Neurologia

Edição VII

Diagnósticos, Tratamentos e Cirurgias

Capítulo 1

MANEJO TERAPÊUTICO DO ALZHEIMER, PARKINSON E ESCLEROSE MÚLTIPLA

ANGELO MIGUEL GIMENES GAIOTTO E SILVA[1]
ANTÔNIO MIGUEL ARIAS E SILVA[2]
BRENO CLEMENTE GARCIA[2]
BRUNO ALVES DIAS[1]
AMÉRICO FERNANDO DE OLIVEIRA JUNIOR[2]
GIOVANNA JULIA CARAPONALE BORGHI[2]
GIULIANNA LUZIA PEREIRA[2]
HENRIQUE PARMEJANI TRENTIN[2]
JOÃO CAETANO ALVES BARBOSA[3]
LEONARDO DE OLIVEIRA CASTRO[2]
LUCAS KAWAMOTO DELA TORRE[2]
LUCAS SOARES DE SOUZA PINTO GUEDES[2]
RAISSA HADDAD RODRIGUES[2]
SABRINA GUN[2]
VINÍCIUS LUIZ DE SOUSA SILVA[1]

[1]Médico - Universidade Municipal de São Caetano do Sul
[2]Discente - Medicina da Universidade Municipal de São Caetano do Sul
[3]Discente - Neurociências da Universidade Federal do ABC

Palavras-chave: *Doença de Alzheimer; Doença de Parkinson; Esclerose Múltipla*

DOI 10.59290/978-65-6029-205-5.1

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

O manejo terapêutico da Doença de Alzheimer (DA), Doença de Parkinson (DP) e Esclerose múltipla (EM) envolve abordar condições neurodegenerativas complexas que impactam profundamente as funções cognitivas e motoras (DUGGER & DICKSON, 2017). Essas doenças estão entre as condições crônicas mais prevalentes, afetando milhões de pessoas globalmente e contribuindo significativamente para a morbidade e os custos de saúde (AGNELLO & CIACCIO, 2022). A doença de Alzheimer, caracterizada por um declínio cognitivo progressivo, é a principal causa de demência em idosos (DUGGER & DICKSON, 2017; PASSERI *et al*., 2022). A doença de Parkinson afeta o controle motor e pode levar a sintomas debilitantes (HAYES, 2019), enquanto a esclerose múltipla, uma doença autoimune, resulta em comprometimento neurológico devido à desmielinização (PASSERI *et al*., 2022). Coletivamente, representam desafios críticos na medicina moderna, com pesquisas em andamento buscando melhorar os resultados do tratamento e a qualidade de vida dos indivíduos afetados (AGNELLO & CIACCIO, 2022).

Cada uma dessas condições apresenta mecanismos fisiopatológicos únicos, complicando seu manejo terapêutico. No caso do Alzheimer, terapias como inibidores de colinesterase e memantina são utilizadas para gerenciar os sintomas, mas não existe cura (DUGGER & DICKSON, 2017). O manejo da doença de Parkinson baseia-se principalmente em terapias dopaminérgicas, com pesquisas emergentes sobre tratamentos regenerativos que visam processos neurodegenerativos subjacentes (PASSERI *et al*., 2022). Da mesma forma, o tratamento da esclerose múltipla tem se direcionado para terapias modificadoras da doença, projetadas para reduzir a frequência de recaídas e retardar a progressão da doença, embora atualmente não existam medidas preventivas (AGNELLO & CIACCIO, 2022). Essas diferenças destacam a necessidade de estratégias terapêuticas personalizadas que considerem as circunstâncias individuais dos pacientes, incluindo o estágio da doença e respostas a tratamentos anteriores (PASSERI *et al*., 2022).

Apesar dos avanços, desafios significativos persistem, como a variabilidade na eficácia do tratamento entre os pacientes e a falta de protocolos universalmente eficazes (DUGGER & DICKSON, 2017). Muitas das terapias disponíveis apenas aliviam os sintomas, sem abordar as causas fundamentais dessas condições, levando a decisões complexas para os profissionais de saúde e pacientes (PASSERI *et al*., 2022). Além disso, terapias emergentes e ensaios clínicos continuam moldando o panorama das opções de tratamento, embora muitas abordagens experimentais ainda não tenham apresentado resultados promissores (AGNELLO & CIACCIO, 2022). Isso ressalta a necessidade urgente de pesquisas robustas e uma compreensão mais profunda das doenças para desenvolver intervenções eficazes (DUGGER & DICKSON, 2017).

Barreiras econômicas e sistêmicas também desempenham um papel crítico no manejo terapêutico dessas doenças neurodegenerativas (PASSERI *et al*., 2022). O acesso ao tratamento apropriado pode ser dificultado pelos altos custos associados aos medicamentos e serviços de saúde, levando a disparidades nos cuidados e nos resultados (DUGGER & DICKSON, 2017). À medida que os sistemas de saúde enfrentam esses desafios multifacetados, priorizar considerações centradas no paciente será essencial para melhorar o manejo terapêutico e alcançar melhores resultados de saúde para aqueles afetados pela doença de Alzheimer,

Parkinson e esclerose múltipla (PASSERI *et al*., 2022).

O objetivo deste capítulo é analisar o manejo terapêutico das doenças neurodegenerativas, com foco na doença de Alzheimer, Parkinson e esclerose múltipla. Serão discutidas as estratégias de tratamento atuais, suas limitações e os desafios enfrentados pelos profissionais de saúde, destacando a importância de abordagens personalizadas e a necessidade de avanços em pesquisas para melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes.

MÉTODO

Este trabalho consiste em uma revisão da literatura a respeito do manejo terapêutico de doenças neurodegenerativas. Para selecionar o material a ser utilizado na construção desta revisão narrativa, delimitou-se por meio da pesquisa " Manejo terapêutico de Alzheimer, Parkinson e Esclerose Múltipla". A partir da seleção das palavras chaves da pesquisa, realizou-se o cruzamento dos descritores: “tratamento terapêutico/*therapeutic management*” *AND* “doenças neurodegenerativas /*neurodegenerative diseases*” nas bases de dados Biblioteca Virtual (BVS) e Pubmed. Desta busca foram encontrados 3235 artigos na BVS, 119,959 no PubMed, totalizando 123.194 artigos que foram posteriormente submetidos aos critérios deseleção.

Os critérios de inclusão foram: (i) artigos em língua inglesa ou portuguesa; publicados nos últimos 5 anos e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo (revisão sistemática e meta-análise). disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, textos incompletos, textos pagos e artigos que não abordavam diretamente a proposta estudada e não preenchiam aos demais critérios. Dos estudos selecionados, foram extraídas informações: ano, título, objetivo do artigo e principais achados. Com base nos critérios de exclusão, foram encontrados e incluídos 81 artigos. Os critérios de inclusão foram: (i) artigos em língua inglesa ou portuguesa; publicados nos últimos 5 anos e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo (revisão sistemática e meta-análise). disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, textos incompletos, textos pagos e artigos que não abordavam diretamente a proposta estudada e não preenchiam aos demais critérios. Dos estudos selecionados, foram extraídas informações: ano, título, objetivo do artigo e principais achados. Com base nos critérios de exclusão, foram encontrados e incluídos 81 artigos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Doença de Alzheimer: Compreensão e Abordagens para o Tratamento

A doença de Alzheimer (DA) é um distúrbio neurodegenerativo progressivo, sendo a principal causa de demência no mundo (BREIJYEH & KARAMAN, 2020; TWAROWSKI & HERBET, 2023). Caracteriza-se pela acumulação de placas de beta-amiloide e emaranhados de proteínas tau no cérebro, o que leva à perda de memória, declínio cognitivo e prejuízos na realização de atividades diárias (TWAROWSKI & HERBET, 2023). Apesar de ainda não existir uma cura definitiva, avanços significativos têm sido alcançados no desenvolvimento de estratégias terapêuticas que buscam controlar os sintomas e, potencialmente, modificar a progressão da doença (KHAN *et al*., 2020).

Os tratamentos atualmente disponíveis concentram-se principalmente no manejo dos sintomas (KHAN *et al*., 2020). Os inibidores da colinesterase, como donepezila, rivastigmina e galantamina, são amplamente utilizados nas

fases leve e moderada da doença (BREIJYEH & KARAMAN, 2020).Esses medicamentos aumentam a disponibilidade de acetilcolina, um neurotransmissor essencial para a memória e o aprendizado, por meio da inibição da enzima responsável por sua degradação. Outro grupo de medicamentos inclui os antagonistas do receptor NMDA, como a memantina, que modulam a atividade do glutamato, um neurotransmissor cuja disfunção está associada à excitotoxicidade, um processo que danifica os neurônios em estágios mais avançados da DA. No entanto, esses tratamentos não interrompem nem revertem a progressão da doença (BREIJYEH & KARAMAN, 2020; TWAROWSKI & HERBET, 2023). Nos últimos anos, novas estratégias terapêuticas têm emergido com o objetivo de atuar diretamente nas causas subjacentes da DA. Abordagens direcionadas ao beta-amiloide, como anticorpos monoclonais (por exemplo, aducanumabe), buscam eliminar as placas amiloides e têm demonstrado algum sucesso na desaceleração do declínio cognitivo em pacientes selecionados. Simultaneamente, terapias que visam as proteínas tau, como inibidores de agregação e métodos para promover a remoção de emaranhados neurofibrilares, estão em desenvolvimento inicial (KHAN *et al*., 2020; TWAROWSKI & HERBET, 2023).

Outro aspecto importante do tratamento envolve estratégias anti-inflamatórias, uma vez que a neuroinflamação desempenha um papel central na progressão da DA. Drogas que inibem a ativação da micróglia e a liberação de citocinas pró-inflamatórias estão sendo investigadas, com o objetivo de restaurar o equilíbrio entre os processos inflamatórios no cérebro. Além disso, terapias neuroprotetoras, como antioxidantes e compostos que protejam a função mitocondrial, também têm recebido atenção. Produtos naturais e substâncias como a coenzima Q10 estão sendo explorados como potenciais agentes terapêuticos (BREIJYEH & KARAMAN, 2020; TWAROWSKI & HERBET, 2023).

A ligação entre o microbioma intestinal e a DA também tem sido tema de crescente interesse. Estudos sugerem que intervenções dietéticas e o uso de probióticos podem ajudar a reduzir a inflamação sistêmica e promover a saúde cerebral. Ao mesmo tempo, avanços em inteligência artificial têm sido aplicados na identificação precoce de biomarcadores da doença e na personalização de tratamentos, permitindo estratégias terapêuticas adaptadas às características específicas de cada paciente (KHAN *et al*., 2020; BREIJYEH & KARA-MAN, 2020).

Apesar da ausência de uma cura definitiva, o avanço no entendimento das múltiplas causas da DA tem possibilitado o desenvolvimento de tratamentos mais direcionados e potencialmente modificadores da doença. A combinação de abordagens farmacológicas com intervenções de estilo de vida, como treinamento cognitivo e ajustes dietéticos, permanece essencial no cuidado abrangente de pacientes com DA. O progresso contínuo da pesquisa é vital para o desenvolvimento de terapias que abordem não apenas os sintomas, mas também as causas subjacentes dessa condição complexa.

Doença de Parkinson: Compreensão e Abordagens para o Tratamento

A Doença de Parkinson (DP) é uma desordem neurodegenerativa progressiva que afeta principalmente o sistema motor, sendo caracterizada pela degeneração dos neurônios dopaminérgicos na substância negra, parte do mesencéfalo (JANKOVIC, 2008). Clinicamente, manifesta-se por bradicinesia (obrigatória para o diagnóstico), rigidez, tremor de repouso e instabilidade postural (JANKOVIC, 2008). Além disso, sintomas não motores como depressão, constipação e alterações cognitivas

são comuns, impactando significativamente a qualidade de vida do paciente (JANKOVIC, 2008). A etiologia da DP é multifatorial, envolvendo interações complexas entre fatores genéticos e ambientais. Cerca de 10-15% dos pacientes possuem histórico familiar de DP, reforçando o papel genético (KALIA & LANG, 2015).

O tratamento da DP é sintomático e visa melhorar a qualidade de vida, pois até o momento não há cura (OBESO *et al*., 2017). A terapia medicamentosa consiste na Levodopa/carbidopa, como principal medicamento para controle dos sintomas motores, sendo convertido em dopamina no cérebro (OBESO *et al*., 2017). Também podem ser utilizados, agonistas dopaminérgicos (ex.: pramipexol, ropinirol) para reduzir flutuações motoras associadas à levodopa, inibidores da COMT (catecol-O-metiltransferase) e IMAO-B (monoamina oxidase-B), que aumentam a disponibilidade de dopamina; anticolinérgicos, os quais são indicados para controle de tremores em pacientes jovens; amantadina, que pode ser usada para tratar discinesias induzidas por levodopa (OBESO *et al*., 2017). Além disso, existe tratamento cirúrgico com Estimulação Cerebral Profunda (DBS), por implantação de eletrodos em regiões como o núcleo subtalâmico, esta é indicada para pacientes com flutuações motoras graves ou tremor resistente ao tratamento medicamentoso (OBESO *et al*., 2017). Por fim, pesquisas investigam a utilização de terapias gênicas, neuroproteção e estratégias baseadas em células-tronco para tratar a doença (KALIA & LANG, 2015).

Esclerose Múltipla: Compreensão e Abordagens para o Tratamento

A esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune crônica caracterizada por inflamação e desmielinização do sistema nervoso central, resultando em perda neuronal progressiva e cicatrização (glioses). Ela afeta predominantemente adultos jovens, sendo a principal causa de incapacidade neurológica não traumática nessa faixa etária. Embora a etiologia exata permaneça desconhecida, acredita-se que uma combinação de fatores genéticos e ambientais contribua para a condição (HAKI *et al*., 2024; TRAVERS *et al*., 2022; HAUSER & CREE, 2020).

O tratamento da esclerose múltipla concentra-se em três pilares principais: manejo de surtos agudos, uso de terapias modificadoras da doença (TMDs) para alterar o curso da enfermidade e controle de sintomas para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. O objetivo principal das TMDs é reduzir a atividade inflamatória, prevenindo surtos e retardando a progressão da doença. Essas terapias evoluíram significativamente, oferecendo opções que vão desde medicamentos injetáveis mais antigos, como interferons e acetato de glatirâmer, até terapias orais e infusões de anticorpos monoclonais altamente eficazes (HAKI *et al*., 2024; HAUSER & CREE, 2020).

As opções terapêuticas mais modernas, como os moduladores de receptores de esfingosina-1-fosfato (e.g., fingolimode) e os naticorpos anti-CD20 (e.g., ocrelizumabe), destacam-se por sua alta eficácia na redução da taxa de surtos e na estabilização de lesões cerebrais detectadas por ressonância magnética. Estas terapias também apresentam benefícios adicionais, como regimes de administração menos frequentes e um perfil de tolerabilidade favorável. Entretanto, tais avanços vêm acompanhados de desafios, incluindo custos elevados e efeitos colaterais potenciais, como infecções oportunistas e risco de malignidades (HAUSER & CREE, 2020; TRAVERS *et al*, 2022).

O manejo de surtos agudos geralmente envolve o uso de corticosteroides em altas doses

para acelerar a recuperação clínica, reduzindo a inflamação ativa. Nos casos em que essa abordagem não é suficiente, a plasmaférese pode ser considerada. No entanto, essas intervenções têm impacto limitado na progressão de longo prazo da doença (HAKI *et al*., 2024; TRAVERS *et al*., 2022)

O tratamento sintomático também desempenha um papel crucial, abordando problemas comuns como fadiga, espasticidade, dor neuropática e disfunções urinárias. Por exemplo, a espasticidade pode ser tratada com fisioterapia e medicamentos como baclofeno e gabapentina. Para a disfunção urinária, opções incluem anticolinérgicos e cateterismo intermitente. Essas estratégias ajudam a melhorar a funcionalidade diária e a qualidade de vida dos pacientes (HAKI *et al*, 2024).

Apesar dos avanços consideráveis nas TMDs, uma necessidade não atendida persiste no tratamento das formas progressivas de EM, como a esclerose múltipla primária progressiva (EMPP). Atualmente, o ocrelizumabe é a única terapia aprovada para esta condição, oferecendo benefícios modestos na redução da progressão da incapacidade. Pesquisas contínuas buscam desenvolver estratégias que promovam a remielinização e a reparação do tecido cerebral, marcando uma nova fronteira no manejo da doença (HAUSER & CREE, 2020; TRAVERS *et al*., 2022).

Concluindo, o tratamento da esclerose múltipla tem se beneficiado enormemente de avanços científicos, transformando o prognóstico de muitos pacientes. No entanto, a complexidade crescente das opções terapêuticas exige uma abordagem personalizada, baseada nas características individuais da doença e nas preferências dos pacientes.

CONCLUSÃO

As doenças de Alzheimer, Parkinson e Esclerose Múltipla representam desafios significativos no campo da medicina, devido à sua complexidade fisiopatológica e impacto na qualidade de vida dos pacientes. Embora avanços significativos tenham sido alcançados no manejo terapêutico dessas condições, muitas lacunas permanecem, especialmente no que diz respeito à cura e à prevenção. No caso da doença de Alzheimer, os tratamentos atuais são principalmente sintomáticos, com algumas abordagens emergentes mostrando potencial para modificar o curso da doença. Por outro lado, a doença de Parkinson conta com terapias que melhoram significativamente os sintomas motores, embora a progressão da neurodegeneração permaneça inevitável. A esclerose múltipla, por sua vez, tem se beneficiado de avanços consideráveis em terapias modificadoras da doença, especialmente com o uso de anticorpos monoclonais e moduladores imunológicos, que reduzem a atividade inflamatória e estabilizam lesões neurológicas. Apesar dessas conquistas, os altos custos associados aos tratametos mais modernos e a variabilidade de resposta entre os pacientes ainda representam barreiras consideráveis.

Além disso, a personalização terapêutica, fundamentada em biomarcadores específicos e na individualidade de cada paciente, permanece como uma necessidade urgente no manejo dessas doenças. Portanto, o progresso contínuo da pesquisa em áreas como terapia gênica, remielinização e intervenções neuroprotetoras é essencial para superar essas limitações. Investimentos em abordagens inovadoras, acessibilidade terapêutica e cuidados integrados permitirão avanços no tratamento dessas doenças neurodegenerativas, promovendo melhor qualidade de vida para os pacientes e seus familiares.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGNELLO, S.; CIACCIO, M. Neurodegenerative Diseases: From Molecular Basis to Therapy. International Journal of Molecular Sciences. v. 23, p. 12854, 2022. DOI: 10.3390/ijms232112854.

BREIJYEH, Z.; KARAMAN, R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. Molecules, v. 25, p. 5789, 2020. DOI: 10.3390/molecules25245789.

DUGGER, BN.; DICKSON, DW. Pathology of Neurodegenerative Diseases. Cold Spring Harbor Perspectives in biology, v. 9, p. a028035, 2017. DOI: 10.1101/cshperspect.a028035.

HAKI *et al*. Review of Multiple Sclerosis: Epidemiology, Etiology, Pathophysiology, and Treatment. Medicine, v. 103, n. 8, p. e37297, 2024. DOI: 10.1097/MD.0000000000037297.

HAUSER, SL.; CREE, BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A review. American Journal of Medicine, v. 133, n. 12, p. 1380-1390.e2, 2020. DOI: 10.1016/j.amjmed.2020.05.049.

HAYES. Parkinson's Disease and Parkinsonism. The American Journal of Medicine, v. 132, n. 7, p. 802–807, 2019. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.03.001.

JANKOVIC, J. Parkinson's Disease: Clinical Features and Diagnosis. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, v. 79, n. 4, p. 368–376, 2008. DOI: 10.1136/jnnp.2007.131045.

KALIA, LV.; LANG, AE. Parkinson's Disease. Lancet (London, England), v. 386, n. 9996, p. 896–912, 2015. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61393-3.

KHAN, T. *et al*. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. Current Neuropharmacology, v. 18, n. 11, p. 1106-1125, 2020. DOI: 10.2174/1570159X18666200528142429.

OBESO, JA. *et al.* Past, Present, and Future of Parkinson's Disease: A Special Essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society, v. 32, n. 9, p. 1264-1310, 2017. DOI: 10.1002/mds.27115.

PASSERI, E. *et al.* Alzheimer's Disease: Treatment Strategies and their Limitations. International Journal of Molecular Sciences. v. 23, p. 13954, 2022. DOI: 10.3390/ijms232213954.

TRAVERS, MK. *et al*. Multiple Sclerosis: Diagnosis, Disease-Modifying Therapy, and Prognosis. Australian Journal of General Practice, v. 51, n. 4, p. 199-203, 2022. DOI: 10.31128/AJGP-04-22-5796.

TWAROWSKI, A.; HERBET, M. Inflammatory Processes in Alzheimer's Disease-Pathomechanism, Diagnosis and Treatment: A review. International Journal of Molecular Sciences, v. 24, n. 7, p. 6518, 2023. DOI: 10.3390/ijms24076518.