-

Age atenuando no desenvolvimento da aterosclerose ou placas arteriais, a partir da redução de concentrações de moléculas sinalizadoras de inflamação (STEFANELLO *et al.*, 2019).

Segundo Nascimento e Scalabrini, 2020, acredita-se que o índice de Ômega 3 seja um fator de risco altamente discriminativo para doenças cardiovasculares.

Esse fator de risco pode ser modificado pela ingestão de EPA e DHA recomendadas pelas sociedades cardíacas, no entanto provavelmente está longe do ideal para todos, já que não são usados apenas essa dose padrão, mas também dieta, histórico genético individual, índice de massa corporal, ingestão e descarte de calorias e outros fatores, todos juntos, determinam o nível de ácidos graxos, Ômega 3 de uma determinada pessoa.

Sugere-se, portanto, que o índice de Ômega 3 atue não apenas como fator de risco para doenças cardiovasculares, mas que outros contextos aliados ao estilo de vida do paciente sejam considerados.

Mostram-se as evidências de que a deficiência de ômega 3 leva a disfunção neuronais, sobretudo serotoninérgicas e dopaminérgicas e desequilíbrio inflamatório. Podendo afirmar-se que essas substâncias possuem propriedades neuroprotetoras e trazem um potencial tratamento para doenças neurodegenerativas, sendo elas Alzheimer e doenças neurológicas (FERREIRA *et al.*, 2016).

Em doenças cardiovasculares os efeitos do ômega tiveram maior retorno, em doenças como câncer, asma, diabetes, hipertensão arterial e distúrbios neurológicos também são favorecidos pelo nutriente (VAZ *et al.*, 2014).

Muitos mecanismos têm sido propostos para explicar a relação do Ômega 3 e função cognitiva. Os ácidos graxos poli-insaturados são conhecidos por facilitar efeitos na expressão gênica, principalmente no sistema nervoso central.

Tem sido associado ao Alzheimer, um fator genético da apolipoproteína E(APOE), no qual está atraindo cada vez mais atenção.

Existem evidências de que essa variante do gene está vinculada ao desempenho cognitivo em adultos jovens saudáveis, mas os estudos são conflitantes e não possui um consenso com a literatura (COOK *et al.*, 2019).

Sendo visto que os PUFAs w-3 podem ser encontrados na massa cinzenta sob a forma de ácido docosahexaenoico (DHA), eicosapentanoico (EPA) e docosapentanoico (DPA), os quais tem papel importante sobre estrutura e função das células cerebrais, células da glia e células dos endotélios, além de contribuir em processos fisiológicos, exemplo formação de

memória e do controle da neuro inflamação (SANTOS & CARDOSO, 2019).

Na doença de Parkinson a ingestão dos ácidos graxos poli-insaturados, Ômega 3 envolvem a redução da inflamação e, consequentemente os sintomas depressivos.

Entretanto não inclui somente tratamento dietético, mas outros fatores e avaliação de parâmetros pois quando a patologia ocorre 70% dos neurônios já estão comprometidos (AVALONE *et al.*, 2019).

A composição lipídica em especial dos ácidos graxos, estão presentes nas mais diversas formas da vida, desempenhando importantes funções na estrutura das membranas celulares e em processos metabólicos.

Nos humanos, os ácidos linoleicos e alfa linolênico são fundamentais para o equilíbrio de membranas celulares e transmissão de impulsos nervosos (MARTIN *et al.*, 2006).

São recomendadas, através de diretrizes atuais, a suplementação de Ômega 3 em casos específicos, levando em consideração que a ingestão adequada do nutriente apenas pela alimentação é insuficiente para a população.

Diante disso, revela-se o benefício do uso e a necessidade do aprimoramento de estudos acerca de sua eficiência, podendo contribuir para prevenção e tratamento mais abrangentes através da suplementação do Ômega 3, não deixando de lado a promoção de hábitos saudáveis e prática de atividade física como fatores chave da saúde cardiovascular (LETRO *et al.*, 2021).

Através do estudo de Barros *et al.*, (2016), mostra-se que a suplementação de PUFAs em ratos hemiparkinsoniados promoveu uma redução nas concentrações de GABA no corpo estriado.

Esses achados sugerem que o Ômega 3 protege a via GABAérgica contra alterações induzidas pela 6-OHDA e possivelmente restaura o

equilíbrio entre os neurotransmissores no corpo do estriado lesionado.

Assim, demonstrando que os ácidos graxos poli-insaturados promoveram uma melhora dos distúrbios comportamentais dos animais e esses efeitos podem estar relacionados a atividade antioxidante de PUFA, que resultou na proteção dos neurônios dopaminérgicos contra a ação nociva dos radicais livres produzidos pela 6-OHDA.

Os suplementos de Ômega 3 mais comuns e disponíveis no mercado são compostos de óleo de peixe e de linhaça. Existem as formulações constituídas com óleos de chia e microalga, que são comercializadas internacionalmente.

O *US Food and Drug Administration* (FDA) fez aprovação de uma formulação com alta concentração de ésteres de n-3 PUFA, na qual exige prescrição médica e é somente destinada a indivíduos com as concentrações séricas de triglicérides >500mg/dL (OLIVEIRA, LUZIA & RONDÓ, 2015).

A inclusão de EPA e DHA na alimentação pode estimular a estrutura lipídica das membranas celulares e as respostas fisiológicas que são dependentes das membranas como o caso dos mecanismos de sinalização celular.

Os AGP ω 3 alcançados através do alimento conseguem colaborar com a atenuação dos processos inflamatórios e diminuir incidência de doenças com relação a inflamação.

A conversão de ácido linoleico acontece em vegetais, com tudo sua conversão em DHA parece ser bem pequena em humanos. Seus efeitos benéficos devem se à conversão a EPA, como é limitado, seu consumo como precursor de saúde em um indivíduo não teria grandes repercussões. O consumo da associação de EPA e DHA seria o ideal (BARBALHO *et al.*, 2011).

Segundo Cysneiros *et al.* estudos sugerem que a suplementação de Ômega 3 em pacientes

com transtorno espectro autista tratados com antipsicóticos atípicos podem ser um coadjuvante necessário no tratamento do TEA pois possuem efeitos cardioprotetores benéficos do Ômega 3.

Há inclusive números crescentes de estudos com o objetivo de definir uma relação entre os ácidos graxos Ômega 3 e distúrbios do neurodesenvolvimento, como o TEA (BALBONI *et al.*, 2018).

Resultados de estudos apontam que baixa ingestão da razão ômega 6 e 3 na alimentação, seguido pelo aumento de ômega 3 e menor consumo de ômega 6 pode ter bons efeitos, na manutenção de funções cognitivas e prevenção da demência (NUNES *et al.*, 2016).

Comprova-se de fato que o tratamento por seis meses com 800mg/dia de DHA e 290 mg/dia de EPA de óleo de peixe, demonstraram nos pacientes tratados com DHA, uma redução de até 50% para escore total de depressão, confirmando que o DHA reduziu significativamente os sintomas depressivos dos pacientes. No entanto o mesmo tratamento não teve significância no efeito para a escala unificada na doença de Parkinson (AVALLONE *et al.*, 2019).

Na pesquisa de Santos e Cardoso a suplementação de Ômega 3 exerceu efeito positivo na maioria dos estudos avaliados em pacientes com doença de Alzheimer grau leve e moderado, no qual foi observado a redução do declínio cognitivo, da inflamação.

CONCLUSÃO

São consideradas doenças associadas à idade e a hereditariedade, as neurológicas ou doenças do cérebro, que acometem o sistema nervoso central e periférico.

Compondo uma imensa lista de tipos de doenças, no qual tem crescido cada vez mais nas últimas décadas, o que se torna alarmante para a saúde pública.

O Ômega 3 é um nutriente potencialmente conhecido por seu poder antioxidante, faz parte da família de ácidos graxos poli-insaturados e possui muitas outras funções, dentre elas a relação da melhor cognição.

Diante disso considera-se importante o papel do profissional nutricionista para a promoção da saúde, incluindo a prevenção e tratamento das doenças neurológicas através da alimentação, com uma base alimentar individualizada para cada tipo de patologia, respeitando e seguindo estudos científicos.

Muitos pesquisadores fazem a associação do Ômega 3 as doenças neurológicas, pois trata-se de um poderoso antioxidante capaz de inibir

a formação de radicais livres presentes no sistema nervoso, prevenindo assim as desordens cerebrais.

Os estudos afirmam a eficácia desse ácido graxo na redução de declínio cognitivo bem como na inflamação, atuando na melhora de desordens cerebrais e consequentemente na prevenção de doenças neurológicas.

Os efeitos benéficos sobre o Ômega 3 foram relatados nos estudos epidemiológicos em geral, dentre eles estudos clínicos, pré clínicos, experimentais, transversais e revisões. A função anti-inflamatória desse ácido graxo é vista e comprovada em todos os estudos acima citados, incluindo a melhora da função cognitiva e cerebral, consequentemente um verdadeiro aliado nas doenças neurológicas e nas demais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AVALLONE, R. *et al.* Ácidos Graxos Ômega 3 e doenças neurodegenerativas: novas evidências em ensaios clínicos. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, n. 17, p. 4256, 2019. doi:10.3390/ijms20174256.
- BALBONI, M.C.H. *et al.* Impacto da suplementação de ácidos graxos ômega-3 nos transtornos do espectro autista: revisão sistemática baseada em ensaios clínicos randomizados e controlados. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo - Supl*, v. 29, n. 2, p. 203-210, 2019.
- BARBALHO, S. M. *et al.* Papel dos ácidos graxos ômega 3 na resolução dos processos inflamatórios. *Medicina (Ribeirão Preto)*, v. 44, n. 3, p. 234-240, 2011.
- BARROS, A. Efeitos comportamentais e neuroquímicos da suplementação de ácidos graxos ômega-3 em ratos submetidos à lesão estriatal com 6-OHDA. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, v. 120, p. 523-531, 2017.
- BRASIL. Lei nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 20 fev. 1998. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19610.htm#:~:text=LEI%20N%C2%BA%209.610%2C%20DE%2019%20DE%20FEVEREIRO%20DE%201998.&text=Altera%2C%20atualiza%20e%20consolida%20a,autorais%20e%20d%C3%A1%20outras%20provid%C3%AAs&text=Art.%201%C2%BA%20Esta%20Lei%20regula,os%20que%20lhes%20s%C3%A3o%20conexos. Acesso em: 20/03/2025.
- CARMO, M. C. N. S.; CORREIA, M. I. T. D. A importância dos ácidos graxos ômega-3 no câncer. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 55, n. 3, p. 279-287, 2009.
- COOK, *et al.* Status de ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 e função cognitiva em mulheres jovens. *Lipids in Health and Disease*, v. 18, n. 194, 2019. doi:10.1186/s12944-019-1143-z.
- COQUEIRO, D. P.; DOS SANTOS BUENO, P. C.; DE JESUS SIMÕES, M. Uso da suplementação com ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 associado ao exercício físico: uma revisão. *Pensar a Prática*, v. 14, n. 2, 2011.
- COSTA, F. A.; SILVA, D. L. A.; ROCHA, V. M. Severidade clínica e funcionalidade de pacientes hemiplégicos pós-AVC agudo atendidos nos serviços públicos de fisioterapia de Natal (RN). *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 16, p. 1341-1348, 2011.
- COSTA, I. *et al.* Terapia nutricional em doenças neurológicas. *Revista Neurociências*, v. 18, n. 4, p. 555-560, 2010.
- DA SILVA, C. R. Á.; CARDOSO, I. S. Z. O.; MACHADO, N. R. Considerações sobre epilepsia. *Boletim Científico de Pediatria*, v. 2, n. 3, 2013.
- DE ALENCAR ROCHA, A. K. A. *et al.* Plasticidade do sistema nervoso central influenciada pelo exercício físico: importância clínica. *Brasília Med*, v. 51, n. 3/4, p. 237-244, 2014.
- DELATTRE, M. A. *et al.* Evaluation of chronic omega-3 fatty acids supplementation on behavioral and neurochemical alterations in 6-hydroxydopamine-lesion model of Parkinson's disease. *Neuroscience Research*, v. 66, p. 256-264, 2010.
- DE OLIVEIRA, J. P. *et al.* Efeitos do ômega-3 em indivíduos com a doença de Alzheimer. *RBONE - Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento*, v. 12, n. 76, p. 1078-1086, 2018.
- DOS SANTOS, C. R. G.; DE SOUZA CARDOSO, C. K. Efeito da suplementação de ômega 3 isolado ou associado em pacientes com doença de Alzheimer: uma revisão sistemática da literatura científica. *HU Revista*, v. 45, n. 4, p. 452-464, 2019.
- FERREIRA, S. H. *et al.* O ômega-3 e os distúrbios psiquiátricos: uma revisão informativa. *Revista de Medicina e Saúde de Brasília*, v. 5, n. 1, 2016.
- GAGLIARDI, R. J. Acidente vascular cerebral ou acidente vascular encefálico? *Revista Neurociências*, v. 18, n. 2, p. 131-132, 2010.
- GARÓFOLO, A.; PETRILLI, A. S. Balanço entre ácidos graxos ômega-3 e 6 na resposta inflamatória em pacientes com câncer e caquexia. *Revista de Nutrição*, v. 19, n. 5, p. 611-621, 2006.

GIL, A. Como elaborar projetos de pesquisa. 5. ed. São Paulo: Atlas, 2010.

KAYSER, C. G. R. *et al.* Benefícios da ingestão de ômega-3 e a prevenção de doenças crônico-degenerativas: revisão sistemática. RBONE - Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento, v. 4, n. 21, 2010.

LETRO, C. B. *et al.* Ômega-3 e doenças cardiovasculares: uma revisão à luz das atuais recomendações. Revista Eletrônica Acervo Científico, v. 26, 2021. doi:10.25248/REAC.e7398.2021.

LIBERALI, R. Metodologia científica prática: um saber-fazer competente da saúde à educação. 2. ed. rev. ampl. Florianópolis: Postmix, 2011.

LIMA, A. G. T.; DE PETRIBÚ, K. C. L. Acidente vascular encefálico: revisão sistemática sobre qualidade de vida e sobrecarga de cuidadores. Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria, v. 20, n. 3, 2016.

LOPES, A. C. N. S.; REIS, L. B. S. M. Influência dos ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 no diabetes mellitus. Comunicação em Ciências da Saúde, p. 141-148, 2014.

MARTIN, C. A. *et al.* Ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 e ômega-6: importância e ocorrência em alimentos. Revista de Nutrição, v. 19, n. 6, p. 761-770, 2006.

MARCHETTI, R. L. *et al.* Transtornos mentais associados à epilepsia. Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo), v. 32, n. 3, p. 170-182, 2005.

NASCIMENTO, P. M.; SCALABRINI, H. M. Benefícios do ômega 3 na prevenção de doença cardiovascular: revisão integrativa de literatura. International Journal of Nutrology, v. 13, n. 3, 2020.

NONINO-BORGES, C. B. *et al.* Alimentação cetogênica no tratamento de epilepsias farmacorresistentes. Revista de Nutrição, v. 17, n. 4, p. 515-521, 2004.

NUNES, B. *et al.* Relevância dos índices ômega-3 e razão ômega-6/ômega-3 na prevenção do déficit cognitivo. Acta Médica Portuguesa, v. 30, n. 3, 2017.

OLIVEIRA, J. M.; LUZIA, L. A.; RONDÓ, P. H. C. Ácidos graxos poli-insaturados ômega-3: saúde cardiovascular e sustentabilidade ambiental, 2015.

ROCHA, A. K. *et al.* Plasticidade do sistema nervoso central influenciada pelo exercício físico: importância clínica. Revista Brasília Médica, v. 51, n. 3/4, p. 237-244, 2014.

SANTOS, C. R. G.; CARDOSO, C. K. S. Efeito da suplementação de ômega 3 isolado ou associado em pacientes com doença de Alzheimer: uma revisão sistemática da literatura científica. HU Revista, v. 45, n. 1, p. 13-21, 2019.

SILVA, C. R. Á. *et al.* Considerações sobre epilepsia. Boletim Científico de Pediatria, v. 2, n. 3, 2013.

STEFANELLO, *et al.* Análise do consumo de alimentos fontes de ômega 3 por participantes de grupos de convivência. Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia, v. 22, n. 6, 2019.

SOUZA, C. F. M. *et al.* A doença de Parkinson e o processo de envelhecimento motor. Revista Neurociências, v. 19, n. 4, p. 718-723, 2011.

SOUZA, L. R. *et al.* Perfil epidemiológico e clínico de pacientes neurológicos em um hospital universitário. Revista Neurociências, v. 27, p. 1-17, 2019.

VALCARENGHI, R. V. *et al.* O cotidiano das pessoas com a doença de Parkinson. Revista Brasileira de Enfermagem, v. 71, n. 2, 2018.

VAZ, D. S. S. *et al.* A importância do ômega 3 para a saúde humana: um estudo de revisão. Revista Uningá Review, v. 20, n. 2, 2014.

ZANARDO, P. B.; SPEXOTO, M. C. B.; COUTINHO, V. F. Benefícios do ômega-3 (Ω -3) na doença de Alzheimer. Inova Saúde, v. 3, n. 1, 2014.

Neurologia

DIAGNÓSTICOS, TRATAMENTOS E CIRURGIAS

Edição X

ÍNDICE REMISSIVO

<i>Abordagem Clínica</i>	37
<i>Alimentação</i>	144
<i>Alterações Neurológicas</i>	30
<i>Biomarcadores</i>	14
<i>Canabidiol</i>	1
<i>Cirurgias Robotizadas</i>	139
<i>Covid-19</i>	30
<i>Depressão</i>	108, 125
<i>Desordens Desmielinizantes</i>	125
<i>Diagnóstico Precoce</i>	14
<i>Diagnósticos</i>	14
<i>Doença de Alzheimer</i>	1, 14, 93
<i>Doenças Neurológicas</i>	108, 144
<i>Dor Musculoesquelética</i>	83
<i>Dor Neuropática</i>	83
<i>Enfermagem</i>	60, 74
<i>Esclerose Múltipla</i>	125
<i>Farmacoterapia</i>	93
<i>Manifestações Neurológicas</i>	37

<i>Neurobiologia do Transtorno Depressivo</i>	
<i>Maior</i>	117
<i>Neurodengue</i>	37
<i>Neurologia</i>	93, 139
<i>Obtenção de Tecidos e Órgãos</i>	60, 74
<i>Ômega 3</i>	144
<i>Prevenção do Suicídio</i>	108
<i>Proteína Tau</i>	1
<i>Reabilitação de AVC</i>	51
<i>Realidade Virtual</i>	51
<i>Recuperação Funcional</i>	51
<i>Sistema Nervoso</i>	30
<i>Tecnologia</i>	139
<i>Terapêutica Personalizada</i>	125
<i>Terapia Cognitivo-Comportamental</i>	108
<i>Transplantes</i>	60, 74
<i>Transtorno Depressivo Maior</i>	117
<i>Transtornos de Humor</i>	117
<i>Tratamento da Dor</i>	83
<i>Vitaminas do Complexo B;</i>	83