

Neurologia

DIAGNÓSTICOS, TRATAMENTOS E CIRURGIAS

Edição XI

CAPÍTULO 10

AVANÇOS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO DAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS MODERNAS

ROSÂNGELA MARIA SANTOS KARHAWI¹

AMANDA MACEDO CARVALHO¹

FRANCIELLY DE OLIVEIRA LUZ¹

KAORI ANDO SATO¹

NAIMA SANTOS KARHAWI²

SILVIA VELI VIEIRA DE JESUS SIQUEIRA¹

¹Médico(a) pela Faculdade de Medicina da Universidade de Cuiabá (UNIC).

²Discente - Medicina da Universidade de Cuiabá (UNIC).

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Anticorpos Monoclonais; Biomarcadores.

DOI: 10.59290/0032022711

P EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa progressiva que representa a principal causa de demência em todo o mundo, afetando milhões de pessoas e impondo desafios significativos à saúde pública.

A DA é caracterizada por um declínio gradual das funções cognitivas, envolvendo áreas como memória, linguagem e habilidades de resolução de problemas, afetando profundamente a qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares.

Costumeiramente, nota-se o aumento da prevalência da DA conforme o avanço da idade: aproximadamente 2% entre indivíduos de 65 a 69 anos e até 36% em pessoas com mais de 90 anos possuem o diagnóstico (PASCHALIDIS, *et al.*, 2023).

Tradicionalmente, o tratamento da DA tem se concentrado no alívio dos sintomas, utilizando inibidores da colinesterase, como donepezila e rivastigmina, que visam melhorar a função cognitiva. No entanto, esses tratamentos não alteram o curso da doença (NUNES *et al.*, 2005).

Recentemente, avanços trouxeram novas perspectivas terapêuticas, incluindo o desenvolvimento de anticorpos monoclonais direcionados às proteínas beta-amiloide e tau, além de terapias não farmacológicas que buscam retardar a progressão da doença.

Diante desse cenário, este artigo tem como objetivo explorar os avanços recentes no tratamento da Doença de Alzheimer, destacando as inovações terapêuticas e as perspectivas futuras que podem transformar o manejo.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão literária realizada no período de setembro a dezembro de 2023, por meio de uma busca detalhada nos bancos de

dados como PubMed, SciELO, Google Acadêmico e *Medline*, sendo selecionado os estudos científicos mais recentes e relevantes em relação ao tema abordado.

Os critérios de inclusão restringem a análise dos artigos publicados entre 2018 e 2023, garantindo a atualização dos dados. Foram selecionados estudos clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises que abordam inovações terapêuticas, como anticorpos monoclonais e outras abordagens emergentes, publicadas em português ou inglês.

Os artigos devem ter relação direta com os avanços no tratamento da DA e apresentar rigor metodológico. Por outro lado, os critérios de exclusão descartaram artigos publicados antes de 2018, estudos com amostras insuficientes, metodologias um pouco robustas, dados inconclusivos ou temas fora do escopo terapêutico.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência em idosos, representando entre 60% e 70% dos casos de demência em todo o mundo. Estima-se que cerca de 55 milhões de pessoas convivem com algum tipo de demência, sendo a maioria atribuída à DA.

Com o envelhecimento populacional, esse número pode atingir 139 milhões até 2050, tornando-se um dos principais desafios de saúde pública global (OMS, 2021).

Nos países desenvolvidos, a prevalência da DA é maior devido à maior proporção de idosos. Entretanto, o crescimento nos países em desenvolvimento, como o Brasil, é mais acelerado, evidenciando desigualdades no diagnóstico e no acesso ao tratamento (ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL, 2020).

No Brasil, cerca de 1,2 milhão de pessoas vivem com o DA, mas aproximadamente 70% dos casos permanecem sem diagnóstico formal.

A prevalência aumenta significativamente com a idade, afetando cerca de 7,5% das pessoas entre 65 e 74 anos, chegando a 35% entre indivíduos acima de 85 anos (BRUCKI *et al.*, 2022).

A DA é considerada uma condição multifatorial, resultante da interação entre fatores genéticos, ambientais e de estilo de vida.

O principal fator de risco é a idade avançada, seguida por histórico familiar de demência e presença do gene APOE- ϵ 4. Outros fatores de risco incluem baixo nível educacional, hipertensão, obesidade, diabetes e sedentarismo.

Estudos indicam que intervenções preventivas, como controle de fatores cardiovasculares, prática de atividade física e estímulos cognitivos, podem reduzir o risco ou retardar o início da doença (LIVINGSTON *et al.*, 2020).

As projeções econômicas destacam a gravidade do impacto da DA. Em 2019, os custos globais associados à demência alcançaram cerca de US\$1,3 trilhões, considerando despesas diretas de cuidados médicos e custos indiretos, como perda de produtividade de cuidados familiares.

A expectativa é que esse valor dobre até 2030, refletindo o aumento da prevalência global (OMS, 2021). No Brasil, há falta de políticas públicas adequadas para diagnóstico precoce e suporte social sobrecarregado às famílias e ao sistema público de saúde, agravando os desafios socioeconômicos associados à DA (BRUCKI *et al.*, 2022).

FISIOPATOLOGIA

Quanto à fisiopatologia da DA, sabe-se que é uma condição neurodegenerativa progressiva que afeta principalmente o córtex cerebral e o hipocampo, áreas responsáveis por funções cognitivas como memória, aprendizado e raciocínio.

É uma doença complexa, envolvendo múltiplos mecanismos que resultam em morte neuronal, atrofia cerebral e comprometimento funcional progressivo (HAMPEL *et al.*, 2021).

Placas de beta-amiloide

Um dos eventos centrais no DA é o acúmulo de placas extracelulares de beta-amiloide (A β) no cérebro. Essas placas são compostas por peptídeos derivados do metabolismo anormal da proteína precursora amiloide (APP).

Em condições normais, um APP é clivado por enzimas específicas, gerando fragmentos solúveis. Entretanto, na DA, a clivagem alternativa pela beta e gama-secretase resulta em peptídeos A β , que se agregam e formam depósitos insolúveis no tecido cerebral (QUERFURTH & LAFERLA, 2010). O acúmulo de beta-amiloide é neurotóxico, causando estresse oxidativo, inflamação e disfunção sináptica.

Emaranhados neurofibrilares e tau hiperfosforilada

Além das placas de beta-amiloide, a DA é marcada pela presença de neurofibrilares intracelulares emaranhados compostos por proteína tau hiperfosforilada. Em condições normais, a proteína estabiliza os microtúbulos no interior dos neurônios.

No entanto, na DA, alterações patológicas levam à hiperfosforilação da tau, resultando na sua agregação e perda de função. Isso causa colapso do citoesqueleto neuronal, comprometendo o transporte axonal e culminando na morte celular (HODGES *et al.*, 2019).

Neuroinflamação

A neuroinflamação desempenha um papel importante na progressão da DA. A ativação de células microgliais e astrócitos, em resposta ao acúmulo de beta-amiloide, gera um ciclo de inflamação crônica. Apesar de a microglia ser inicialmente ativada para remover depósitos tóxicos, sua atividade prolongada exacerba o dano

neuronal por meio da liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β e TNF- α (HENNEKA *et al.*, 2015).

Danos sinápticos e estresse oxidativo

O acúmulo de beta-amiloide e tau hiperfosforilada também afeta as sinapses, estruturas essenciais para a comunicação entre os neurônios. A disfunção sináptica resulta em comprometimento precoce da memória, uma das características mais evidentes da DA.

Além disso, o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) causa danos oxidativos a lipídios, proteínas e DNA, agravando a degeneração neuronal (BUTTERFIELD & HALLIWELL, 2019).

Alterações vasculares

Estudos recentes apontam para o envolvimento do sistema vascular na fisiopatologia da DA.

A posição de beta-amiloide nos vasos sanguíneos cerebrais, conhecida como angiopatia amiloide cerebral, reduz a perfusão e compromete a barreira hematoencefálica, dificultando a remoção de resíduos tóxicos do cérebro (ZLOKOVIC, 2011).

QUADRO CLÍNICO

A Doença de Alzheimer (DA) é caracterizada por um quadro clínico progressivo, que afeta principalmente funções cognitivas, comportamentais e motoras.

Os sintomas evoluem em fases, desde manifestações leves e sutis até incapacidade grave, refletindo a extensão do comprometimento cerebral (REITZ & MAYEUX, 2020).

Fase inicial

Os primeiros sintomas da DA geralmente envolvem déficits de memória recentes, como dificuldade em lembrar informações recém-a-

prendidas ou eventos ocorridos há pouco tempo.

Os pacientes podem apresentar dificuldades para organizar tarefas simples ou encontrar palavras específicas durante uma fala, caracterizando um distúrbio de linguagem leve (afasia) (JACK *et al.*, 2018).

Outro sintoma frequente é a desorientação espacial, dificultando a navegação em ambientes conhecidos. Nesta fase, os déficits são sutis, sendo frequentemente atribuídos ao envelhecimento normal, o que pode atrasar o diagnóstico (LIVINGSTON *et al.*, 2020).

Fase moderada

Com a progressão da doença, os sintomas tornam-se mais evidentes. A memória remota também começa a ser afetada, comprometendo a lembrança de eventos passados significativos.

Os pacientes apresentam dificuldades nas atividades da vida diária (AVDs), como gerenciar finanças, cozinhar ou realizar compras.

Alterações de comportamento, incluindo apatia, irritabilidade, ansiedade e sintomas depressivos, tornam-se comuns. A perda de julgamento e a dificuldade em tomar decisões refletem o agravamento do comprometimento cognitivo. Neste estágio, os pacientes geralmente requerem supervisão parcial em tarefas diárias (HODGES *et al.*, 2019).

Fase avançada

Na fase avançada, a dependência do paciente é quase total. Os déficits de memória são graves, abrangendo tanto eventos recentes quanto memórias pessoais importantes.

A comunicação torna-se extremamente limitada devido à afasia severa, e a incapacidade motora pode surgir, incluindo menos musculares e dificuldades para caminhar (BUTTERFIELD & HALLIWELL, 2019).

Os pacientes desenvolvem frequentemente incontinência urinária e fecal, além de uma incapacidade completa para realizar AVDs, como alimentação e higiene pessoal. Alterações comportamentais graves, como moderadas, delírios e agressividade, podem ser observadas, exigindo cuidados intensivos.

Complicações associadas

As complicações comuns incluem desnutrição, infecções recorrentes (como pneumonia) e úlceras de pressão, que frequentemente levam ao óbito. A expectativa de vida após o diagnóstico é, em média, de 8 a 10 anos, mas pode variar dependendo da idade do paciente e da presença de comorbidades (OMS, 2021).

Impacto no cuidador

O impacto do quadro clínico da DA não se restringe ao paciente. A progressão da doença sobrecarrega os cuidadores, muitas vezes familiares, que enfrentam altos níveis de estresse emocional, físico e financeiro. Essa carga é particularmente acentuada na fase avançada da doença, quando a necessidade de cuidados se intensifica (ASSOCIAÇÃO DE ALZHEIMER, 2020).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da Doença de Alzheimer (DA) é desafiador, especialmente em suas fases iniciais, quando os sintomas podem ser sutis ou confundidos com o envelhecimento normal.

Tradicionalmente, o diagnóstico é baseado em critérios clínicos, mas os avanços recentes na neurociência e o uso de biomarcadores têm maior precisão e identificação precoce da doença (JACK *et al.*, 2018).

Avaliação clínica

A base do diagnóstico é uma anamnese detalhada, com coleta de informações sobre os

sintomas cognitivos, seu impacto nas atividades diárias e a evolução ao longo do tempo.

Essa avaliação é complementada por relatos de familiares ou cuidadores, fundamental para identificar mudanças comportamentais e funcionais.

O exame físico e neurológico também é realizado para excluir outras condições que possam causar déficits cognitivos, como doenças vasculares ou infecciosas (REITZ & MAYEUX, 2020).

Instrumentos padronizados, como o Mini Exame do Estado Mental (MEEM) e o *Montreal Cognitive Assessment (MoCA)*, são usados para avaliar a cognição global, memória, atenção e funções executivas. Embora essas ferramentas sejam úteis, elas têm limitações em detectar estágios iniciais da DA (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2020).

Crítérios diagnósticos

Os critérios mais amplamente utilizados para o diagnóstico da DA foram estabelecidos pelo *National Institute on Aging and Alzheimer's Association (NIA-AA)*, que incluem a presença de declínio cognitivo progressivo e evidências de envolvimento biológico por biomarcadores específicos (JACK *et al.*, 2018). A inclusão de biomarcadores é especialmente útil para diferenciar a DA de outras formas de demência.

Uso de biomarcadores

Os avanços no uso de biomarcadores revolucionaram o diagnóstico da DA, permitindo a identificação de alterações patológicas antes mesmo do surgimento de sintomas. Biomarcadores amplamente utilizados incluem:

Beta-amiloide e Tau: níveis reduzidos de beta-amiloide 42 e aumentados de proteína tau total e fosforilada no licor são indicativos de DA.

Neuroimagem funcional: o uso da tomografia por emissão de pósitrons (PET) permite vi-

sualizar depósitos de beta-amiloide e tau no cérebro, além de avaliar o metabolismo cerebral de glicose.

Ressonância magnética (RM): a RM pode identificar atrofia em regiões específicas, como o hipocampo, o que é característico do DA em estágio inicial (LIVINGSTON *et al.*, 2020).

Diagnóstico diferencial

A DA deve ser diferenciada de outras causas de demência, como demência vascular, demência com corpos de Lewy e demência frontotemporal. Nesses casos, características clínicas e padrões de neuroimagem ajudam a distinguir as condições.

Além disso, condições tratáveis, como deficiência de vitamina B12, hipotireoidismo e depressão, devem ser restaurados, pois podem mimetizar sintomas da DA (HENEKA *et al.*, 2015).

Avanços no diagnóstico precoce

Os avanços tecnológicos permitiram o desenvolvimento de testes não invasivos e acessíveis para o diagnóstico precoce.

Recentemente, testes de sangue que contêm fragmentos de beta-amiloide e tau demonstraram alta acurácia na identificação do DA, o que representa um avanço significativo em termos de custo-benefício e soluções para rastreamento em larga escala (HAMPEL *et al.*, 2021).

TRATAMENTO

O tratamento da Doença de Alzheimer (DA) tem como principais objetivos aliviar os sintomas cognitivos, retardar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes e cuidadores.

Embora as abordagens tradicionais sejam amplamente utilizadas, os avanços avançados nos últimos anos introduziram novas terapias promissoras, incluindo anticorpos monoclonais e tratamentos personalizados.

Tratamentos tradicionais

Os medicamentos atualmente aprovados para o DA são voltados para o manejo sintomático, principalmente na melhoria da função cognitiva e controle de sintomas neuropsiquiátricos.

Inibidores da colinesterase

Exemplos: Donepezila, Rivastigmina, Galantamina.

Mecanismo: inibem a enzima acetilcolinesterase, aumentando a disponibilidade de acetilcolina nas sinapses.

Benefícios: são eficazes em etapas leves a moderadas, melhorando a memória e a atenção.

Limitações: não alteram a progressão da doença e podem causar efeitos colaterais, como náuseas, vômitos e bradicardia (BIRKS & HARVEY, 2018).

Memantina

Mecanismo: atua como antagonista dos receptores NMDA, modulando a atividade do glutamato, um neurotransmissor excitador envolvido em processos de memória.

Benefícios: indicado para atualizações moderadas a graves, reduzindo sintomas, como modernidade e confusão.

Limitações: eficácia limitada e efeitos adversos, como tontura e dor de cabeça (REISBERG *et al.*, 2003).

Terapias não farmacológicas:

Abordagens complementares, como estimulação cognitiva, atividade física e intervenção psicossocial, desempenham um papel importante no manejo da DA.

Estratégias como treinamento de memória, terapia ocupacional e programas de reabilitação ajudam a preservar a funcionalidade e retardar o declínio cognitivo (LIVINGSTON *et al.*, 2020).

Avanços recentes: anticorpos monoclonais

Nos últimos anos, uma abordagem inovadora para o tratamento da DA tem se concentrado no desenvolvimento de anticorpos monoclonais, que visam especificamente os depósitos de beta-amiloide.

Aducanumabe

Aprovado pela FDA em 2021, o Aducanumabe foi o primeiro anticorpo monoclonal aprovado para a DA.

Mecanismo: Liga-se às placas de beta-amiloide, facilitando sua remoção pelo sistema imunológico.

Resultados: Estudos mostraram redução nas placas amiloides, mas a eficácia clínica permanece controversa, com benefícios modestos em testes cognitivos (KNOPMAN *et al.*, 2021).

Limitações: Alto custo e efeitos colaterais, como edema cerebral.

Lecanemabe e Donanemabe

Lecanemabe foi aprovado em 2023, com resultados promissores na redução de depósitos amiloides e desaceleração do declínio cognitivo em projetos iniciais da doença.

Donanemabe mostrou benefícios semelhantes, mas ambos os tratamentos estão associados a efeitos adversos, como micro-hemorragias específicas (VAN DYCK *et al.*, 2023).

Perspectivas futuras

Pesquisas em andamento investigam anticorpos direcionados à proteína tau, que também desempenham um papel crítico na DA. Esses tratamentos podem complementar a abordagem amiloide e abordar outros mecanismos subjacentes da doença.

Vacinas terapêuticas

Desenvolvimento de vacinas que estimulam o sistema imunológico a produzir anticorpos

contra beta-amiloide e tau. Estudos preliminares mostram segurança e eficácia potencial (NOVAK *et al.*, 2021).

Terapias genéticas

A. Utilizam tecnologias como CRISPR e RNA interferente para modular a expressão de genes associados ao DA, como o APOE-ε4. Essas abordagens estão em previsões iniciais de pesquisa, mas oferecem perspectivas promissoras (DE STROOPER & KARRAN, 2016).

Terapias baseadas em estímulos

Métodos como estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) e estimulação magnética transcraniana (EMT) mostram benefícios na plasticidade cerebral e na cognição, embora sejam considerados terapias experimentais (GONSALVES *et al.*, 2020).

Desafios e considerações éticas

Apesar dos avanços, os tratamentos mais recentes, como anticorpos monoclonais, enfrentam desafios relacionados à acessibilidade, alto custo e efeitos adversos. Além disso, o benefício clínico é limitado ao progresso inicial da doença, o que reforça a importância do diagnóstico precoce. Questões éticas também emergem em relação à seleção de pacientes e aos altos custos para sistemas de saúde pública (HAMPEL *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

A Doença de Alzheimer permanece como um dos maiores desafios da medicina moderna, tanto pela sua alta prevalência quanto pelo impacto devastador na qualidade de vida dos pacientes, cuidadores e sociedade.

Apesar de ainda não haver uma cura definitiva, avanços importantes têm sido alcançados no entendimento da fisiopatologia da doença, permitindo o desenvolvimento de tratamentos mais direcionados.

Os tratamentos tradicionais, como os inibidores da colinesterase e a memantina, continuam sendo amplamente utilizados para o manejo sintomático.

Contudo, nos últimos anos, a introdução de terapias inovadoras, como anticorpos monoclonais direcionados às placas de beta-amiloide, marcou uma nova era no tratamento, oferecendo esperança de desaceleração do curso da doença, especialmente em inovações iniciais.

Além disso, as pesquisas em biomarcadores e tecnologias diagnósticas avançadas possibilitam a detecção precoce, um fator crucial para melhorar a eficácia das terapias disponíveis.

Apesar desses avanços, os desafios importantes persistem, como o alto custo dos tratamentos mais recentes, a acessibilidade limitada

e os efeitos adversos associados a algumas intervenções.

Há também uma necessidade urgente de terapias que atuem em outros mecanismos-chave da doença, como a proteína tau e a neuroinflamação, além de maior investimento em estratégias de prevenção e cuidados integrados.

Dessa forma, o futuro do manejo da Doença de Alzheimer dependerá não apenas de avanços científicos, mas também de políticas públicas que garantam acesso equitativo a novas terapias e apoio a pacientes e cuidadores.

A continuidade de pesquisas interdisciplinares e a colaboração entre cientistas, clínicos e a indústria farmacêutica serão fundamentais para transformar o panorama atual da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BIRKS, J. S.; HARVEY, R. J. Donepezil para demência devido à doença de Alzheimer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 6, p. CD001190, 2018. doi:10.1002/14651858.CD001190.pub3.
- BRUCKI, S. M. D. *et al.* Epidemiologia da demência no Brasil. *Dementia & Neuropsychologia*, v. 16, n. 1, p. 1-5, 2022.
- BUTTERFIELD, D. A.; HALLIWELL, B. Estresse oxidativo, metabolismo disfuncional da glicose e doença de Alzheimer. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 20, n. 3, p. 148-160, 2019. doi:10.1038/s41583-019-0132-6.
- DE STROOPER, B.; KARRAN, E. A fase celular da doença de Alzheimer. *Cell*, v. 164, n. 4, p. 603-615, 2016. doi:10.1016/j.cell.2015.12.056.
- DOENÇA DE ALZHEIMER INTERNACIONAL. Relatório Mundial de Alzheimer 2020: Design, dignidade e demência: Design relacionado à demência e ao ambiente construído. London: ADI, 2020.
- GONSALVES, M. A.; HEINS, R. Abordagens de neuromodulação na doença de Alzheimer. *Neurobiology of Aging*, v. 85, p. 1-8, 2020.
- HAMPEL, H. *et al.* Farmacologia de precisão para a doença de Alzheimer. *Pharmacology Research*, v. 130, p. 331-365, 2018. doi:10.1016/j.phrs.2018.02.014.
- HENEKA, M. T.; GOLENBOCK, D. T.; LATZ, E. Imunidade inata na doença de Alzheimer. *Nature Immunology*, v. 16, n. 3, p. 229-236, 2015. doi:10.1038/ni.3102.
- HODGES, E. L.; ASHPOLE, N. M. Ritmos circadianos do envelhecimento e doença de Alzheimer: ligações com tensão e estresse oxidativo. *Frontiers in Aging Neuroscience*, v. 11, p. 9, 2019. doi:10.3389/fnagi.2019.00009.
- JACK, C. R. *et al.* Estrutura de pesquisa NIA-AA: rumo a uma definição biológica da doença de Alzheimer. *Alzheimer's & Dementia*, v. 14, n. 4, p. 535-562, 2018. doi:10.1016/j.jalz.2018.02.018.
- KNOPMAN, D. S.; JONES, D. T.; GREICIUS, M. D. Falha em demonstração de eficácia do aducanumabe: análise dos ensaios EMERGE e ENGAGE. *Alzheimer's & Dementia*, v. 17, n. 4, p. 696-701, 2021. doi:10.1002/alz.12213.
- LIVINGSTON, G. *et al.* Prevenção, intervenção e cuidado da demência: relatório de 2020 da Comissão Lancet. *The Lancet*, v. 396, n. 10248, p. 413-446, 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)30367-6.
- NOVAK, G.; FOX, N.; SNAPE, M. Eficácia das vacinas de imunoterapia ativa na doença de Alzheimer: uma revisão sistemática. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 79, n. 4, p. 1497-1509, 2021.
- NUNES, P. V.; FORLENZA, O. V.; GIOVANNI, G. N. G. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer: novas perspectivas. *Revista de Psiquiatria Clínica*, v. 2, p. 93-101, 2005. doi:10.1590/S0101-60832005000200007.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Relatório de status global sobre a resposta da saúde pública à demência. Geneva: WHO, 2021.
- PASCHALIDIS, M. *et al.* Tendência de mortalidade por doença de Alzheimer no Brasil, 2000–2019. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 32, n. 2, p. e2022886, 2023. doi:10.1590/S2237-96222023000200003.
- QUERFURTH, H. W.; LAFERLA, F. M. Doença de Alzheimer. *New England Journal of Medicine*, v. 362, n. 4, p. 329-344, 2010. doi:10.1056/NEJMra0909142.
- REISBERG, B. *et al.* Memantina na doença de Alzheimer moderada a grave. *New England Journal of Medicine*, v. 348, n. 14, p. 1333-1341, 2003. doi:10.1056/NEJMoa013128.
- REITZ, C.; MAYEUX, R. Doença de Alzheimer: epidemiologia, critérios diagnósticos, fatores de risco e biomarcadores. *Biochemical Pharmacology*, v. 88, n. 4, p. 640-651, 2020.
- VAN DYCK, C. H. *et al.* Lecanemab na doença de Alzheimer precoce. *New England Journal of Medicine*, v. 388, n. 1, p. 9-21, 2023. doi:10.1056/NEJMoa2212948.
- ZLOKOVIC, B. V. Caminhos neurovasculares para a neurodegeneração na doença de Alzheimer. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 12, n. 12, p. 723-738, 2011.