

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 angiite 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 epilético, 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://bvsm.sau.gov.br/bvs/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.

SCHELLENBERG, 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.