Neurologia

DIAGNÓSTICOS, TRATAMENTOS E CIRURGIAS

Edição IX

CAPÍTULO 29

ATUALIZAÇÕES NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: REVISÃO E ANÁLISE DA LITERATURA

BERNARDO SOMMER CIMIRRO[1]
STELLA DUARTE PINTO[1]
MARIA CATERINA BORTOLAZO PEPATO[1]
ANTÔNIA DOS SANTOS BOBROWSKI[1]
BERNARDO ANTONIO PIGATTO BINOTTO[1]
PEDRO SIMÕES SANTOS PILAU[1]
LUIZA WICKERT SCHNORR[1]
LARIANE RUGGINI[1]
LORENZA PABST BOTTON[1]
GABRIELA RUGGIERO COMUNELO RODRIGUES[2]
GABRIEL MAMBRINI IBAÑEZ[1]
MARIA PAULA CERUTTI DUMONCEL[3]
BARBARA SUMAN BAHLIS[1]
TAMARA BATISTA THOMAZ DE AQUINO[1]
BETTINA VARGAS SCHMITT[1]

[1]Discente - Faculdade de Medicina pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).
[2]Discente - Faculdade de Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).
[3]Discente - Faculdade de Medicina pela Universidade Luterana do Brasil (ULBRA).

Palavras-chave: *Alzheimer; Tratamento; Demência.*

DOI 10.59290/978-65-6029-257-4.29

INTRODUÇÃO

EDITORA PASTEUR

A doença de Alzheimer (DA), principal causa de demência globalmente, tem sido alvo de intensa pesquisa.

Historicamente, os tratamentos são sintomáticos, com destaque para os inibidores da acetilcolinesterase (IAChE) e a memantina, antagonista do receptor NMDA.

Entretanto, novas terapias têm ganhado força: os anticorpos monoclonais, que buscam suprir a necessidade de tratamentos modificadores de doenças (DMTs). Além disso, terapias não medicamentosas também têm sido destaque.

Neste capítulo revisaremos as principais atualizações no manejo da DA, explorando desde terapias clássicas até inovações.

Assim, o objetivo desse estudo foi abordar de forma integral as opções de tratamento mais recentes para a doença de Alzheimer.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de fevereiro a abril de 2025. As informações selecionadas foram obtidas tinham como escopo o tratamento da Doença de Alzheimer, abordando sobre inibidores da acetilcolinesterase, memantina, monoclonais e terapias não medicamentosas.

A seleção dos artigos foi realizada por conveniência, baseado na relevância teórica e atualidade das publicações, visando utilizar as fontes mais recentes sobre as opções de tratamento disponíveis para essa doença.

A análise dos textos selecionados foi realizada de forma qualitativa, com ênfase na integração crítica dos achados, visando fornecer uma visão abrangente e completa sobre os tratamentos mais modernos disponíveis para a Doença de Alzheimer.

As informações foram organizadas em seções temáticas conforme os principais eixos identificados ao longo da análise do material.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inibidores da Acetilcolinesterase

Segundo a hipótese colinérgica, a principal causa da doença de Alzheimer é a redução da síntese de acetilcolina.

Dessa maneira, uma das estratégias terapêuticas potenciais é aumentar os níveis de acetilcolina nas sinapses entre neurônios colinérgicos, inibindo a atividade biológica da acetilcolinesterase (AChE), enzima responsável pela hidrólise da acetilcolina em acetato e colina.

Pacientes de DA apresentam melhora dos sintomas cognitivos, comportamentais e funcionais relacionados às demências hipocolinérgicas, quando tratados com inibidores de AChE.

Recentemente, o desenvolvimento de medicamentos contra a Doença de Alzheimer representa uma das maiores dificuldades da química medicinal.

O tratamento da Doença de Alzheimer depende do alívio sintomático por meio do uso de uma classe de medicamentos denominados IAChE.

Eles são aceitos como o tratamento inicial para a Doença de Alzheimer em muitos países, pois melhoram a cognição e aumentam a atividade colinérgica.

Atualmente, os medicamentos aprovados para DA compreendem principalmente IAChE que oferecem tratamento sintomático.

A maioria dos IAChE interage com o sítio catalítico da AChE. Atualmente, os IAChE mais utilizados são tacrina, donepezila, galantamina e rivastigmina.

Eles são usados no tratamento de diversas doenças neuromusculares e foram estudados para o tratamento da DA.

No entanto, a potencial eficácia dos IAChE no uso clínico é frequentemente dificultada pelos efeitos colaterais associados.

Por exemplo, estudos clínicos demonstraram que a tacrina, um inibidor putativo e clínico da AChE, causa hepatotoxicidade.

Sabe-se que os efeitos colaterais comuns do donepezila incluem perda de apetite, diarreia, distúrbios gastrointestinais, vômitos, dificuldade para dormir ou cãibras musculares.

Por outro lado, a galantamina, um alcalóide isolado dos bulbos e flores do campânula-branca-do-cáucaso (*Galanthus caucasicus*), não é um medicamento eficaz para o tratamento do comprometimento cognitivo leve.

Além disso, os sintomas gastrointestinais são os efeitos colaterais mais notáveis e comumente observados da galantamina. Por fim, a rivastigmina apresenta alguns efeitos colaterais, incluindo náuseas e vômitos, diminuição do apetite e perda de peso.

Considerando todos esses efeitos colaterais dos medicamentos comumente usados que possuem inibição da AChE, a descoberta de novos inibidores naturais ou sintéticos da AChE tem grande importância para o tratamento da Doença de Alzheimer.

Juntamente com os IAChE, alguns outros tratamentos também são utilizados para o controle da Doença de Alzheimer, incluindo terapias baseadas em Tau, que lidam com o estresse oxidativo, estratégias direcionadas à amiloide (moduladores de γ-secretase e inibidores de β-secretase), efeito anti-inflamatório e direcionamento ao processamento de Ca2+ celular.

O *Federal Drug Administration* (FDA) aprovou recentemente a memantina, que atua no sistema glutamatérgico bloqueando os receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Ela atua como antagonista dos receptores de glutamato, sendo expressa para o tratamento da Doença de Alzheimer.

Além dos medicamentos mencionados, os estudos com substâncias inibidoras continuam. Acredita-se que os melhores inibidores sejam ingredientes naturais.

Estudos recentes indicam que os inibidores da colinesterase não apenas aumentam a disponibilidade de acetilcolina, mas também exercem efeitos neuroprotetores adicionais.

Esses efeitos incluem a modulação do estresse oxidativo e da excitotoxicidade glutamatérgica, contribuindo para a proteção neuronal. A resposta a esses medicamentos pode variar conforme fatores genéticos, como a presença do alelo ApoE4, influenciando a eficácia do tratamento.

Em estágios mais avançados da doença, a combinação de donepezila com memantina tem demonstrado benefícios adicionais.

Estudos mostram que essa terapia combinada melhora funções cognitivas, atividades diárias e sintomas neuropsiquiátricos, além de reduzir a progressão clínica da doença.

Além disso, essa combinação tem sido associada a um aumento na taxa de sobrevivência em cinco anos para pacientes com Alzheimer.

A busca por biomarcadores e técnicas de neuroimagem está em expansão, visando prever a resposta terapêutica e personalizar os tratamentos.

Avanços incluem o uso de tecidos cerebrais humanos vivos para estudar os estágios iniciais da doença, permitindo uma compreensão mais detalhada da progressão do Alzheimer.

Memantina

A estimulação dos receptores de glutamato no sistema nervoso central é importante para a formação de certas memórias.

No entanto, a superestimulação desses receptores, especialmente os do tipo NMDA, pode causar efeitos tóxicos nos neurônios, sendo apontada como um dos mecanismos envolvidos em processos neurodegenerativos ou na apoptose, que é a morte celular programada.

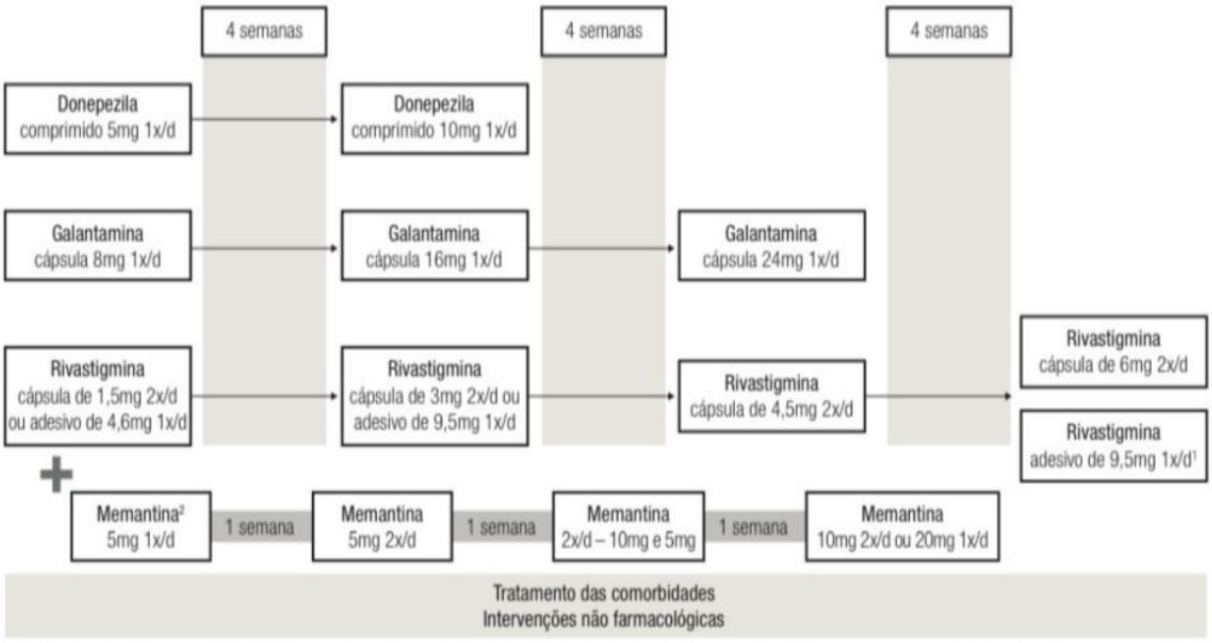
A ligação do glutamato ao receptor NMDA provoca a abertura de canais iônicos que permitem a entrada de cálcio (Ca^{2+}) no interior do neurônio.

Quando esse influxo de cálcio ocorre em excesso, ele pode ativar diversos processos intracelulares que acabam lesionando a célula e levando à sua morte. A memantina é um antagonista do receptor NMDA utilizado no tratamento da doença de Alzheimer em estágios moderados a graves.

Ela atua bloqueando o receptor e controlando a entrada de cálcio no neurônio, evitando que se atinjam níveis intracelulares tóxicos. Embora seus efeitos sejam modestos, a combinação da memantina com um inibidor da colinesterase parece melhorar os sintomas e retardar a progressão da doença.

Como mostrado na **Figura 29.1**, a memantina é administrada de forma escalonada e pode ser associada a inibidores da colinesterase, como donepezila, galantamina ou rivastigmina.

Figura 29.1 Visão geral do tratamento farmacológico da demência causada pela DA



[1]Se for atingida melhora ou estabilização, deve-se adiar a dose mais alta do adesivo de rivastigmina; [2]A memantina é indicada para o tratamento de demência moderada ou grave da DA.

Fonte: NITRINI *et al.*, 2004.

A memantina não parece ter efeitos colaterais significativos. Uma revisão sitemática de 2008 concluiu que a memantina demonstrou melhorar a cognição e a avaliação global da demência, mas com pequenos efeitos que não são de clara significância clínica; melhorias na qualidade de vida e outros domínios são sugeridas, mas não comprovadas.

Ademais, a memantina parece ter menos efeitos colaterais do que os agentes colinérgicos, sendo a tontura o efeito colateral mais comum, além do aumento da agitação e comportamentos delirantes em alguns pacientes com DA.

O tratamento deve começar com a dosagem mais baixa para evitar eventos adversos e ser aumentado pelo menos a cada quatro semanas para os ChEI e a cada semana para a memantina.

Idealmente, a dose mais alta dentro da faixa terapêutica de cada medicamento deve ser almejada, pois o potencial de benefícios clínicos é maior.

Monoclonais

A terapia com anticorpos monoclonais (mAbs) representa uma das abordagens mais promissoras e inovadoras no tratamento da Doença de Alzheimer (DA), especialmente em seus estágios iniciais.

Esses anticorpos são projetados para reconhecer e se ligar especificamente a alvos moleculares — no caso da DA, ao peptídeo β-amiloide (Aβ), uma proteína cuja agregação cerebral está associada à fisiopatologia da doença.

No entanto, apesar de incitarem uma certa esperança entre pacientes e neurologistas, tais medicamentos devem ser analisados de modo criterioso e baseado em evidências.

Segundo a revisão sistemática de Deng *et al.*, (2023), terapias anti-Aβ demonstram eficácia modesta na desaceleração do declínio cognitivo em pacientes com DA leve ou comprometimento cognitivo leve devido à doença, não sendo relevante se a terapia foi iniciada em paciente com comprometimento cognitivo leve ou DA leve.

Os autores também ressaltam que, apesar dos resultados estatisticamente relevantes, deve-se avaliar se tais achados possuem algum significado clínico e se compensam os possíveis efeitos adversos.

Koukourakis *et al.*, (2023) complementam esse panorama ao abordar os mecanismos de ação, desafios e perspectivas futuras da imunoterapia monoclonal.

Nesse sentido, o estudo alerta sobre a baixa eficácia de anticorpos contra a parte N-terminal da proteína tau e enfatiza o potencial de anticorpos contra regiões extracelulares do meio da proteína.

Embora os mAbs representem um avanço terapêutico relevante, eles enfrentam obstáculos, como a dificuldade de atravessar a barreira hematoencefálica e o risco de eventos adversos, particularmente os ARIAs (anomalias relacionadas ao amiloide), como edemas cerebrais e micro-hemorragias.

A introdução do donanemabe, como discutido por Parker-Pope (2023) em sua matéria para a revista norte-americana TIME, renovou as esperanças em torno da eficácia clínica dessas terapias.

O fármaco demonstrou resultados superiores em comparação a outras drogas similares, mas sua aplicação ainda exige monitoramento rigoroso devido aos riscos neurológicos associados.

Por outro lado, o caso do aducanumabe ilustra as controvérsias da classe terapêutica. Inicialmente celebrado como um marco no tratamento da DA, seu uso foi amplamente questionado devido à eficácia clínica incerta e ao perfil de segurança desfavorável, o que culminou em sua descontinuação, como relatado por Schaffer (2024).

Em síntese, as terapias com anticorpos monoclonais configuram um avanço relevante na abordagem modificadora da Doença de Alzheimer.

Contudo, sua incorporação à prática clínica requer criteriosa análise risco-benefício, considerando os efeitos adversos potenciais e a magnitude dos desfechos clínicos.

A evolução dessa estratégia terapêutica depende do aprimoramento de biomarcadores preditivos e de métodos de administração mais eficazes, bem como de uma compreensão mais aprofundada da fisiopatologia da doença, visando ao desenvolvimento de agentes com maior especificidade e melhor perfil de segurança.

Terapias não-medicamentosas

A busca por abordagens não farmacológicas no Alzheimer tem ganhado força, especialmente diante da necessidade de intervir antes que a neurodegeneração se torne irreversível.

O foco recai sobre mecanismos centrais da doença, sem depender exclusivamente de fármacos.

Um dos alvos mais promissores é o eixo microbiota-intestino-cérebro, cuja disbiose - ou seja, alterações na composição microbiana intestinal - vem sendo implicada na promoção e neuroinflamação, agregação de placas de β-amilóide, resistência insulínica cerebral e aumento do estresse oxidativo.

Embora os detalhes dos protocolos variem, intervenções como transplante fecal de microbiota, administração de probióticos específicos (por exemplo, cepas de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*), prebióticos e simbióticos, além de ajustes dietéticos voltados ao aumento do consumo de fibras e polifenóis, demonstram em modelos pré-clínicos a atenuação de déficits de memória espacial e a redução de marcadores inflamatórios no hipocampo.

Ainda que faltem ensaios clínicos robustos em humanos, esses resultados sustentam a hipótese de que o reequilíbrio da flora intestinal pode modular vias metabólicas e imunes associadas ao Alzheimer.

Paralelamente, os conceitos de reserva cognitiva e neuroplasticidade reforçam o papel de ambientes enriquecidos - caracterizados por estimulação sensorial variada, oportunidades de aprendizado contínuo e intensa interação social - na preservação e expansão de redes sinápticas.

Estudos com roedores transgênicos para Alzheimer revelam que animais mantidos em "gaiolas enriquecidas" apresentam aumento de fatores neurotróficos (como o BDNF), maior densidade de espinhas dendríticas e desempenho até 30% superior em testes de memória, em comparação com controles mantidos em ambientes padronizados.

Esses achados sugerem que hábitos intelectualmente desafiadores e socialmente ativos podem retardar o declínio cognitivo ao fortalecer circuitos neurais compensatórios.

Por fim, práticas de mente-corpo, como a ioga, têm sido exploradas como terapias adjuvantes. Revisões sistemáticas indicam que protocolos que incluem Kirtan Kriya, meditação e exercícios respiratórios reduzem marcadores de estresse - associados à atrofia hipocampal - e aumentam o fluxo sanguíneo em regiões cerebrais ligadas à memória.

Além disso, a ioga parece modular vias inflamatórias e de neurotransmissão, oferecendo efeitos neuroprotetores que, embora sutis, podem contribuir para a manutenção das funções executivas em indivíduos com Alzheimer leve a moderado.

Em síntese, embora cada uma dessas intervenções apresente potencial para modificar processos patológicos fundamentais - do microbioma à arquitetura sináptica, do equilíbrio neuroendócrino ao bem-estar psíquico -, há desafios importantes a serem superados.

Faltam protocolos padronizados, amostras humanas representativas e biomarcadores claros de resposta que orientem sua aplicação clínica.

Ademais, a heterogeneidade dos resultados e a dificuldade de garantir a adesão a longo prazo colocam em xeque a real efetividade desses métodos quando aplicados isoladamente.

Assim, a verdadeira inovação no manejo não farmacológico do Alzheimer dependerá de estudos randomizados, multicêntricos e de longa duração, capazes de integrar e comparar essas estratégias de modo crítico, a fim de estabelecer quais combinações e dosagens promovem benefícios concretos e sustentáveis para os pacientes.

CONCLUSÃO

Esse estudo sintetiza os entendimentos mais modernos sobre o tratamento da Doença de Alzheimer, abordando a ampla complexidade de seu tratamento, englobando os inibidores da

acetilcolinesterase, memantina, monoclonais e terapias não medicamentosas.

Portanto, esse estudo possibilita uma maior compreensão sobre as diferentes opções de tratamento disponíveis e seus benefícios, visando um entendimento integral sobre cada meio de tratamento.

Anualmente diversos estudos estão em andamento buscando a maior compreensão sobre as terapias já existentes como também o desenvolvimento de novas. Assim, é necessário uma constante análise e revisão sobre essa doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BLENNOW, K. *et al.* Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. Nature Reviews Neurology, v. 6, n. 3, p. 131–144, 2010.

CHEN, R. *et al.* Treatment effects between monotherapy of donepezil versus combination with memantine for Alzheimer disease: a meta-analysis. PLOS ONE, v. 12, n. 8, p. e0183586, 21 ago. 2017.

DANYSZ, W.; PARSONS, C. G. Glycine and N-methyl-D-aspartate receptors: physiological significance and possible therapeutic applications. Pharmacological Reviews, v. 50, n. 4, p. 597–664, dez. 1998.

DENG, Y. *et al.* Efficacy and safety of anti–β-amyloid monoclonal antibodies for early Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA Neurology, 2023.

FARLOW, M. R. *et al.* Effect of ApoE genotype on response to donepezil. Neurology, v. 62, n. 11, p. 1982–1988, 2004.

KABIR, M. T. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease: multitargeting strategy based on anti-Alzheimer's drugs repositioning (review article). Current Pharmaceutical Design, v. não informado, p. não informado, 2019.

KOLATA, G. The promise of a new Alzheimer's drug. The New Yorker, 22 jun. 2023.

KOUKOURAKIS, M. I. *et al.* Monoclonal antibody-based immunotherapy for Alzheimer's disease: current status and future perspectives. Pharmaceutics, v. 15, n. 3, 2023.

LI, X. *et al.* Design of multifunctional acetylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's therapy. Life, v. 13, n. 12, p. 1555, 2023.

LI, X.-T. Alzheimer's disease therapy based on acetylcholinesterase inhibitor/blocker effects on voltage-gated potassium channels (review article). Metabolic Brain Disease, v. 37, p. 581–587, 2022.

MARSHALL, G. A. Neuropsychiatric symptoms in dementia. Continuum (Minneap Minn), v. 30, n. 6, p. 1744–1760, 2024.

MCSHANE, R.; AREOSA SASTRE, A.; MINAKARAN, N. Memantine for dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews, 19 abr. 2006.

NATIONAL INSTITUTE ON AGING (NIA). How is Alzheimer's disease treated?. Bethesda (MD): National Institute on Aging, 2023. Disponível em: https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-treatment/how-alzheimers-disease-treated. Acesso em: 02 maio 2025.

NITRINI, R.; CARAMELLI, P. Tratamento da demência. Demência & Neuropsiquiatria, São Paulo, v. 16, n. 3 supl. 1, p. S26–S32, 2004.

PARKER-POPE, T. Donanemab: a new Alzheimer's drug is effective, but risks remain. Time Magazine, 17 jul. 2023.

RAINA, P. *et al.* Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. Annals of Internal Medicine, v. 148, n. 5, p. 379, 4 mar. 2008.

SCHAFFER, A. Aduhelm, once hailed as an Alzheimer's breakthrough, is being discontinued. VeryWell Health, 1 fev. 2024.

SHARMA, K. Cholinesterase inhibitors as Alzheimer's therapeutics (review). Molecular Medicine Reports, v. 20, n. 2, p. 1479–1487, 2019.

SONI, U. *et al.* Exploring Alzheimer's disease treatment: established therapies and novel strategies for future care. European Journal of Pharmacology, p. 177520, 15 mar. 2025.

TARIOT, P. N. *et al.* Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil. New England Journal of Medicine, v. 350, n. 22, p. 2342–2349, 2004.

UPTODATE. Treatment of Alzheimer disease. Waltham (MA): UpToDate, 2025. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-alzheimer-disease. Acesso em: 02 maio 2025.

WHALEN, K.; FINKEL, R.; PANAVELIL, T. A. Farmacologia ilustrada. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

ZHAO, Y. *et al.* Rivastigmine reduces oxidative stress in neuronal cells. Neurochemical Research, v. 44, n. 1, p. 25–34, 2019.