



CIÊNCIAS DA SAÚDE

ÁREA MÉDICA: NEUROLOGIA

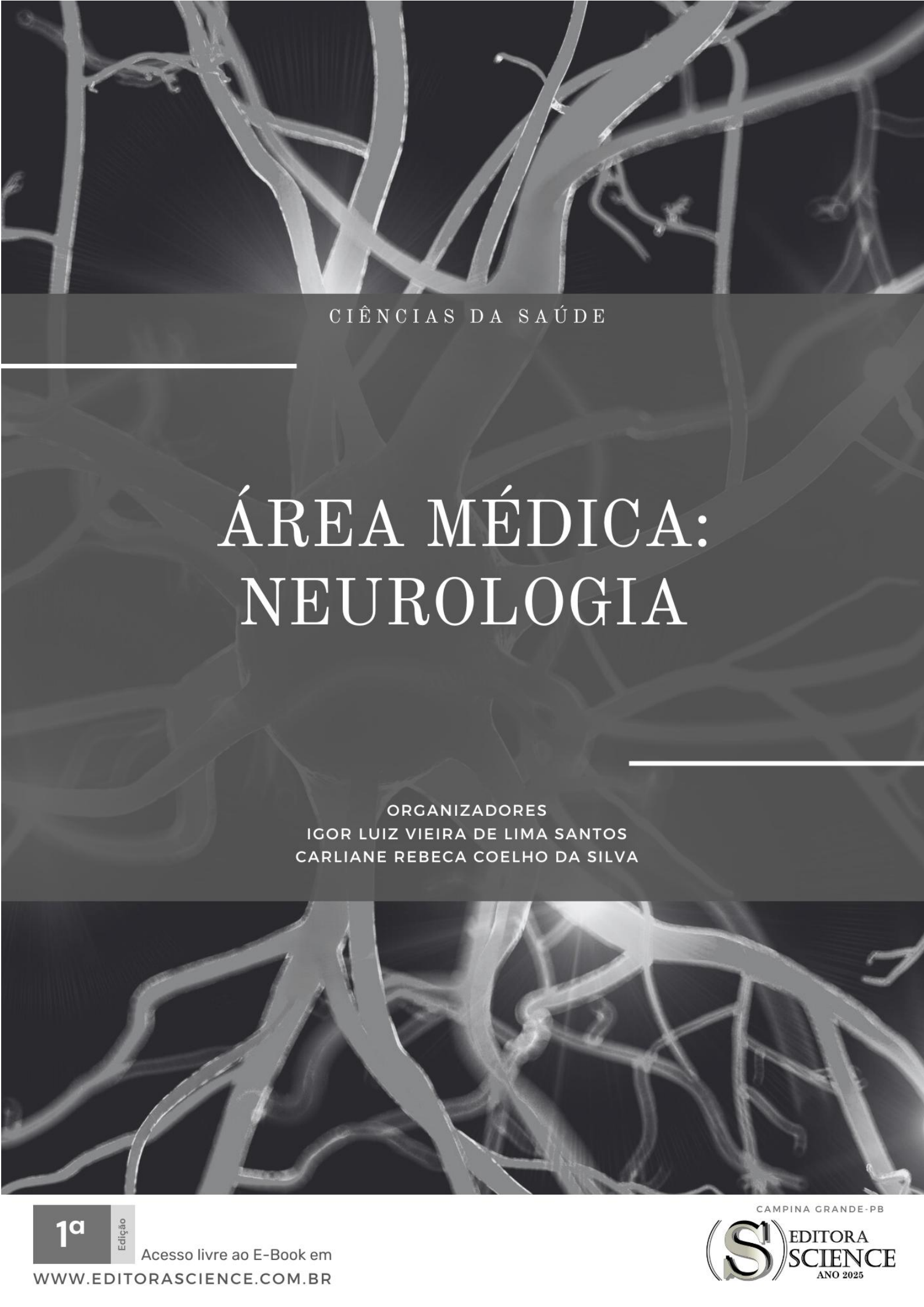
ORGANIZADORES
IGOR LUIZ VIEIRA DE LIMA SANTOS
CARLIANE REBECA COELHO DA SILVA

1ª

Edição

Acesso livre ao E-Book em
WWW.EDITORASCIENCE.COM.BR

 EDITORA
SCIENCE
ANO 2025



CIÊNCIAS DA SAÚDE

ÁREA MÉDICA: NEUROLOGIA

ORGANIZADORES
IGOR LUIZ VIEIRA DE LIMA SANTOS
CARLIANE REBECA COELHO DA SILVA

1ª

Edição

Acesso livre ao E-Book em
WWW.EDITORASCIENCE.COM.BR

CAMPINA GRANDE-PB

 EDITORA
SCIENCE
ANO 2025

Todos os Direitos Desta Edição Reservados à
© 2025 EDITORA SCIENCE
Av. Marechal Floriano Peixoto. 5000.
Campina Grande, PB, 58434-500.
CNPJ: 42.754.503/0001-00

REGISTRO CBL (Câmara Brasileira do Livro)

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Área médica [livro eletrônico] : neurologia /
organizadores Igor Luiz Vieira de Lima
Santos, Carliane Rebeca Coelho da Silva. --
Campina Grande, PB : Ed. dos Autores,
2025. -- (Ciências da saúde)
PDF

Vários autores.
Bibliografia.
ISBN 978-65-01-33057-0

1. Neurociência 2. Neurologia 3. Neurologia -
Obras de divulgação I. Santos, Igor Luiz Vieira
de Lima. II. Silva, Carliane Rebeca Coelho da.
III. Série.

25-252216

CDD-616.8
NLM-WL-100

Índices para catálogo sistemático:

1. Neurologia : Medicina 616.8

Aline Grazielle Benitez - Bibliotecária - CRB-1/3129



<https://doi.org/10.56001/25.9786501330570>

Para consulta na CBL acesse: <https://www.cbldados.org.br/isbn/pesquisa/>



Editora–Chefe

Pós-Dra. Carliane Rebeca Coelho da Silva

Editores Organizadores

Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos

Pós-Dra. Carliane Rebeca Coelho da Silva

Editoração e Diagramação

Corpo Técnico da Editora Science

Revisão Principal/Por Pares

Os Autores / Revisores *Ad Hoc* / Corpo
Editorial / Organizadores

Revisão Final

Pós-Dra. Carliane Rebeca Coelho da Silva

Programas Registrados de Design

©Canva Pro Registered Design



Copyright © 2025 Editora Science

Copyright Textual © 2025 Os autores

*Copyright da Edição © 2025 Editora
Science*

*Todos os Direitos e os Termos de Cessão de
Direitos Autorais para esta edição foram
cedidos à Editora Science pelos próprios
autores.*

Declaração de Direitos

Todos os direitos reservados.

Qualquer parte deste livro pode ser reproduzida, transmitida de qualquer forma ou por qualquer meio, eletrônico, mecânico, fotocópia, microfilmagem, gravação ou de outra forma, desde que citada a fonte. Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0). <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Todos os artigos de autoria inédita, revisão, comentários, opiniões, resultados, conclusões ou recomendações são de inteira responsabilidade do(s) autor(es), e não refletem necessariamente as opiniões dos editores e/ou da empresa.

Para cópias impressas, para compras em massa e/ou informações sobre este e outros títulos da © Editora Science, entre em contato com a editora pelo telefone: Tel.: +55-83-991647953; E-mail: contato@editorascience.com ou editorascience@gmail.com

Siga nossas redes sociais fique por dentro das novidades e amplie o alcance dos nossos livros:

Facebook: <http://www.facebook.com/editorascience>

Instagram: <https://www.instagram.com/editorascience>

© 2025 EDITORA SCIENCE

Editora-Chefe:

PÓS-DRA. CARLIANE REBECA COELHO DA SILVA (EDITORA-CHEFE)

Gerente Editorial:

PROF. DR. IGOR LUIZ VIEIRA DE LIMA SANTOS (UFCG)

Conselho Editorial:

PÓS-DRA. CARLIANE REBECA COELHO DA SILVA (EDITORA-CHEFE)

PROF. DR. IGOR LUIZ VIEIRA DE LIMA SANTOS (UFCG)

DRA. LUCIANA AMARAL DE MASCENA COSTA (UFRPE)

PÓS-DRA. AYRLES FERNANDA BRANDÃO DA SILVA (UFCE)

Corpo Editorial:

DR. MARCUS VINICIUS PERALVA SANTOS (IFTO)

DR. RÔMULO ALVES DE OLIVEIRA (IFSE)

DRA. ROSEANNE SANTOS DE CARVALHO (IFSE)

PÓS-DRA. CARLIANE REBECA COELHO DA SILVA (EDITORA-CHEFE)

DRA. FERNANDA MIGUEL DE ANDRADE (FMS)

DR. MILTON GONÇALVES DA SILVA JUNIOR (UNIARAGUAIA)

DRA. WELMA EMIDIO DA SILVA (FIS)

DRA. AYRLES FERNANDA BRANDÃO (UFCE)

DR. GABRIEL PARISOTTO (UNISUAM)

DR. IGOR LUIZ VIEIRA DE LIMA SANTOS (UFCG)

ME. LÚCIA MAGNÓLIA ALBUQUERQUE SOARES DE CAMARGO (UNIFACISA)

DRA. LUCIANA AMARAL DE MASCENA COSTA (UFRPE)

ME. MARCELO SALVADOR CELESTINO (UNESP)

PÓS-DRA. ELIANA NAPOLEÃO COZENDEY DA SILVA (FIOCRUZ-ENSP)

DR. EDIGAR HENRIQUE VAZ DIAS (UFCAT)

DR. HENRIQUE MACIEL VIEIRA DE MORAES (UFRJ)

DR. CRISTIANO CUNHA COSTA (UFS)

MSC. DANIEL DA SILVA GOMES (UFPB)

DRA. FRANCIELI DE FATIMA MISSIO (UFSM)

DR. JOSÉ OLÍVIO LOPES VIEIRA JÚNIOR (UENF)

DRA. NARA HELENA TAVARES DA PONTE (UEAP)

DR. LUIZ ALEXANDRE VALADÃO DE SOUZA (SME-RJ)

PÓS-DRA. MICHELE APARECIDA CERQUEIRA RODRIGUES (UFLO)

PÓS-DR. MARCOS PEREIRA DOS SANTOS (FACUR)

LICENSE PUBLICATION DETAILS

Copyright © 2025 Editora Science

Copyright Notice

All content in this work, except where otherwise noted, is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license which permits copying, distribution, and adaptation of the work, provided the original work is properly cited and any changes from the original work are properly indicated. Any altered, transformed, or adapted form of the work may only be distributed under the same or similar license to this one.

© 2025 by Carliane Rebeca Coelho da Silva is licensed under Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International 



**Attribution-NonCommercial-
NoDerivatives 4.0 International
(CC BY-NC-ND 4.0)**

HOW CITE THIS BOOK:

NLM Citation

Santos ILVL, Silva CRC, editor. *Área Médica: Neurologia*. 1st ed. Campina Grande (PB): Editora Science; 2025.

APA Citation

Santos, I. L. V. L. & Silva, C. R. C. (Eds.). (2025). *Área Médica: Neurologia*. (1st ed.). Editora Science.

ABNT Brazilian Citation NBR 6023:2018

SANTOS, I. L. V. L.; SILVA, C. R. C. **Área Médica: Neurologia**. 1. ed. Campina Grande: Editora Science, 2025.

WHERE ACCESS THIS BOOK:

www.editorascience.com.br/

Sumário

CAPÍTULO 1	1
CEFALEIAS TENSIONAL E EM SALVAS: CLASSIFICAÇÃO E DIAGNÓSTICO	1
TENSION AND CLUSTER HEADACHES: CLASSIFICATION AND DIAGNOSIS	1
DOI: https://doi.org/10.56001/25.9786501330570.01	1
Skarllet Cândida Silva dos Santos	1
Suleimane Baldé	1
Danielle Martins Correia	1
Daniel Martins Correia	1
Analuiza Silva Tenório Luna Sarmento	1
CAPÍTULO 2	17
CONHECIMENTO DOS PAIS SOBRE A SÍNDROME DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO NA INFÂNCIA	17
PARENTS' KNOWLEDGE ABOUT OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME IN CHILDHOOD	17
DOI: https://doi.org/10.56001/25.9786501330570.02	17
Felipe dos Santos Carvalho	17
Sávio Henrique Lira Campos	17
André Vinícius Lira Campos	17
Arthur Lorenzo Lira Campos	17
Ana de Lourdes Sá de Lira	17
CAPÍTULO 3	31
PERFIL LINGUÍSTICO EM CRIANÇAS BRASILEIRAS COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA)	31
LINGUISTIC AND COMMUNICATIVE PROFILE OF BRAZILIAN CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER (ASD)	31
DOI: https://doi.org/10.56001/25.9786501330570.03	31
Iara Maria Ferreira Santos	31
CAPÍTULO 4	45
ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO DA DOENÇA DE ALZHEIMER	45
PREVENTION STRATEGIES FOR ALZHEIMER'S DISEASE	45
DOI: https://doi.org/10.56001/25.9786501330570.04	45
Debora da Silva Baldivia	45
Matheus Henrique Franco Alves	45
Maria Victória Benites Rodrigues	45

Pedro Henrique Patrício Barbosa	45
Ígor Víctor da Silva	45
Isabella Giunco Estigarribia	46
Alércio da Silva Soutilha	46
Emilha Uzum Papaya	46
Robert Sousa Lima	46
Alex Santos Oliveira	46
Helder Freitas dos Santos	46
Paola dos Santos da Rocha	46
Edson Lucas dos Santos	46
Jaqueline Ferreira Campos	47
Kely de Picoli Souza	47

CAPÍTULO 5 **59**

COMPREENDENDO O ALZHEIMER: SINAIS CLÍNICOS E PROCESSO DIAGNÓSTICO	59
UNDERSTANDING ALZHEIMER'S: CLINICAL SIGNS AND DIAGNOSTIC PROCESS	59
DOI: https://doi.org/10.56001/25.9786501330570.05	59
Emilha Uzum Papaya	59
Matheus Henrique Franco Alves	59
Maria Victória Benites Rodrigues	59
Igor Victor da Silva	59
Vitor Simon Araújo	59
Alércio da Silva Soutilha	60
Alex Santos Oliveira	60
Isabella Giunco Estigarribia	60
Pedro Henrique Patrício Barbosa	60
Helder Freitas dos Santos	60
Debora da Silva Baldivia	60
Paola dos Santos da Rocha	60
Jaqueline Ferreira Campos	60
Edson Lucas dos Santos	61
Kely de Picoli Souza	61

CAPÍTULO 6 **76**

SUBTIPOS NEUROPATOLOGICOS DA DOENÇA DE ALZHEIMER	76
NEUROPATHOLOGICAL SUBTYPES OF ALZHEIMER'S DISEASE	76
DOI: https://doi.org/10.56001/25.9786501330570.06	76
Elize Musachio	76
Gabriela Acunha Razzera	76
Débora Luísa Filipetto Pulcinelli	76
Jackeline de Miranda Schmidt	76
Caroline Prado Rehbein	76

Fernanda dos Santos Trombini	76
Nathália Cardoso de Afonso Bonotto	77
Cindhy Suely da Silva Medeiros	77
Fernanda Barbisan	77
Maria Denise Schimith	77

CAPÍTULO 7 **89**

ANTICORPOS MONOCLONAIS NA DOENÇA DE ALZHEIMER: FUNDAMENTOS E APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS	89
MONOCLONAL ANTIBODIES IN ALZHEIMER'S DISEASE: FUNDAMENTALS AND THERAPEUTIC APPLICATIONS	89
DOI: https://doi.org/10.56001/25.9786501330570.07	89
Gabriela Acunha Razzera	89
Elize Musachio	89
Maria Eduarda Chelotti	89
Ana Laura Kerkhoff Escher	89
Débora Luisa Felipetto Pulcinelli	89
Giovana Bolzan Fortes	90
Natália Hentschke	90
Cindhy Suely da Silva Medeiros	90
Jackeline de Miranda Schmidt	90
Fernanda Barbisan	90

CAPÍTULO 8 **103**

ESTIMULAÇÃO EPIDURAL NA LESÃO MEDULAR CRÔNICA: EVIDÊNCIAS ATUAIS E APLICAÇÕES CLÍNICAS	103
EPIDURAL STIMULATION IN CHRONIC SPINAL CORD INJURY: CURRENT EVIDENCE AND CLINICAL APPLICATIONS	103
DOI: https://doi.org/10.56001/25.9786501330570.08	103
Emerson de Carvalho	103
Jéssica da Silva Lamp (Orientadora/Coautora)	103

CAPÍTULO 9 **118**

PUBLIQUE COM A SCIENCE EM FLUXO CONTÍNUO	118
<i>PUBLISH WITH SCIENCE IN CONTINUOUS FLOW</i>	118
DOI: https://doi.org/10.56001/25.9786501330570.09	118
AUTORES	118
AUTORES	118
AUTORES	118

SOBRE OS ORGANIZADORES DO LIVRO DADOS CNPQ: **120**

PREFÁCIO À 1ª EDIÇÃO

A neurologia é uma das áreas mais fascinantes da medicina, responsável pelo estudo do sistema nervoso e suas complexas interações com o organismo humano. Com os avanços científicos e tecnológicos das últimas décadas, a compreensão das doenças neurológicas tem se expandido significativamente, possibilitando diagnósticos mais precisos e tratamentos inovadores.

Este livro, *Área Médica: Neurologia*, surge como um instrumento essencial para estudantes, profissionais da saúde e pesquisadores que desejam aprofundar seus conhecimentos nessa especialidade tão desafiadora e vital. Abordando desde os conceitos fundamentais até os mais recentes avanços, a obra traz uma visão abrangente sobre os distúrbios neurológicos, suas bases fisiopatológicas, diagnóstico diferencial e abordagens terapêuticas.

Com uma linguagem clara e objetiva, os autores e colaboradores compartilham sua experiência clínica e acadêmica para oferecer um material didático e atualizado, facilitando a compreensão dos princípios neurológicos e sua aplicação na prática profissional. Além disso, os capítulos contemplam estudos de caso e diretrizes que orientam a tomada de decisão na condução de diferentes condições neurológicas.

Esperamos que esta obra contribua para a formação de profissionais mais preparados e engajados no desafio de compreender e tratar doenças do sistema nervoso. Que ela seja uma fonte de inspiração e conhecimento para todos os leitores, incentivando a busca constante pela excelência na área da neurologia.

Boa Leitura

Os Organizadores

CAPÍTULO 1

CEFALÉIAS TENSIONAL E EM SALVAS: CLASSIFICAÇÃO E DIAGNÓSTICO

TENSION AND CLUSTER HEADACHES: CLASSIFICATION AND DIAGNOSIS

DOI: <https://doi.org/10.56001/25.9786501330570.01>

Submetido em: 30/01/2025

Revisado em: 12/02/2025

Publicado em: 14/02/2025

Skarllet Cândida Silva dos Santos

Universidade Federal de Alagoas, Faculdade de Medicina, Maceió - AL

<http://lattes.cnpq.br/3598512014891938>

Suleimane Baldé

Universidade Federal de Alagoas, Faculdade de Medicina, Maceió - AL

<http://lattes.cnpq.br/3694698092225070>

Danielle Martins Correia

Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Jequié – BA

<http://lattes.cnpq.br/4783675178250034>

Daniel Martins Correia

Universidade Federal de Alagoas, Complexo de Ciências Médicas,

Arapiraca - AL

<http://lattes.cnpq.br/9616045525330889>

Analuiza Silva Tenório Luna Sarmento

Universidade Federal de Alagoas, Faculdade de Medicina, Maceió -AL

<http://lattes.cnpq.br/0557463964228805>

Introdução

As cefaleias têm dois grandes grupos de classificação, as primárias e as secundárias. As primárias, que são o assunto deste capítulo, são a doença propriamente dita, e não possuem um processo patológico delineado. Elas têm como definição a dor de acometimento cefálico (CRUZ, *et al.*, 2017, p. 1), e são subdivididas em migrânea - também conhecida como enxaqueca -, cefaleia do tipo tensão (CTT)/ tensional, cefaleias trigeminoautonômicas e outras cefaleias primárias¹. Já as secundárias, representam sintomas de outra patologia existente.

Segundo Neto e Takayanagui (2013) a maioria das pessoas, em algum momento de suas vidas, já sofreu ou sofre deste mal. A prevalência em um período de 1 ano, chega perto de 90%, e, ao longo da vida, pode chegar ao assombroso número de 99%. Nesse sentido, essas patologias são queixas frequentes nos ambulatórios de clínica médica e de neurologia, além de grande causa de queixas nos ambientes de trabalho; espaços acadêmicos e no universo escolar, sendo um problema de saúde pública no Brasil e no mundo. Neste capítulo, daremos ênfase na classificação e no

diagnóstico correto dessas patologias (cefaleia tensional e à cefaleia em salvas), por meio da revisão bibliográfica sobre o tema, ademais, o estudo busca contribuir com a prática médica, destacando os principais tratamentos para um manejo clínico mais eficiente para cada caso.

Essa pesquisa está embasada nos seguintes estudiosos: CRUZ (2017), DE KANIECKI (2012), ROBBINS, MS, *ET AL.* (2016) E INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY (IHS) (2018) e está organizado em quinze tópicos que buscam responder as seguintes questões: o que cefaleia? Quais suas causas? Como são classificadas? Como diagnosticar e tratar? Quais as melhores formas de tratamentos, e qual o perfil dos pacientes que são acometidos pelas cefaleias?

¹ Essa é a classificação das cefaleias primárias segundo a International Classification of headache Disorders 3rd edition (ICHD-3).

Cefaleia Tensional

Epidemiologia

“Dados do estudo Global Burden of Disease (GBD) estimaram que houve 882,4 milhões de novos casos de CTT globalmente em 2017. Neste estudo, houve 63,6 milhões de novos casos na União Europeia e 44,5 milhões de novos casos nos EUA”. (ASHINA, S., *et al*, 2021, p. 2). Além desses dados de incidência, vários estudos indicam que há prevalência maior em mulheres do que em homens na patologia em evidência, devido a questões hormonais e ao estresse.

A cefaleia do tipo tensão é uma das doenças que mais implica em gastos, hodiernamente, devido à sua alta prevalência, todavia, ainda é uma doença subdiagnosticada, subtratada e subnotificada, o que ratifica os escassos estudos epidemiológicos publicados sobre a temática. De acordo com BOSSO *et.al* (2021) mais de 40% dos pacientes acometidos por Cefaleia Tensional referem prejuízo funcional por causa da dor. Entretanto, isso fica mais evidente em indivíduos com CTT crônica, que podem perder três vezes mais dias de trabalho do que aqueles com CTT episódica.

Um estudo de revisão sobre a prevalência global de cefaleia, publicado no *The Journal of Headache and Pain*, mostrou que uma cefaleia ativa de qualquer tipo estava presente em 52% da população mundial acima de 5 anos, sendo 44,4% em homens, 57,8% em mulheres. Em relação a natureza da cefaleia, a enxaqueca está presente em 14,0% dos casos, nos homens em 8,6%, e nas mulheres em 17,0%; já a cefaleia do tipo tensão (CTT) está presente em 26,0% casos, estando em 23,4% nos homens e, 27,1% nas mulheres.

Epidemiologia em Acadêmicos

Em um estudo realizado em acadêmicos de sete cursos da área da saúde, da Universidade Federal da Paraíba (UFPB), 98,2% dos 165 alunos e alunas participantes tiveram cefaleia ao longo da vida acadêmica, com predominância no sexo feminino, sendo as cefaleias primárias do tipo enxaqueca e a tensional as mais frequentes. Além desse, outros estudos epidemiológicos como os realizados na Universidade Federal de Goiás e na Universidade de Taubaté demonstraram uma prevalência de 34,5% de cefaleia entre estudantes de enfermagem e 98,8% em estudantes de medicina e psicologia, respectivamente.

De acordo com uma revisão sistemática sobre cefaleia em estudantes de medicina, houve maior prevalência de doença nesses estudantes em relação à população

em geral. Nesse grupo em específico, foram mais frequentes o tipo tensional e o tipo migrânea, correspondendo a, respectivamente, 64,7% e 18,7% dos casos. Essa situação seria justificada pela baixa procura dos estudantes por ajuda médica, aliado aos maus hábitos de vida, como falta de exercício físico, estresse e distúrbios do sono. (TORRES *et. al*, 2020, p. 14).

Fisiopatologia

Acreditava-se que contrações prolongadas da musculatura pericraniana eram a causa da cefaleia do tipo tensão, atualmente, os estudos indicam que tanto mecanismos centrais quanto o periférico de vias de produção da dor estão envolvidos nas gênesis da cefaleia tensional, apesar da fisiopatologia não estar totalmente esclarecida. Os mecanismos periféricos da dor incluem mecanismos miofasciais, que potencialmente estariam relacionados a origem da fisiopatologia da CTT, pois aumentariam a sensibilidade periférica dos nociceptores, além de fatores genéticos como a presença de enxaqueca familiar. Já os mecanismos centrais envolvem diversos fatores, o próprio elemento psicológico (estresse, depressão e ansiedade) apresenta íntima relação com a CTT, embora não se compreenda totalmente sua forma de ação.

Ademais, CRUZ (2017) explica outros fatores responsáveis pelo desenvolvimento da CTT:

Substâncias endógenas alteradas também são cogitadas como causadoras. Por exemplo, baixo nível de endorfina no líquido, que resultaria em alodínea prolongada, bem como níveis reduzidos de serotonina - um neurotransmissor participante do processo de modulação da dor - por apresentar uma ação antinociceptiva. Fato comprovado pela melhora da patologia através da administração de Amitriptilina (um antidepressivo tricíclico inibidor seletivo da receptação deste neurotransmissor) a indivíduos com CTT crônica. (CRUZ *et al.*, 2017, p. 55-56).

É importante salientar que tem havido estudos do papel do óxido nítrico (NO) no desencadeamento da dor em pacientes portadores de CTT, pois o trinitrato de glicerila (substância que atua na formação do NO) piora a dor destes pacientes, ao passo que a inibição da síntese do NO, com NG-monometil-L-arginina (L- NMMA) reduziu a dor e a rigidez muscular em pacientes, apoiando o papel do NO na modulação da dor em CTT. (ASHINA *et. al*, 2021; NETO; TAKAYANAGUI, 2013).

Manifestações Clínicas

A cefaleia tensional é um distúrbio neurológico com ataques de leve a moderada intensidade e poucos sintomas associados. Pode ter localização variável em faixa, frontal, no meio da cabeça, parte posterior, nuca ou toda a cabeça. Classicamente a dor se manifesta bilateralmente, em forma de peso ou pressão. Luz, cheiros, movimentos da cabeça não costumam piorar a dor. Não são acompanhadas por enjoo ou vômitos, como é típico da migrânea, apesar disso, algumas vezes é mal definida, mas dificilmente se apresentará como unilateral e latejante. A CTT pode estar associada a outros tipos de dor de cabeça, em especial a enxaqueca, e esses sintomas se misturarem ou sobreporem-se, o que dificulta ou confunde o diagnóstico. (SILVA, 2017).

Classificação

A cefaleia tensional é organizada em episódica infrequente, episódica frequente, crônica e provável cefaleia do tipo tensão, a partir de critérios temporais:

Cefaleia do tipo tensão episódica infrequente: É caracterizada por episódios pouco frequentes de cefaleia tipicamente bilateral, caracteristicamente em pressão ou aperto e de intensidade fraca a moderada, durando de minutos a dias. “Tem mínimo de 10 episódios em um único dia por mês –máximo de 12 dias por ano –cada um durando de 30 minutos a 7 dias”. (CRUZ et. al, 2017, p. 55; IHS, 2018, p. 36;).

Cefaleia do tipo tensão episódica frequente: O que diferencia essa classificação de CTT da anteriormente citada, é a frequência dos episódios, no mais a cefaleia continua tipicamente bilateral, de qualidade em pressão ou aperto e de intensidade leve a moderada, durando de minutos a dias. Tem um mínimo de 10 episódios que ocorrem em 1 a 14 dias, por mais de três meses, ficando entre 12 e 179 dias/ano, cuja duração se dá entre 30 minutos e 7 dias. (CRUZ et. al, 2017, p. 55; IHS, 2018, p. 36;).

Cefaleia do tipo tensão crônica: É descrita como evolução a partir da cefaleia tensional episódica frequente, com episódios diários ou muito frequentes de dor tipicamente bilateral, de qualidade em pressão ou aperto e de intensidade fraca a moderada. Está presente em 15 dias ou mais por mês ao longo de mais de 3 meses, anualmente – perdurando horas, dias ou sem remissão. (CRUZ et. al, 2017, p. 55; IHS, 2018, p. 37;).

Provável cefaleia do tipo tensão: A cefaleia do tipo tensão-símile não apresenta uma das características necessárias para preencher todos os critérios para um tipo ou

subtipo de cefaleia do tipo tensão: episódica infrequente, episódica frequente ou crônica, e não preenche os critérios para outro tipo de cefaleia. (IHS, 2018, p. 38).

Diagnóstico

Para fechar o diagnóstico é necessário excluir condições como enxaqueca e cefaleia secundárias, dado a possível sobreposição de sintomas. O diagnóstico é essencialmente clínico, a partir da anamnese e do exame físico, e deve preencher os critérios clínicos mencionados nas tabelas abaixo:

Tabela 1. Critérios diagnóstico para cefaleia do tipo tensão episódica infrequente.

A. Ao menos 10 episódios de cefaleia ocorrendo em <1 dia/mês em média (<12 dias/ano) e preenchendo os critérios B-D
B. Duração de 30 minutos a sete dias
C. Ao menos duas das quatro seguintes características: 1. localização bilateral 2. qualidade em pressão ou aperto (não pulsátil) 3. intensidade fraca ou moderada 4. não agravada por atividade física rotineira como caminhar ou subir escadas
D. Ambos os seguintes: 1. ausência de náusea ou vômitos 2. fotofobia ou fonofobia (apenas uma delas pode estar presente)
E. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3.1

Fonte: The International Classification of Headache Disorders, 2018.

Tabela 2. Critérios diagnóstico para cefaleia do tipo tensão episódica frequente.

A. Ao menos 10 episódios de cefaleia ocorrendo em média em 1-14 dias/mês por > 3 meses (≥ 12 e <180 dias por ano) e preenchendo os critérios B-D
B. Duração de 30 minutos a sete dias
C. Ao menos duas das seguintes quatro características: 1. localização bilateral 2. qualidade em pressão ou aperto (não pulsátil) 3. intensidade fraca ou moderada 4. não agravada por atividade física rotineira como caminhar ou subir escadas
D. Ambos os seguintes: 1. ausência de náusea ou vômitos 2. fotofobia ou fonofobia (apenas uma delas pode estar presente)

E. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3.1

Fonte: The International Classification of Headache Disorders, 2018.

Tabela 3. Critérios diagnósticos para cefaleia do tipo tensão crônica.

A. Cefaleia ocorrendo em média em ≥ 15 dias/mês, por > 3 meses (≥ 180 dias/ano), preenchendo os critérios B-D
B. Duração de horas a dias, ou sem remissão
C. Ao menos duas das seguintes quatro características: 1. localização bilateral 2. qualidade em pressão ou aperto (não pulsátil) 3. intensidade fraca ou moderada 4. não agravada por atividade física rotineira como caminhar ou subir escadas
D. Ambos os seguintes: 1. não mais do que um dos seguintes: fotofobia, fonofobia ou náusea leve 2. ausência de náusea moderada ou intensa ou de vômitos
E. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3.1-3

Fonte: The International Classification of Headache Disorders, 3 ed. 2018.

Tratamento

Como esse tipo de cefaleia pode estar intrinsicamente relacionada a fatores do ambiente, ter hábitos saudáveis como praticar exercícios físicos, adotar alimentação saudável, manter a regularidade do sono e ter momentos de lazer, podem trazer benefícios para o tratamento da CTT.

As crises da CTT são frequentemente de leve a moderada intensidade, por isso normalmente são resolvidas com uso de analgésicos ou anti-inflamatórios não hormonais (AINH). Nos casos de CTT episódica frequente ou crônica, ou como forma de prevenir crises, a amitriptilina, fármaco pertencente a classe dos antidepressivos tricíclicos, é o mais utilizado.

Tabela 4. Terapias preventivas não farmacológicas para cefaleia do tipo tensional.

Tratamento	Nível de recomendação ¹
Biofeedback EMG	A
Terapia cognitivo-comportamental	C
Treinamento de relaxamento	C
Fisioterapia	C
Acupuntura	C

¹ Diretrizes da Federação Europeia de Sociedades Neurológicas. Uma Classificação Nível A (efetivo) exigia pelo menos um estudo convincente de Classe I ou dois estudos convincentes consistentes de Classe II. Uma classificação de Nível B (provavelmente eficaz) exigia pelo menos um estudo convincente de Classe II ou evidência esmagadora de Classe III. Uma classificação de Nível C (possivelmente eficaz) exigia pelo menos dois estudos convincentes de Classe III.

Fonte: Adaptado de Kaniecki (2012, p. 830, tradução nossa).

Tabela 5. Terapias agudas para cefaleia do tipo tensional.

Agente	Dose	Nível de recomendação ²
Acetaminofeno	500 mg a 1000 mg	A
Aspirina	500 mg a 1000 mg	A
Ibuprofeno	200 mg a 800 mg	A
Cetoprofeno	25 mg a 50 mg	A
Naproxeno	375 mg a 550 mg	A
Diclofenaco	12,5 mg a 100 mg	A
Cafeína	65 mg a 200 mg	B

² Diretrizes da Federação Europeia de Sociedades Neurológicas. Classificação A Nível A (efetivo) exigia pelo menos um estudo convincente de Classe I ou dois estudos convincentes consistentes de Classe II. Uma classificação de Nível B (provavelmente eficaz) exigia pelo menos um estudo convincente de Classe II ou evidência esmagadora de Classe III. Uma classificação de Nível C (possivelmente eficaz) exigia pelo menos dois estudos convincentes de Classe III.

Fonte: Adaptado de Kaniecki (2012, p. 831, tradução nossa).

Tabela 6. Terapias farmacológicas preventivas para cefaleia do tipo tensional.

Agente	Dose diária	Nível de recomendação ³
Amitriptilina	30mg a 75mg	A
Mirtazapina	30 mg	B
Venlafaxina	150 mg	B
Clomipramina	75 mg a 150 mg	B

³ Diretrizes da Federação Europeia de Sociedades Neurológicas. Classificação A Nível A (efetivo) exigia pelo menos um estudo convincente de Classe I ou dois estudos convincentes consistentes de Classe II. Uma classificação de Nível B (provavelmente eficaz) exigia pelo menos um estudo convincente de Classe II ou evidência esmagadora de Classe III. Uma classificação de Nível C (possivelmente eficaz) exigia pelo menos dois estudos convincentes de Classe III.

Fonte: Adaptado de Kaniecki (2012, p. 832, tradução nossa).

Cefaleia em Salvas

Epidemiologia

A cefaleia em salvas (CS) é uma patologia primária debilitante que faz parte do grupo das cefaleias trigêminoautonômicas (CTAs), juntamente com mais quatro subtipos:

hemicrania paroxística, crises de cefaleia neuralgiforme unilateral breve, hemicrania contínua, e provável cefaleia trigeminoautônômica. Elas têm como características em comum dor craniana além de alterações autonômicas parassimpáticas crânio faciais, segundo a International Classification of headache Disorders 3rd edition (ICHD-3).

Essa patologia afeta aproximadamente 0,1% da população mundial. Tem predomínio no sexo masculino, com 72% dos pacientes estudados, contudo a proporção exata entre homens e mulheres ainda é desconhecida, acredita-se que a relação 2,5:1 seja a mais provável. (MAY *et al.*, 2018; NETO; TAKAYANAGUI, 2013)

É de relevância epidemiológica ressaltar que muitos pacientes com CS apresentam sintomas semelhantes a migrânea, como sensibilidade a luz e a odores, e isso pode culminar em subdiagnóstico em mulheres. Nesse sentido, de acordo com a American Academy of neurology, a cefaleia em salvas crônica foi mais diagnosticada em mulheres, além da presença de sintomas mais graves, isso porque as pacientes do sexo feminino tiveram crises de dor em muitos momentos ao longo do dia, e em vários meses ao longo do ano a mais, em relação aos homens. Ademais, as mulheres estudadas tiveram maior histórico familiar da doença do que os homens.

Fisiopatologia

Apesar do grande avanço nos últimos anos sobre os mecanismos responsáveis pela cefaleia em salvas, ainda é controverso se a origem dessa doença é periférica ou central. Três componentes parecem fundamentar a apresentação clínica.

Em primeiro lugar, a via trigeminovascular está relacionada a dor intensa da distribuição trigeminal unilateral. Essa via é composta por neurônios que inervam vasos sanguíneos cerebrais. O ramo oftálmico (V1) do trigêmeo é o principal responsável por inervar grandes vasos cerebrais piais, seios venosos e dura-máter, e a ativação desses vasos ocasiona dor de cabeça. Assim, é possível que a ativação dos neurônios da via trigeminovascular seja um gatilho para a dor nas crises de CS.

Em segundo lugar, o reflexo trigêmeo-autônômico produz os sintomas autonômicos cranianos. O mecanismo responsável pelos sintomas autonômicos se dá pela ativação do primeiro ramo do trigêmeo (V1), e essa ativação pode ser feita por diversos gatilhos, como mudança de clima, odores fortes, consumo de álcool, liberação de histamina entre outros fatores.

Em pacientes com cefaleia em salvas, acredita-se que os sintomas autonômicos sejam mediados pelo reflexo trigêmeo-autônômico. O núcleo caudal do trigêmeo (TNC)

está conectado ao núcleo salivatório superior (SSN), do qual surgem as fibras eferentes parassimpáticas do nervo facial. Durante o reflexo autonômico trigêmeo, acredita-se que a ativação do nervo trigêmeo leve à ativação de eferentes parassimpáticos, produzindo sintomas autonômicos como lacrimejamento, rinorreia e congestão nasal. Esses eferentes parassimpáticos se originam na sinapse SSN com fibras pós-ganglionares que inervam os vasos durais no gânglio esfenopalatino (SPG), resultando em vasodilatação. (MAY *et al*, 2018, p. 4).

Em terceiro lugar, o hipotálamo pode desempenhar um papel no padrão circadiano e circanual dos ataques, já que a maioria dos surtos ocorre em um padrão no outono e na primavera, semelhante ao relógio biológico hipotalâmico. De acordo com May (2018), existem diversas vias hipotalâmicas relacionadas a CS, inclusive uma de neuromodulação da dor, pois a estrutura recebe informações nociceptivas da face e crânio, através do trato trigêmeo-hipotalâmico. Somado a isso, pacientes com cefaleia em salvas regularmente apresentam alterações nos níveis de hormônios regulados pelo hipotálamo como o cortisol, hormônio do crescimento, hormônio estimulante da tireoide, prolactina, melatonina, folículo hormônio estimulante e hormônio luteinizante.

Manifestações Clínicas

A CS é caracterizada por apresentar ataques repetidos de dor forte unilateral, orbitária, supraorbitária e/ou temporal na distribuição do nervo trigêmeo que pode durar de 15 a 180 minutos. Esses ataques são frequentemente experimentados em salvas ou surtos, que ocorrem em determinadas épocas do ano com uma periodicidade circanual, e parecem ser mais frequentes na primavera e outono. A frequência dos ataques pode variar de uma vez a cada dois dias a oito vezes por dia. A dor é excruciante. Pacientes do sexo feminino costumam compará-la a dor de um parto, ou ainda a dor de ferimentos por projéteis de arma de fogo. Além dessa dor, os pacientes apresentam pelo menos um dos sintomas autonômicos cranianos ipsilaterais - hiperemia conjuntival, lacrimejamento, congestão nasal, rinorreia, edema palpebral, sudorese facial, miose e ptose -, e uma sensação de agitação ou inquietação.

Classificação

A cefaleia em salvas é classificada com dois subtipos – episódico e crônico – que são definidos de acordo o período em que ocorrem:

Cefaleia em salvas episódica: “Crises de cefaleia em salvas ocorrendo em períodos que duram de sete dias a um ano, separadas por períodos livres de dor que duram ao menos três meses”. (IHS, 2018, p. 42)

Cefaleia em salvas crônica: “Crises de cefaleia em salvas ocorrendo por um ano ou mais, sem remissão, ou com períodos de remissão durando menos de três meses”. (IHS, 2018, p. 42)

Diagnóstico

Abaixo estão descritos os critérios para realizar o diagnóstico da CS, e a classificação em episódica ou crônica.

Tabela 7. Critérios diagnóstico para cefaleia em salvas.

A. Ao menos cinco crises preenchendo os critérios B-D
B. Dor forte ou muito forte unilateral, orbital, supraorbital e/ou temporal, durando 15-180 minutos (quando não tratada)
C. Um dos ou ambos os seguintes: 1. ao menos um dos seguintes sintomas ou sinais ipsilaterais à cefaleia: a. injeção conjuntival e/ou lacrimejamento b. congestão nasal e/ou rinorreia c. edema palpebral d. sudorese frontal e facial e. miose e/ou ptose 2. sensação de inquietude ou de agitação
D. Ocorrendo com uma frequência entre uma a cada dois dias e oito por dia.
E. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3.

Fonte: The International Classification of Headache Disorders, 2018.

Tabela 8. Critérios diagnóstico para cefaleia em salvas episódica.

A. Crises preenchendo os critérios para Cefaleia em salvas (quadro 7) e ocorrendo em surtos (períodos de salvas).
B. Ao menos dois períodos de salvas durando de sete dias a um ano (quando não tratadas) e separadas por períodos de remissão livres de dor de ≥ 3 meses

Fonte: Adaptado de The International Classification of Headache Disorders, 2018.

Tabela 9. Critérios diagnóstico para cefaleia em salvas crônica.

A. Crises preenchendo os critérios para Cefaleia em salvas (quadro 7) e o critério B abaixo
B. Ocorrendo sem um período de remissão, ou com remissões durando <3 meses, por ao menos um ano.

Fonte: The International Classification of Headache Disorders, 2018.

Tratamento

Os tratamentos agudos existentes incluem triptanos e oxigênio de alto fluxo, as opções de tratamento intermediário incluem corticosteroides na forma oral ou para maior bloqueio do nervo occipital, e os tratamentos preventivos incluem verapamil, lítio, melatonina e topiramato. Também consideramos opções de tratamento emergentes, incluindo anticorpos peptídeos relacionados ao gene da calcitonina, estimulação não invasiva do nervo vago, estimulação do gânglio esfenopalatino. (WEY; GOADSBY, 2021).

Tabela 10. Terapia aguda da cefaleia em salvas.

Tratamento	Eficácia/dose	Nível de recomendação ⁴	Eventos adversos
Evidências positivas			
Sumatriptano (subcutâneo)	6 mg	A	Não grave: reações locais a injeção, náusea e vômito, tontura, fadiga, parestesias.
Zolmitriptano (spray nasal)	5 mg e 10 mg	A	Não grave: gosto desagradável, desconforto nasal, sonolência, tonturas, náuseas, aperto na garganta/pescoço.
Oxigênio	100% de oxigênio 6-12 L/min.	A	Não relatado.
Sumatriptano (spray nasal)	20 mg	B	Não grave: gosto amargo.
Zolmitriptano (oral)	5 mg e 10 mg	B	Não graves: parestesias, peso, astenia, náuseas, tontura, dor no peito.
Estimulação do gânglio esfenopalatina	A estimulação ganglionar esfenopalatino é	B	Grave: explante de dispositivos. Não grave: perda de sensação na

	eficaz em melhorar a dor de cabeça		distribuição do nervo maxilar, infecção, leve paresia facial focal, punção de seio maxilar.
Cocaína/lidocaína (spray nasal)	10% de Cloridrato de cocaína e 10% de Lidocaína.	C	Não grave: congestionamento nasal; lidocaína tem gosto desagradável.
Octreotida (subcutâneo)	Octreotida 100mg	C	Não grave: reações no local de injeção, diarreia, inchaço abdominal, náuseas, costas maçantes, dor de cabeça, letargia
⁴ Classificação nível A (eficaz) exigia dois estudos classes I randomizados, ensaios controlados. Uma classificação nível B (provavelmente eficaz) exigia um estudo classe I randomizado, ensaio controlado. Uma classificação nível C (possivelmente eficaz) exigia um estudo classe II randomizado, ensaio controlado			

Fonte: Adaptado de Robbins, MS, *et al.* (2016, p. 1097, tradução nossa).

Tabela 11. Terapia profilática da cefaleia em salvas.

Tratamento	Eficácia/dose	Nível de recomendação ⁵	Eventos adversos
Evidências positivas			
Injeção suboccipital de corticoide	Injeção única suboccipital ou série de injeções com corticosteroides é eficaz na redução da frequência de ataque	A	Não grave: dor transitória no local de injeção, dor de cabeça.
Civamide (spray nasal)	100 mL de 0.025%	B	Não grave: queimação nasal, lacrimejamento, faringite, rinorreia
Lítio	900 mg	C	Não grave: poliúria
Verapamil	360 mg/dia	C	Não grave: constipação, redução da pressão arterial, redução da frequência cardíaca.
Varfarina	A meta de proporção de 1,5 a 1,9 é eficaz na redução da frequência de ataques.	C	Não grave: epistaxe, hematomas na pele.
Melatonina	10 mg/noite	C	Não relatado.

⁵ Classificação nível A (eficaz) exigia dois estudos classe I randomizados, ensaios controlados. Uma classificação nível B (provavelmente eficaz) exigia um estudo classe I randomizado, ensaio controlado. Uma classificação nível C (possivelmente eficaz) exigia dois estudos classe II randomizado, ensaios controlados (um positivo, um negativo) para o lítio; ou um estudo classe II e um classe III randomizado, ensaios controlados para o verapamil; ou um estudo classe II randomizado, ensaio controlado para warfarina e melatonina.

Fonte: Adaptado de Robbins, MS, *et al.* (2016, p. 1099, tradução nossa).

Considerações Finais

A cefaleia tensional e a cefaleia em salvas são condições neurológicas complexas que exigem diagnóstico preciso e tratamento adequado. A cefaleia tensional é caracterizada por dor bilateral, pressão ou aperto, intensidade fraca a moderada, sem náusea ou vômitos. A cefaleia em salvas apresenta dor unilateral intensa, duração de 15-180 minutos, com sintomas autonômicos ipsilaterais.

Esse estudo sobre cefaleia tensional e cefaleia em salvas apresentou critérios diagnósticos precisos, fundamentais para diferenciar essas condições de outras cefaleias. Os sintomas característicos, como dor unilateral intensa e sintomas autonômicos, são essenciais para o diagnóstico. A classificação em episódica e crônica permite um plano terapêutico adequado. A análise dos critérios diagnósticos (ICHD-3) destacou a importância da anamnese detalhada e do exame físico cuidadoso são fundamentais para diferenciar essas condições de outras cefaleias. A exclusão de outras condições neurológicas é crucial para chegar ao manejo mais adequado. Outrossim, este estudo ressalta a necessidade de educação contínua para médicos e estudantes.

Foram encontradas algumas limitações no que se refere a falta de dados epidemiológicos e a necessidade de pesquisas adicionais sobre etiologia, fisiopatologia e tratamentos personalizados. Futuras direções devem focar na prevenção, fatores de risco e abordagens multidisciplinares para melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Agradecimentos

Agradeço a minha mãe, Helena Laurentino, que me proporcionou o dom da vida e por sempre ter acreditado em mim, sendo meu apoio e fortaleza por tantos anos. Ao meu namorado, Daniel Martins, que sempre esteve ao lado, desde o curso pré-vestibular e durante todo meu percurso acadêmico, sendo ao mesmo tempo um amigo, e colega de faculdade quando precisei por tantas vezes, principalmente durante o grande desafio que foi o início do curso superior.

Agradeço a minha querida irmã, Luanda Giulia, que acreditou em mim quando a medicina era apenas um sonho distante. E me incentivou por diversas vezes a aceitar os desafios que apareceram durante a jornada acadêmica. Ao meu amigo que tive o prazer de conhecer durante a graduação Suleimane Baldé, agradeço pelo companheirismo de tantas noites mal dormidas, dedicadas as preparações para as diversas provas tensas e difíceis do curso; obrigada também, por ter compartilhado comigo momentos de alegria e alívio.

Quero agradecer ao meu professor Sergio Aragaki, que me mostrou a importância da luta antimanicomial. Ampliando minha visão sobre as abordagens terapêuticas não biomédicas no tratamento das doenças mentais, práticas que buscam compreender o ser humano em sua complexidade e singularidade, se contrapondo as intervenções generalizantes e meramente farmacológicas. Suas aulas e provocações/reflexões me fizeram repensar a prática médica, ao tempo que me tornaram mais humana.

Agradeço a minha professora e orientadora deste trabalho Analuiza Sarmiento por despertar em mim o interesse pela neurologia, área linda e fascinante. Agradeço ainda, ao meu pai Valdimir Firmino, que com seu jeito rústico e peculiar foi a mola propulsora para que eu pudesse imprimir meu potencial pela educação.

A todos e todas o meu mais sincero agradecimento.

Referências

ASHINA, Sait et al. Tension-type headache. **Nat Rev Dis Primers**. vol.7, n 24, p. 1-21, 2021. DOI: 10.1038/s41572-021-00257-2

BOSSO, L. M. C. et al. O impacto da cefaleia tensional no mundo contemporâneo. **Headache Medicine**, v. 12, n. Supplement, p. 21, 2021. Disponível em: <https://headachemedicine.com.br/index.php/hm/article/view/520>. Acesso em: 23 nov. 2023.

BURISH, M. Cluster Headache and Other Trigeminal Autonomic Cephalalgias. **Continuum (Minneapolis, Minn.)** vol. 24, n, 4, Headache. p. 1137-1156, 2018. DOI:10.1212/CON.0000000000000625

BURISH, M. J; LIPTON. R.B. “Cluster Headache: Worse in Women.” *Neurology*, 2022, DOI:10.1212/WNL.0000000000206807

Classificação Internacional das Cefaleias / **Comitê de Classificação das Cefaleias da Sociedade**

Internacional de Cefaleia. Fernando Kowacs (coordenador); tradução Fernando Kowacs, Djacir Dantas Pereira de Macedo, Raimundo Pereira da Silva-Néto. 3. ed. São Paulo: Omnifarma, 2018.

CRUZ, M. C. et al. Cefaleia do tipo tensional: revisão de literatura. **Archives of health investigation**, [S. l.], v. 6, n. 2, 2017. DOI: 10.21270/archi.v6i2.1778

Disponível em: <<https://www.aan.com/PressRoom/Home/PressRelease/5035>>. Acesso em: 24 nov. 2024.

Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. **Cephalalgia**. 2018; v 38, n 1: p. 1-211. DOI:10.1177/0333102417738202.

KANIECKI, R.G. Tension-type headache. **Continuum (Minneapolis)**. Pittsburgh, vol.18, n.4, p. 823-834, 2012. DOI: 10.1212/01.CON.0000418645.32032.32.

LEAL, A. G.; AGUIAR, P. H. P DE.; RAMINA, R. **Tratado de Neurologia Clínica e Cirúrgica**. 1. ed. Ponta Grossa: Atena, 2022.

MAY, A. et al. Cluster headache. **Nat Rev Dis Primers**, vol, 4, n.18006, 2018. DOI: 10.1038/nrdp.2018.6

NETO, J. P. B.; TAKAYANAGUI, O. M. **Tratado de Neurologia da Academia Brasileira de Neurologia** – 1ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

ROBBINS, M.S. et al. Treatment of Cluster Headache: the American Headache Society Evidence-Based Guidelines. **Headache: The journal of Head and Face Pain**, Headache, Denver, vol 56, n.7, p. 1093–1106, 2016. DOI:10.1111/head.12866

SILVA, E. B. **Cefaleia tipo Tensional**. Out. 2017. Disponível em: <https://sbcefaleia.com.br/noticias.php?id=346#:~:text=ASPECTOS%20EPIDEMIOL%C3%93GICOS,com%20leve%20a%20m%C3%A9dia%20intensidade>. Acesso em: 05 dez. 2024.

SILVA, L. A. et al. Primary headache in academics: a cross-sectional study. **Headache Medicine**, [S. l.], v. 13, n. 4, 2022. Disponível em: <https://headachemedicine.com.br/index.php/hm/article/view/647>. Acesso em: 23 out. 2024.

STOVNER, L.J. et al. The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates. **J Headache Pain**, vol. 23, n. 34, 2022. DOI:10.1186/s10194-022-01402-2

TORRES, B. et al. Cefaleia em estudantes de medicina: uma revisão sistemática. **Headache Medicine**, [S. l.], v. 11, n. Supplement, p. 14, 2020. DOI: 10.48208/HeadacheMed.2020.Supplement.14.

WEI, D.Y.; GOADSBY, P.J. Cluster headache pathophysiology — insights from current and emerging treatments. **Nat Rev Neurol**, vol 17, p. 308–324, 2021. DOI: 10.1038/s41582-021-00477-w.

CAPÍTULO 2

CONHECIMENTO DOS PAIS SOBRE A SÍNDROME DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO NA INFÂNCIA

PARENTS' KNOWLEDGE ABOUT OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME IN CHILDHOOD

DOI: <https://doi.org/10.56001/25.9786501330570.02>

Submetido em: 21/05/2025

Revisado em: 15/06/2025

Publicado em: 05/07/2025

Felipe dos Santos Carvalho

Universidade Estadual do Piauí, Departamento de Odontologia, Parnaíba-PI

<https://orcid.org/0000-0002-5961-0570>

Sávio Henrique Lira Campos

Universidade Federal do Piauí, Departamento de Medicina, Teresina-PI

<https://orcid.org/0000-0003-0393-0492>

André Vinícius Lira Campos

Universidade Federal do Piauí, Departamento de Medicina, Teresina-PI

<https://orcid.org/0000-0002-9973-7015>

Arthur Lorenzo Lira Campos

Universidade Federal do Piauí, Departamento de Medicina, Teresina-PI

<https://orcid.org/0009-0003-8895-5855>

Ana de Lourdes Sá de Lira

Universidade Estadual do Piauí, Departamento de Odontologia, Parnaíba-PI

<https://orcid.org/0000-0002-9299-1416>

Resumo

Objetivo: Avaliar o conhecimento dos pais sobre a síndrome da apneia obstrutiva do sono em pré-escolares na dentição decídua na cidade de Parnaíba-PI. **Método:** O questionário sobre a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) em crianças foi aplicado aos pais de crianças entre 2 e 6 anos de idade, na dentição decídua, que estavam frequentando creches públicas e privadas. Ele continha perguntas objetivas distribuídas em duas partes: a primeira determinava o perfil epidemiológico dos pais e das crianças; a

segunda parte continha 22 perguntas que verificavam o conhecimento dos pais sobre o sono da criança e seu comportamento durante o dia. Como interpretação, os questionários que apresentaram 36,3% das respostas SIM para as 22 perguntas específicas indicavam que a criança estava em alto risco de desenvolver SAOS. **Resultados:** A idade média das crianças era de aproximadamente 4 anos. Em relação ao peso, foi observada uma média de 22 quilos, altura média de 107,45 cm e índice de massa corporal médio de 18,75. Ronco alto, respiração alta ou pesada e sobrepeso estavam significativamente associados à SAOS ($p < 0,001$). De um total de 250 crianças, observou-se que a taxa de prevalência de fatores de alto risco para o desenvolvimento de SAOS era de 6% ($n=15$). **Conclusão:** Os pais não tinham conhecimento sobre a SAOS, mas após a aplicação do questionário, eles foram capazes de entender os sinais sugestivos da síndrome e a importância do diagnóstico precoce. Houve uma associação entre ronco alto, respiração alta ou pesada, sobrepeso e alto risco de desenvolver SAOS.

Palavras-Chave: síndrome da apneia do sono, crianças, transtornos do sono

Abstract

Aim: To evaluate parents' knowledge about obstructive sleep apnea syndrome in preschoolers in the primary dentition in the city of Parnaíba-PI. **Methods:** The questionnaire on obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) in children was applied to parents of children between 2 and 6 years of age, in the deciduous dentition who were attending preschool in public and private kindergarten. It contained objective questions distributed in two parts: the first that determined the epidemiological profile of parents and children; the second part with 22 questions that checked the parents' knowledge about the child's sleep and behavior during the day. As an interpretation, the questionnaires that presented 36.3% of the answers YES to the 22 specific questions, the child was considered at high probability for developing OSAS. **Results:** The average age of the children was approximately 4 years old. Regarding weight, an average of 22 kilos and an average height of 107.45 cm and an average BMI of 18.75, confirmed by notes on the vaccination card. Loud snoring, loud or heavy breathing, and overweight were significantly associated with OSAS ($p < 0.001$). From a total of 250 children, it was observed that the prevalence rate of high possibility for the development of OSAS was 6% ($n=15$). **Conclusion:** Parents were not aware of OSAS, but after applying the questionnaire, they were able to understand the suggestive signs of the syndrome and the importance of early diagnosis.

Keywords: sleep apnea syndromes, child, sleep wake disorders

Introdução

A síndrome da apneia obstrutiva do sono na infância (SAOS) é um dos vários distúrbios do sono, caracterizada por uma obstrução intermitente parcial ou completa das vias aéreas superiores que interrompe o sono e seus padrões normais, ocorrendo com maior frequência na faixa etária entre 2 e 6 anos, apresentando características muito diferentes da apneia do sono em adultos em termos de etiologia, sintomas e tratamento (Andersen *et al.*, 2019; Luzzi *et al.*, 2019; Savini *et al.*, 2019; Chen *et al.*, 2020).

De acordo com a literatura, é reconhecida como uma das causas de morbidade entre as crianças e pode se manifestar em ambos os sexos, em qualquer idade, incluindo recém-nascidos. A maior incidência do problema na infância ocorre em crianças em idade pré-escolar, grupo em que a hipertrofia das amígdalas e adenoides é mais frequente (Tapia *et al.*, 2016; Xu *et al.*, 2020; Delrosso *et al.*, 2021; Silva *et al.*, 2021).

Em crianças, os principais fatores de risco para a SAOS são o sobrepeso, a hipertrofia das amígdalas e adenoides, a presença de retrognatismo maxilar ou mandibular, face longa, deficiência transversal do arco superior, síndromes craniofaciais, fraqueza muscular e Síndrome de Down (Lee *et al.*, 2015; Andersen *et al.*, 2019; Saint-Fleur *et al.*, 2021). Vale ressaltar que durante o sono, há considerável diminuição do tônus muscular e das vias aéreas. Se as amígdalas e adenoides estiverem hipertrofiadas, elas obstruirão as vias aéreas, dificultando o fluxo de ar. Pequenas pausas respiratórias (com duração de apenas alguns segundos) causam excitações breves, micro despertares, aumentando o tônus muscular, abrindo as vias aéreas e permitindo que a criança retome a respiração (Au *et al.*, 2013; Barros *et al.*, 2014; Soares *et al.*, 2022).

Embora o número real de minutos de despertar durante a noite possa ser pequeno, interrupções repetidas podem resultar em uma noite de sono ruim para a criança, o que pode ocasionar problemas de comportamento significativos durante o dia. A criança muitas vezes não tem consciência de que está acordando, e os pais frequentemente descrevem um sono muito agitado, mas geralmente não descrevem o despertar completo da criança (Spilsbury *et al.*, 2015; Huang *et al.*, 2017; Savini *et al.*, 2019).

O questionário pediátrico do sono foi desenvolvido e validado pela Academia Americana de Pediatria (Al-Shamrani & Alharbi, 2020) e traduzido para o português por autores (Martins *et al.*, 2022), podendo ser aplicado aos pais por profissionais de saúde quando houver suspeita de SAOS, devendo ser a criança encaminhada ao médico especialista em sono para o diagnóstico definitivo, quando a suspeita for confirmada após a aplicação do questionário.

Os pais desempenham um papel fundamental no diagnóstico quando observam os sintomas e sinais clínicos mais frequentes, que são: ronco, despertares noturnos, enurese, agitação durante o sono, sonolência diurna, inquietação, desempenho neuro cognitivo reduzido, desempenho escolar e crescimento abaixo do normal para a idade (Huang *et al.*, 2017; Saint-Fleur *et al.*, 2021).

Metodologia

Aspectos éticos

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UNINOVAFAPI, número: 4.470.974. Tratou-se de um estudo transversal com abordagem quantitativa, realizado com pais de crianças em idade pré-escolar na cidade de Parnaíba, PI. Esta

pesquisa foi pautada no cumprimento de todos os princípios éticos que orientam pesquisas envolvendo seres humanos, conforme previsto na Resolução nº 466/12 (CNS/MS), com os pais ou responsáveis assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e as crianças o Termo de Assentimento (TALE), após serem informados de que a participação não era obrigatória, podendo ser retirada a qualquer momento, sem qualquer prejuízo aos participantes. Foram utilizadas apenas informações coletadas estritamente dentro dos limites dos objetivos da pesquisa.

Estudo populacional

O cálculo da amostra foi baseado no público-alvo: crianças em idade pré-escolar matriculadas em creches públicas e privadas em 2024. Assim, buscando atingir o objetivo deste trabalho, foi utilizado o levantamento realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, que determinou um total de 6.209 pessoas na população-alvo: número de pessoas matriculadas na pré-escola. Dessa forma, a fórmula do tamanho da amostra foi calculada, considerando a fórmula: $n = \frac{NZ^2 \cdot P \cdot (1-P)}{e^2 N - 1}$, em que n : amostra calculada, Z : variável normal, P : probabilidade real do evento, e erro amostral), obtendo como resultado um número de 250, com aproximação para 260, visto que existia a possibilidade de desistência da participação por parte dos pais das crianças em idade pré-escolar. Esse número mínimo de participantes foi considerado suficiente levando em conta as análises propostas, o erro amostral de 5%, além de um nível de confiança de 95%, indicando que a probabilidade de erro cometido pela pesquisa não ultrapassaria 5% (Luchesa & Chaves, 2011).

Critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão adotados foram: pais de crianças entre 2 e 6 anos de idade, na dentição decídua, que frequentavam creche pública ou privada e não apresentavam transtornos visuais, auditivos, motores ou psíquicos. Como critérios de exclusão: pais que não desejassem participar da pesquisa, questionários incompletos ou preenchidos de forma inadequada e pais incapazes de compreender e responder as perguntas.

Calibração

Para padronização da interpretação das respostas do questionário previamente validado pelos autores Al-Shamrani & Alharbi, 2020 e Martins *et al.*, 2022, foi feito um treinamento clínico dos pesquisadores na CEO que aplicaram o questionário a 10 pais

para determinar a concordância intraexaminador e interexaminadores. Os valores de kappa foram 0,83 para concordância interexaminadores (n=2) e 0,85 e 0,86 para concordância intraexaminador. Para tal, o questionário foi reaplicado após um intervalo de 15 dias.

Estudo piloto

Para padronização, o questionário foi aplicado a 30 pais de crianças atendidas na CEO, na clínica de odontopediatria da UESPI, em Parnaíba-PI, que não participaram da pesquisa, para avaliar os métodos e verificar se havia necessidade de fazer alterações na metodologia inicialmente proposta. Não houve necessidade de alterar a metodologia.

Coleta de dados

As creches públicas e privadas foram escolhidas por sorteio, de modo que o número de pais de alunos participantes da amostra fosse distribuído igualmente. Os pais das escolas públicas formaram o grupo 1 (G1) e os das escolas privadas formaram o grupo 2 (G2).

Três vezes por semana, nos dois turnos (manhã e tarde), o questionário adaptado de um estudo anterior (Martins *et al.*, 2022) foi aplicado aos pais, contendo perguntas objetivas divididas em duas partes: a primeira parte determinava o perfil epidemiológico dos pais e das crianças; a segunda parte continha 22 perguntas que verificavam o conhecimento dos pais sobre o sono da criança e o comportamento durante o dia. Como critério de interpretação, os questionários que apresentaram 36,3% de respostas SIM para as 22 perguntas específicas indicavam que a criança tinha alto risco de desenvolver a SAOS.

Análise estatística

Os resultados foram armazenados no banco de dados Excel Windows 2016 Microsoft®, em gráficos e tabelas, para melhor apresentação, interpretação e discussão, após apropriada análise estatística. Foram obtidas médias, dispersão e o teste de associação qui-quadrado, com nível de significância estatística de 5%, para comparar os resultados entre G1 e G2.

Resultados e Discussão

A amostra final foi de 250 crianças porque 10 pais responderam de forma incompleta o questionário, consistindo em 55,2% de meninas e 44,8% de meninos. As crianças foram distribuídas em dois grupos, sendo que 54% pertenciam ao grupo 1 (G1), composto por crianças de escolas públicas, e 46% pertenciam ao grupo 2 (G2), composto por crianças de escolas privadas. Do total da amostra, 12% eram negras, seguidas por 38% pardas e 50% brancas. Quanto à renda, foi possível observar que 92% dos pais do G2 tinham como remuneração mensal mais de 3 salários-mínimos, enquanto no G1, 94% menos de 3 salários-mínimos.

Em relação à educação materna, 208 mães estudaram por mais de 8 anos, sendo 46% pertencentes ao G1 e 54% pertencentes ao G2. Em relação à educação paterna, 207 pais estudaram por mais de 8 anos, sendo 44,5% pertencentes ao G1 e 55,5% ao G2 (Tabela 1).

Tabela 1: Dados epidemiológicos de G1 e G2.

Variáveis		G1	G2	Total	Valor de p
Gênero da criança	Masculino	70	42	112	0,02
	Feminino	65	73	138	
Raça da criança	Branca	71	54	125	0,65
	Negra	16	14	30	
	Parda	48	47	95	
Renda familiar	1 a 3 salários mínimos	135	9	144	< 0,001** (2,2 x 10 ⁻¹⁶)
	>3 salários mínimos	0	106	106	
Escolaridade Materna	0-7	39	3	42	< 0,001**
	≥8	96	112	208	(5,89 x 10 ⁻⁸)
Escolaridade paterna	0-7	43	0	43	< 0,001** (2,91 x 10 ⁻¹¹)
	≥8	92	115	207	

Nota: Teste Qui-quadrado; ***(significância a 0,001%); G1(crianças de escolas públicas); G2(crianças de escolas particulares), elaborada pelos autores, 2024.

A faixa etária das crianças variou de 2 a 6 anos, com média de aproximadamente 4 anos. Em relação ao peso, observou-se uma média de 22 kg e uma altura média de

107,45 cm. Resultando em um índice de massa corporal (IMC) médio de 18,75 (Tabela 2).

Tabela 2: Análise Descritiva dos dados.

Análise Descritiva	Idade	Peso	Altura	IMC
Média	4,03	22,03	107,45	18,75
Mediana	4	20	106	17
Desvio padrão	1,17	6,42	11,60	4,30
Mínimo	2	12	80	12
Máximo	6	39	140	29

Fonte: Idade, peso, altura, índice de massa corpórea (IMC), elaborada pelos autores, 2024.

A distribuição da prevalência dos fatores que indicam alto risco de desenvolver a SAOS está descrita na Tabela 3. Esses dados sugerem que ronco alto, respiração forte ou pesada e excesso de peso estiveram significativamente associados à SAOS ($p < 0,001$). Os fatores não associados à SAOS foram: respirar pela boca durante o dia, acordar cansado pela manhã, agir como se o plugue estivesse conectado e distrair-se com estímulos estranhos ($p > 0,30$).

Tabela 3: Variáveis sobre a criança baseado no questionário de Martins *et al.*, 2022.

Variáveis sobre a criança		(G1)	(G2)	Total	X ² p valor
Ronca mais da metade do tempo de sono?	Sim	18	12	30	X ² = 0,02
	Não	117	103	220	p = 0,89
Sempre ronca?	Sim	15	16	31	X ² = 0,03
	Não	120	99	219	p = 0,86
Ronca alto?	Sim	12	27	39	X ² = 10,04
	Não	123	88	211	p < 0,001**
Tem dificuldade para respirar ou luta para respirar?	Sim	16	28	44	X ² = 0,13
	Não	119	87	206	p = 0,72
	Sim	19	26	45	X ² = 12,69

Tem respiração alta ou “pesada”?	Não	116	89	205	$p < 0,001^{**}$
Você já viu seu filho(a) parar de respirar durante a noite?	Sim	3	4	7	$X^2 = 3,31$
	Não	132	111	243	$p = 0,07$
Tende a respirar pela boca durante o dia?	Sim	9	7	16	$X^2 = 0,03$
	Não	126	108	234	$p = 0,85$
Tem a boca seca ao acordar de manhã?	Sim	11	19	30	$X^2 = 4,12$
	Não	124	96	220	$p = 0,04^*$
Ocasionalmente faz xixi na cama?	Sim	19	23	42	$X^2 = 1,56$
	Não	116	92	208	$p = 0,21$
Acorda sentindo-se cansado(a) pela manhã?	Sim	13	11	24	$X^2 < 0,001$
	Não	122	104	226	$p = 0,99$
Tem problema de sonolência durante o dia?	Sim	6	5	11	$X^2 = 0,001$
	Não	129	110	239	$p = 0,97$
Algun professor comentou que seu filho(a) fica sonolento(a) durante o dia?	Sim	7	9	16	$X^2 = 0,72$
	Não	128	106	234	$p = 0,40$
É difícil acordá-lo(a) de manhã?	Sim	20	31	51	$X^2 = 5,64$
	Não	115	84	199	$P < 0,02^*$
Acorda com dor de cabeça de manhã?	Sim	1	6	7	$X^2 = 4,57$
	Não	134	109	243	$p = 0,03^*$
Parou de crescer em uma velocidade normal em alguma idade desde o nascimento?	Sim	5	3	8	$X^2 = 0,24$
	Não	130	112	242	$p = 0,62$
Está com sobrepeso?	Sim	16	36	52	$X^2 = 14,26$

	Não	119	79	198	$p < 0,001^{**}$
Frequentemente paras demais perguntas:					
Parece não ouvir quando falamos com ele(a)?	Sim	15	11	26	$X^2 = 0,16$
	Não	120	104	224	$p = 0,69$
Tem dificuldade organizando tarefas e atividades?	Sim	51	38	89	$X^2 = 0,61$
	Não	84	77	161	$p = 0,44$
É distraído(a) por estímulos estranhos?	Sim	45	37	82	$X^2 = 0,04$
	Não	90	78	168	$p = 0,85$
Tem os pés e as mãos inquietos ou se contorce ao sentar?	Sim	28	17	45	$X^2 = 1,49$
	Não	107	98	205	$p = 0,22$
Age como se estivesse “ligado(a) na tomada”?	Sim	49	47	96	$X^2 = 0,55$
	Não	86	68	154	$p = 0,46$
Se intromete ou interrompe os outros?	Sim	28	25	53	$X^2 = 0,04$
	Não	107	90	197	$p = 0,85$

Fonte: Como interpretação, se 8 das respostas forem SIM para as 22 questões específicas, a criança é considerada de alto risco para desenvolver SAOS. Teste Qui-quadrado; *(significância a 0,05%)
***(significância a 0,001%); G1(crianças de escolas públicas); G2(crianças de escolas particulares), 2024.

No presente estudo, os dados indicam que 15 crianças são consideradas de alto risco, 10 de escolas particulares (2 meninos e 8 meninas) e 5 de escolas públicas (1 menino e 4 meninas). Confirmada a homogeneidade dos dados, os resultados indicaram que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, no que se refere aos valores das médias de idade em relação ao gênero ($p=0,31$), raça ($p=0,60$) e tipo de escolas ($p=0,04$), após aplicação do teste de Análise de Variância (ANOVA), com parâmetro de significância de 1%.

De acordo com Perroni *et al.*, 2022, o distúrbio respiratório do sono é relativamente comum na população pediátrica e inclui o ronco primário (RP) e a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS). O ronco primário é definido como ruído respiratório, mas o desenvolvimento do sono, a ventilação alveolar e os níveis de oxigênio no sangue são normais, sendo encontrado em 7% a 9% das crianças entre 1 e 10 anos.

No presente estudo, com base em dados coletados de 250 crianças, foi possível observar que a taxa de prevalência de fatores de alto risco para o desenvolvimento da SAOS foi de 6%, ou seja, 15 crianças apresentaram comportamento de risco, corroborando outro estudo, cuja prevalência estimada da SAOS variou de 0,7% a 10,3% (Silva *et al.*, 2018).

Essa ampla faixa de prevalência esperada se deve, pelo menos em parte, ao fato de que o distúrbio respiratório do sono em crianças foi definido com base em uma variedade de métodos de avaliação (Delrosso *et al.*, 2021). Não houve diferença estatística entre os gêneros, em relação à prevalência de risco para a SAOS, similar ao estudo de Corrêa *et al.*, 2017. No entanto, uma maior prevalência de ronco primário foi identificada em meninos por Spilsbury *et al.*, 2015. Houve uma associação entre a presença de ronco alto, sobrepeso e respiração alta ou pesada e um aumento na probabilidade de desenvolver a SAOS. Assim como IMC, circunferência da cintura, tamanho das amígdalas, drenagem nasal, hipertrofia dos cornetos e palato mole longo estavam associados a fatores de risco, conforme observado por Delrosso *et al.*, 2021.

Não houve associação com hiperatividade, cansaço pela manhã ou comportamento como se estivesse agitado, o que nos permite observar que, embora esses comportamentos estejam presentes na lista de sintomas característicos da SAOS, eles não podem ser usados sozinhos para definir o diagnóstico correto, corroborando os achados de Soares *et al.*, 2022, que enfatizaram a importância crucial da polissonografia para o diagnóstico da SAOS.

Com base nos dados coletados, constatou-se que as crianças estavam em alto risco de desenvolver sequelas diretamente associadas à SAOS, mas não é possível ter certeza absoluta da condição de saúde individual, exigindo acompanhamento médico especializado para o diagnóstico correto. Um fato semelhante foi observado em outra pesquisa (Ehsan *et al.*, 2015), que enfatiza a importância do diagnóstico correto. O distúrbio respiratório do sono, incluindo a SAOS, é reconhecido como uma causa de morbidade em crianças. Os sintomas clínicos de SAOS em crianças incluem ronco, despertares noturnos, agitação durante o sono, enurese, sonolência diurna e hiperatividade (Patel *et al.*, 2020).

Os sintomas clínicos podem levantar suspeitas, mas não é possível estabelecer o diagnóstico sem a polissonografia. Como o ronco e os sintomas obstrutivos podem se resolver com o tempo, um resultado normal de polissonografia pode ajudar o médico a

decidir por um período de observação (Huang *et al.*, 2015; Huang & Guilleminault, 2017; Wang *et al.*, 2019).

Durante a aplicação dos questionários, os pais foram unânimes em afirmar que desconheciam a importância das perguntas abordadas no questionário em relação à SAOS e que não sabiam que a criança poderia desenvolver a doença. Os pais foram alertados de que uma resposta positiva para 8 das 22 perguntas sugere a necessidade de investigações adicionais para a SAOS, sendo as mais frequentes o ronco alto, a respiração alta ou pesada e o sobrepeso. Alguns autores relataram que os sinais mais comuns são: ronco, respiração pela boca, sono agitado, salivação no travesseiro, hiperatividade, agressividade e irritabilidade (Morgan *et al.*, 2006; Ingram *et al.*, 2017). O primeiro passo para o diagnóstico é a observação dos pais. Para isso, é essencial que os adultos saibam sobre a existência do distúrbio e seus sintomas.

O questionário utilizado nesta pesquisa pode ser aplicado por qualquer profissional de saúde aos pais de uma criança e, se houver suspeita de SAOS, após a obtenção de pelo menos 8 respostas afirmativas, a criança deve ser encaminhada ao neurologista para confirmação do diagnóstico por meio do exame de polissonografia, investigação de fatores etiológicos e tratamento precoce.

Como limitação deste estudo transversal, ressalta-se o fato de que não houve o acompanhamento das crianças suspeitas de terem SAOS por meio de cobrança aos pais, para saberem se procuraram o neurologista para confirmação do diagnóstico. Sugere-se que estudos sejam realizados, com exame clínico e polissonográfico das crianças suspeitas de distúrbios respiratórios para correto diagnóstico e acompanhamento de sua evolução.

Considerações Finais

Os pais não tinham conhecimento sobre a SAOS, mas após a aplicação do questionário conseguiram compreender os sinais sugestivos da síndrome e a importância do diagnóstico precoce. Todos os pais ou responsáveis por crianças com alto risco de desenvolver SAOS foram instruídos sobre a importância do diagnóstico. Houve associação entre ronco alto, respiração forte ou pesada, excesso de peso e alto risco de desenvolver SAOS.

Referências

- Al-SHAMRANI, A.; ALHARBI, A. S. Diagnosis and management of childhood sleep-disordered breathing. **Saudi Medical Journal**, v. 41, n. 9, p. 916-919, 2020. Doi: 10.15537/smj.2020.9.25262.
- ANDERSEN, I. G.; HOLM, J. C. E.; HOMOE, P. Obstructive sleep apnea in children and adolescents with and without obesity. **European Archives of Otorhinolaryngology**, v. 276, p. 871-9, 2019. Doi: 10.1007/s00405-019-05290-2.
- AU, C. T *et al.* Potential anatomic markers of obstructive sleep apnea in prepubertal children. **Journal Clinical Sleep Medicine**, v. 14, n. 12, p. 1979–1986, 2018. Doi: 10.5664/jcsm.7518.
- BARROS, E. L *et al.* Follow-up of obstructive sleep apnea in children. **Brazilian Journal Otorhinolaryngology**, v. 80, n. 4, p. 277–284, 2014. Doi: 10.1016/j.bjorl.2014.05.008.
- CAMACHO M *et al.* Rapid maxillary expansion for pediatric obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. **Laryngoscope**, v. 127, n. 1, p. 1712–1719, 2017. Doi: 10.1002/lary.26352.
- CHEN, V. G *et al.* Inflammatory markers in palatine tonsils of children with obstructive sleep apnea syndrome. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 86, n. 1, p. 23–29, 2020. Doi: 10.1016/j.bjorl.2018.08.001.
- CORRÊA, C. C.; CAVALHEIRO, M. G.; MAXIMINO, L. P.; WEBER, S. A. T. Obstructive sleep apnea and oral language disorders. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 83, n. 1, p. 98–104, 2017. Doi: 10.1016/j.bjorl.2016.01.017.
- DELROSSO, L *et al.* Update and progress in pediatric sleep disorders. **The Journal of Pediatrics**, v.239, p.16-23, 2021. Doi: 10.1016/j.jpeds.2021.08.030.
- EHSAN, Z *et al.* Longitudinal cardiovascular outcomes of sleep disordered breathing in children: a meta-analysis and systematic review. **Sleep**, v. 40, p. 1-17, 2017. Doi: 10.1093/sleep/zsx015.
- HUANG, Y. S.; GUILLEMINAULT, C. A review of treatment options in paediatric sleep-disordered breathing. **Pediatric Respirioly and Critical Care Medicine**, v. 1, n. 3, p. 54–58, 2017. Doi: 10.4103/prem.prem_5_17.
- HUANG, Y. S.; GUILLEMINAULT, C. Pediatric obstructive sleep apnea: Where do we stand? Sleep-related breathing disorders. **Advances Otorhinolaryngology**, v. 80, n. 1, p. 136–144, 2017. Doi: 10.1159/000470885.
- HUANG, Y. S *et al.* Clinical manifestations of pediatric obstructive sleep apnea syndrome: Clinical utility of the chinese-version obstructive sleep apnea questionnaire. **Psychiatry Clinical Neuroscience**, v. 69, n. 1, p. 752–762, 2015.

INGRAM, D. G.; SINGH, A.V.; EHSAN, Z.; BIRNBAUM, B. F. Obstructive Sleep Apnea and Pulmonary Hypertension in Children. **Paediatric Respiratory Reviews**, v. 23, p. 27-30, 2017. Doi: [10.1016/j.prrv.2017.01.001](https://doi.org/10.1016/j.prrv.2017.01.001).

LEE, S.Y.; GUILLEMINAULT, C.; CHIU, H.Y.; SULLIVAN, S. S. Mouth breathing, “nasal disuse,” and pediatric sleep-disordered breathing. **Sleep Breath**, v. 19, n. 1, p. 1257–1264, 2015. Doi: [10.1007/s11325-015-1154-6](https://doi.org/10.1007/s11325-015-1154-6).

LUCHESA, C. J.; CHAVES NETO, A. Cálculo do tamanho da amostra nas pesquisas em administração. Curitiba: Edição do autor, 2011.

LUZZI, V *et al.* Obstructive sleep apnea syndrome in the pediatric age: the role of the dentist. **European Review for Medical Pharmacology Science**, v. 23, n. 1, p. 9–14, 2019. Doi: [10.26355/eurrev_201903_17341](https://doi.org/10.26355/eurrev_201903_17341).

MARTINS, C. A. N *et al.* Tradução e adaptação transcultural do pediatric sleep questionnaire (PSQ*) para o português do Brasil. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 88, n. 1, p. 563–569, 2022. Doi: [10.1016/j.ijporl.2014.12.002](https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2014.12.002).

MORGAN, K. H.; GROER, M. W.; SMITH, L. J. The controversy about what constitutes safe and nurturant infant sleep environments. **Journal Obstetric Gynecologic & Neonatal Nursing**, v. 35, n. 6, p. 684–691, 2006. Doi: [10.1111/j.1552-6909.2006.00099.x](https://doi.org/10.1111/j.1552-6909.2006.00099.x).

PATEL, A. P.; MEGHJI, S.; PHILIPS, J. S. Accuracy of clinical scoring tools for the diagnosis of pediatric obstructive sleep apnea. **Laryngoscope**, v. 130, n. 4, p. 1034–1043, 2020. Doi: [10.1002/lary.28146](https://doi.org/10.1002/lary.28146).

PERRONE, A. P. F *et al.* Translation and adaptation of the sleep apnea quality of life index (SAQli) to brazilian portuguese. **Arquivos Neuro Psiquiatria**, v. 80, n. 6, p. 616–619, 2022. Doi: [10.1590/0004-282X-ANP-2021-0275](https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2021-0275).

SAINT-FLEUR, A. L.; CHRISTOPHIDES, A.; GUMMALLA, P.; KIER, C. Much ado about Sleep: current concepts on mechanisms and predisposition to pediatric obstructive sleep apnea. **Children**, v. 8, n. 1032, p. 1-16, 2021. Doi: [10.3390/children811032](https://doi.org/10.3390/children811032).

SAVINI, S. *et al.* Assessment of obstructive sleep apnoea (OSA) in children: an update. **Acta Otorhinolaryngology**, v. 39, p. 289-297, 2019. Doi: [10.14639/0392-100X-N0262](https://doi.org/10.14639/0392-100X-N0262).

SILVA, P. M. J.; FEITOZA, C. C.; FRANCO-MICHELONE, A.L.; PIZOL, K. E. D. C. Síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono na infância: aspectos odontológicos. **Revista Brasileira Multidisciplinar**, v. 24, n. 1, p. 187-198, 2021. Doi: [10.25061/2527-2675/ReBraM/2021.v24i1.723](https://doi.org/10.25061/2527-2675/ReBraM/2021.v24i1.723).

SILVA, T. G. C.; POMPEIA, S.; MIRANDA, M. C. Cognitive and behavioral effects of obstructive sleep apnea syndrome in children: A systematic literature review. **Sleep Medicine**, v. 46, p. 46-55, 2018. Doi: [10.1016/j.sleep.2017.12.020](https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.12.020).

SOARES, M. M. *et al.* Association between the intensity of obstructive sleep apnea and skeletal alterations in the face and hyoid bone. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 88, n. 3, p. 331–336, 2022. Doi: [10.1016/j.bjorl.2020.06.008](https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2020.06.008).

SPILSBURY, J. C.; STORFER-ISSER, A.; ROSEN, C. L., REDLINE, S. Remission and incidence of obstructive sleep apnea from middle childhood to late adolescence. **Sleep**, v. 38, n.1, p. 23-29, 2015. Doi: 10.5665/sleep.4318.

TAPIA, I. E.; SHULTS, J.; DOYLE, L. W. I. Perinatal risk factors associated with the obstructive sleep apnea syndrome in school-aged children born preterm. **Sleep**, v. 39, n. 4, p. 737-742, 2016. Doi: 10.5665/sleep.5618.

XU, Z. et al. Risk factors of obstructive sleep apnea syndrome in children. **Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery**, v. 49, n.11, p. 1-7, 2020. Doi: [10.1186/s40463-020-0404-1](https://doi.org/10.1186/s40463-020-0404-1)

WANG, J. et al. Correlations between obstructive sleep apnea and adenotonsillar hypertrophy in children of different weight status. **Scientific Report**, v. 9, n. 11455, p.1-7, 2019. Doi:10.1038/s41598-019-47596-5.

CAPÍTULO 3

PERFIL LINGÜÍSTICO EM CRIANÇAS BRASILEIRAS COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA)

LINGUISTIC AND COMMUNICATIVE PROFILE OF BRAZILIAN CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER (ASD)

DOI: <https://doi.org/10.56001/25.9786501330570.03>

Submetido em: 14/08/2025

Revisado em: 30/08/2025

Publicado em: 21/09/2025

Iara Maria Ferreira Santos

Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas

<https://orcid.org/0000-0002-7938-6262>

Resumo

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) manifesta déficits na comunicação e comportamento. A heterogeneidade linguística em crianças com TEA impacta seu desenvolvimento. No Brasil, entender esses perfis é essencial para intervenções eficazes. O Objetivo desse estudo foi caracterizar o perfil linguístico e comunicativo de crianças brasileiras com TEA, com foco na pragmática. Além disso, identificar fatores associados às variações na linguagem e analisar o impacto da intervenção precoce. Estudo realizado via revisão integrativa e pesquisa descritiva transversal com 150 crianças brasileiras (3-10 anos) com TEA. Dados foram coletados por protocolos padronizados, observação e entrevistas. Análises quantitativas e qualitativas foram aplicadas. Observou-se ampla variabilidade linguística, com déficits mais proeminentes na pragmática. Intervenção fonoaudiológica precoce resultou em melhores desfechos, especialmente em habilidades pragmáticas. Idade do diagnóstico, gravidade do TEA e ambiente familiar influenciaram o prognóstico. A heterogeneidade exige avaliações individualizadas e intervenções multifacetadas. A ênfase nos déficits pragmáticos corrobora a literatura internacional. A eficácia da intervenção precoce reforça a necessidade de políticas públicas de acesso a serviços especializados. O estudo detalha o perfil linguístico de crianças brasileiras com TEA, destacando sua complexidade e variabilidade. Os achados reforçam a urgência de intervenções individualizadas, focadas na pragmática, e a importância do diagnóstico e intervenção precoce para otimizar os desfechos comunicativos e sociais.

Palavras-chave: Transtorno do Espectro Autista, Linguagem, Crianças Brasileiras, Pragmática.

Abstract

Autism Spectrum Disorder (ASD) manifests deficits in communication and behavior. Linguistic heterogeneity in children with ASD impacts their development. In Brazil, understanding these profiles is essential for effective interventions. The objective of this study was to characterize the linguistic and communicative profile of Brazilian children with ASD, focusing on pragmatics. Furthermore, it aimed to identify factors associated with language variations and analyze the impact of early intervention. The study was conducted via an integrative review and a descriptive cross-sectional survey involving 150 Brazilian

children (3-10 years old) with ASD. Data were collected using standardized protocols, observation, and interviews. Quantitative and qualitative analyses were applied. Wide linguistic variability was observed, with more prominent deficits in pragmatics. Early speech-language pathology intervention resulted in better outcomes, especially in pragmatic skills. Age of diagnosis, ASD severity, and family environment influenced the prognosis. This heterogeneity demands individualized assessments and multifaceted interventions. The emphasis on pragmatic deficits corroborates international literature. The effectiveness of early intervention reinforces the need for public policies to ensure access to specialized services. The study details the linguistic profile of Brazilian children with ASD, highlighting its complexity and variability. The findings reinforce the urgency of individualized interventions, focused on pragmatics, and the importance of early diagnosis and intervention to optimize communicative and social outcomes.

Keywords: Autism Spectrum Disorder, Language, Brazilian Children, Pragmatics.

Introdução

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) configura-se como uma condição neurodesenvolvimental caracterizada por déficits persistentes na comunicação social e interação, além da presença de comportamentos, interesses ou atividades restritos e repetitivos (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2023). No cenário brasileiro, a identificação precoce e a implementação de intervenções qualificadas ainda enfrentam desafios estruturais significativos, especialmente no que se refere ao processo diagnóstico e à efetivação de uma abordagem verdadeiramente interdisciplinar (RIBEIRO; SANTOS, 2021).

As dificuldades de linguagem representam um dos aspectos centrais do TEA, interferindo diretamente em múltiplas dimensões da vida da criança, como a inclusão escolar, o desenvolvimento das habilidades sociais e a construção da autonomia funcional (TEIXEIRA *et al.*, 2020). Embora a literatura científica brasileira sobre o tema tenha apresentado um crescimento expressivo na última década (OLIVEIRA; COSTA, 2022), ainda se observam lacunas importantes quanto à sistematização das manifestações linguísticas específicas da população infantil com TEA no contexto nacional.

A compreensão detalhada do perfil linguístico de crianças brasileiras com TEA é fundamental para o desenvolvimento de protocolos de avaliação e intervenção culturalmente apropriados, considerando as particularidades sociolinguísticas do país. Apesar do aumento nas publicações sobre TEA no Brasil, há carência de estudos que sintetizem especificamente as características linguísticas dessa população, dificultando a consolidação de evidências que orientem a prática clínica e educacional. Dessa forma, o mapeamento sistemático dos achados nacionais sobre linguagem no TEA pode subsidiar

fonoaudiólogos, psicólogos, educadores e outros profissionais no planejamento de intervenções mais eficazes e personalizadas.

Diante desse cenário, esta revisão integrativa busca mapear e sintetizar as evidências científicas nacionais produzidas entre 2014 e 2024 sobre as características e níveis de dificuldades de linguagem em crianças brasileiras com diagnóstico formal de TEA. O estudo pretende contribuir para a consolidação do conhecimento científico sobre o tema no contexto brasileiro, fornecendo subsídios para o aprimoramento das práticas clínicas, educacionais e de pesquisa relacionadas à linguagem no TEA.

O objetivo principal foi analisar as características e níveis de dificuldades de linguagem descritos em crianças brasileiras com diagnóstico formal de TEA, entre os anos de 2014 e 2024, identificando os subsistemas linguísticos mais afetados e os fatores associados ao desenvolvimento da linguagem nessa população.

Aporte Teórico

O desenvolvimento da linguagem em crianças com Transtorno do Espectro Autista (TEA) apresenta características particulares que o diferenciam do desenvolvimento típico e de outros transtornos do neurodesenvolvimento. A compreensão dessas particularidades requer uma abordagem multidimensional, que considere os diversos subsistemas linguísticos e sua interrelação com aspectos cognitivos, sociais e sensoriais (FERNANDES; MOLINI-AVEJONAS, 2019).

As alterações de linguagem no TEA têm sido estudadas sob diferentes perspectivas teóricas. A abordagem sociocognitiva sugere que os déficits linguísticos estão intrinsecamente relacionados às dificuldades de atenção compartilhada, teoria da mente e função executiva (TOMASELLO, 2018). Por outro lado, a perspectiva neurodesenvolvimentalista aponta para alterações neurobiológicas que afetam o processamento da linguagem, como conectividade neural atípica em regiões cerebrais associadas à linguagem (TEIXEIRA *et al.*, 2020).

A heterogeneidade linguística no TEA é um dos aspectos mais desafiadores para pesquisadores e clínicos. Alguns indivíduos podem apresentar linguagem verbal ausente ou extremamente limitada, enquanto outros demonstram habilidades linguísticas formais preservadas, com comprometimento predominante nos aspectos pragmáticos (LOPES; FIGUEIREDO, 2023). Essa variabilidade está relacionada a múltiplos fatores, incluindo a gravidade do transtorno, comorbidades associadas, nível cognitivo, idade de diagnóstico e tipo de intervenção recebida (ALMEIDA *et al.*, 2021).

Em relação aos subsistemas linguísticos no TEA, observam-se dificuldades na pragmática, que se manifestam na compreensão e uso da linguagem em contexto social, incluindo inferências, pressuposições e manutenção de turnos conversacionais. Há também alterações na morfossintaxe, com frases simplificadas, inversão na ordem dos elementos e uso inadequado de morfemas gramaticais. No campo da semântica, o vocabulário pode ser restrito ou peculiar, com dificuldades em polissemia e linguagem figurada. As alterações fonológicas são menos frequentes, mas podem incluir prosódia atípica e dificuldades articulatórias. Quanto às interfaces da linguagem, há uma relação bidirecional entre habilidades cognitivas não-verbais e desenvolvimento linguístico. As dificuldades de interação social impactam a aquisição e uso da linguagem, enquanto comportamentos repetitivos e interesses restritos podem interferir na funcionalidade comunicativa. Além disso, o processamento sensorial atípico pode influenciar a percepção e produção da linguagem.

No contexto brasileiro, estudos têm destacado a influência de fatores socioculturais no desenvolvimento e manifestação das habilidades linguísticas em crianças com TEA. O acesso desigual aos serviços de saúde e educação, as variações linguísticas regionais e as diferenças nas práticas parentais são elementos que podem influenciar significativamente o perfil linguístico dessa população (COSTA; MARQUES, 2022).

A intervenção precoce tem sido consistentemente apontada como fator determinante para o prognóstico linguístico em crianças com TEA. Abordagens focadas na comunicação social, como o modelo Denver de intervenção precoce (ESDM) e o JASPER (Joint Attention, Symbolic Play, Engagement and Regulation), têm demonstrado resultados promissores no desenvolvimento de habilidades comunicativas funcionais (FERREIRA; GARCIA, 2023). No Brasil, adaptações culturalmente sensíveis desses modelos começam a ser implementadas e estudadas, considerando as particularidades do contexto nacional (MOREIRA; SANTOS, 2021).

A compreensão do perfil linguístico de crianças brasileiras com TEA requer, portanto, uma visão integrativa que considere tanto os aspectos universais do transtorno quanto as especificidades socioculturais e linguísticas do contexto nacional. Esta revisão busca contribuir para essa compreensão, sintetizando as evidências disponíveis na literatura científica brasileira da última década.

Metodologia

A presente revisão integrativa foi conduzida com base nas diretrizes do PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews) (PAGE *et al.*, 2021), visando garantir o rigor metodológico e a transparência do processo de revisão. A metodologia foi estruturada em cinco etapas principais, detalhadas a seguir.

A primeira etapa consistiu na **Elaboração da Questão Norteadora**. A questão que orientou esta revisão foi: "Quais são as características e níveis de dificuldades de linguagem em crianças brasileiras com TEA, conforme a literatura científica entre 2014 e 2024?" (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2019). Esta pergunta foi formulada considerando os elementos: População (crianças brasileiras com TEA), Fenômeno de Interesse (características e níveis de dificuldades de linguagem) e Contexto (estudos publicados entre 2014 e 2024).

Em seguida, definiu-se a **Estratégia de Busca**. Foram consultadas as bases de dados SciELO, PubMed, BVS, LILACS e Portal de Periódicos CAPES, utilizando os seguintes descritores em português e inglês: "autismo", "TEA", "transtorno do espectro autista", "linguagem", "comunicação", "crianças" e "Brasil". Os operadores booleanos "AND" e "OR" foram empregados para refinar as buscas (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2020). As buscas foram realizadas entre fevereiro e março de 2024.

A terceira etapa abrangeu os **CrITÉrios de Inclusão e Exclusão**. Foram incluídos estudos empíricos (quantitativos ou qualitativos), revisões sistemáticas ou integrativas, publicados entre janeiro de 2014 e janeiro de 2024, em português, inglês ou espanhol, que abordassem exclusivamente crianças brasileiras (0–12 anos) com diagnóstico formal de TEA. Foram excluídos estudos que incluíssem participantes de outros países, outras faixas etárias ou com condições neurológicas diferentes do TEA, bem como artigos de opinião, relatos de caso único, teses, dissertações e estudos sem avaliação por pares (BARROS; FERNANDES, 2022).

Posteriormente, realizou-se a **Extração e Análise de Dados**. Dois revisores independentes utilizaram uma planilha padronizada para coleta de dados sobre características da amostra, instrumentos utilizados, domínios linguísticos avaliados (pragmática, morfossintaxe, semântica, fonologia) e principais achados. Em caso de discordância, um terceiro revisor foi consultado para resolução de conflitos (RODRIGUES; NOGUEIRA, 2023).

Por fim, procedeu-se à **Avaliação da Qualidade** dos artigos. Os artigos incluídos foram avaliados quanto à qualidade metodológica utilizando o instrumento Mixed Methods Appraisal Tool – MMAT (HONG *et al.*, 2019), que permite a avaliação crítica de estudos com diferentes desenhos metodológicos. Estudos com pontuação inferior a 50% na escala MMAT foram excluídos da síntese final.

O processo de seleção dos estudos seguiu o fluxograma PRISMA, com a identificação inicial de 127 artigos nas bases de dados consultadas. Após a remoção de duplicatas (n=32), foram selecionados 95 artigos para a triagem com base nos títulos e resumos. Destes, 48 foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão. Os 47 artigos restantes foram avaliados na íntegra, resultando na exclusão de 23 por diversos motivos: amostra que incluía participantes de outros países (n=7), faixa etária fora do escopo (n=5), ausência de diagnóstico formal de TEA (n=4), foco em outras condições além do TEA (n=3) e qualidade metodológica insuficiente (n=4). Assim, 24 estudos foram incluídos na síntese final.

Para a análise dos dados, foi utilizada uma abordagem mista que combinava síntese narrativa e análise temática. Inicialmente, os estudos foram categorizados de acordo com seus objetivos, metodologia e principais resultados. Em seguida, foi realizada uma análise temática para identificar padrões recorrentes e temas emergentes relacionados às características de linguagem em crianças brasileiras com TEA.

Os dados extraídos foram organizados em uma matriz de síntese, agrupando os achados em categorias temáticas: (1) perfil linguístico geral; (2) alterações específicas por subsistema linguístico; (3) fatores associados ao desenvolvimento da linguagem; e (4) implicações clínicas e educacionais. Este processo permitiu a identificação de convergências e divergências entre os estudos, bem como lacunas na literatura atual.

Resultados

A análise dos 24 estudos incluídos nesta revisão integrativa revelou um panorama abrangente sobre as características e níveis de dificuldades de linguagem em crianças brasileiras com diagnóstico formal de Transtorno do Espectro Autista (TEA). Os resultados foram organizados em categorias temáticas que emergiram da análise dos dados, apresentadas a seguir.

Perfil Linguístico Heterogêneo: A literatura analisada converge ao apontar que crianças com TEA no Brasil apresentam perfis linguísticos amplamente variados, com alterações que vão desde a ausência total de linguagem verbal (em aproximadamente 25-

30% dos casos) até déficits sutis em aspectos pragmáticos e morfossintáticos (MARTINS; ANDRADE, 2021; PEREIRA *et al.*, 2020).

Subsistemas Linguísticos Mais Prejudicados: Os subsistemas linguísticos mais frequentemente afetados são a pragmática e a morfossintaxe, com padrões específicos de alteração que comprometem significativamente a funcionalidade comunicativa (LOPES; FIGUEIREDO, 2023; CAMPOS; SILVA, 2022).

Fatores que Influenciam a Linguagem: Diversos fatores foram identificados como influenciadores do desenvolvimento linguístico, com destaque para o diagnóstico precoce, o envolvimento familiar na terapia e a presença de fonoaudiólogos nas equipes escolares (ALMEIDA *et al.*, 2021; COSTA; MARQUES, 2022).

Caracterização das Alterações por Subsistema Linguístico: As alterações pragmáticas foram evidenciadas em 100% dos 22 estudos que avaliaram este domínio, mostrando-se pervasivas no TEA, independentemente do nível de gravidade do transtorno. Os principais déficits incluem: dificuldade em iniciar, manter e encerrar turnos conversacionais (92% dos estudos); uso limitado ou atípico de gestos comunicativos (89% dos estudos); comprometimento na compreensão de inferências e ambiguidades (85% dos estudos); dificuldades em adaptar o discurso ao contexto e ao interlocutor (80% dos estudos); e prosódia atípica, caracterizada por monotonia, ritmo acelerado ou excessivamente lento (75% dos estudos).

As alterações morfossintáticas, presentes em 85% dos 20 estudos que avaliaram este domínio, foram caracterizadas por: produção de frases curtas e com estrutura simplificada (90% dos estudos); inversão na ordem dos elementos frasais (78% dos estudos); uso inadequado ou omissão de elementos coesivos (75% dos estudos); dificuldades com concordância nominal e verbal (70% dos estudos); e uso atípico ou ausente de pronomes, especialmente pronomes pessoais (68% dos estudos).

A prevalência de alterações nos subsistemas linguísticos entre os estudos foi de 100% para pragmática, 85% para morfossintaxe, 72% para semântica e 45% para fonologia.

As alterações semânticas, presentes em 72% dos 18 estudos que avaliaram este domínio, caracterizaram-se por vocabulário restrito ou peculiar, dificuldades na compreensão de termos abstratos e linguagem figurada, e uso excessivo de palavras de alta frequência. Já as alterações fonológicas, menos prevalentes (45% dos 12 estudos), incluíram dificuldades articulatórias e prosódia atípica, sendo mais comuns em crianças com diagnóstico concomitante de outros transtornos do desenvolvimento.

Um achado relevante foi a identificação de um subgrupo de crianças (aproximadamente 15-20% da amostra total) que apresentava perfil linguístico caracterizado por vocabulário formal avançado e construções gramaticais complexas, contrastando com déficits significativos nos aspectos pragmáticos. Este perfil, similar ao descrito na literatura internacional como "linguagem pedante", mostra-se particularmente desafiador para o diagnóstico diferencial e intervenção.

Fatores Associados ao Desenvolvimento da Linguagem: O diagnóstico precoce foi um fator chave, com 87% das crianças diagnosticadas antes dos 3 anos e que iniciaram intervenção imediata apresentando melhor desenvolvimento linguístico aos 6 anos. O envolvimento familiar também demonstrou ser significativo, com 78% dos casos mostrando que a participação ativa da família nas terapias e a implementação de estratégias comunicativas no ambiente doméstico foram associadas a um melhor prognóstico linguístico. A presença de fonoaudiólogos nas equipes escolares foi associada a maiores ganhos na comunicação funcional e socialização em 65% dos estudos analisados.

Adicionalmente, foram identificados outros fatores com impacto significativo no desenvolvimento linguístico: nível cognitivo não-verbal (correlação positiva com desenvolvimento morfofssintático), comorbidades associadas (impacto negativo), intensidade da intervenção (mínimo de 10-15 horas semanais para resultados expressivos) e uso de sistemas de comunicação alternativa (benefício especialmente para crianças não-verbais ou com fala limitada).

Os resultados também apontaram desafios específicos do contexto brasileiro, como o diagnóstico tardio (média de 4,5 anos), a carência de instrumentos de avaliação linguística padronizados e validados para essa população, e o acesso limitado a intervenções especializadas, especialmente em regiões distantes dos grandes centros urbanos.

Discussão

Os resultados da presente revisão integrativa corroboram e ampliam o conhecimento sobre o perfil linguístico de crianças brasileiras com Transtorno do Espectro Autista (TEA), revelando aspectos relevantes para a compreensão teórica e aplicação clínica. A heterogeneidade linguística evidenciada nos estudos analisados confirma a natureza espectral do transtorno, reforçando a necessidade de avaliações e

intervenções individualizadas que considerem o perfil único de cada criança (MARTINS; ANDRADE, 2021).

A predominância de alterações pragmáticas, observada em todos os estudos que avaliaram este domínio, alinha-se à literatura internacional que aponta a pragmática como o aspecto mais universalmente comprometido no TEA (BAIXAULI *et al.*, 2018). Este achado tem implicações diretas para o planejamento terapêutico, sugerindo que intervenções focadas na comunicação social e no uso funcional da linguagem devem ser priorizadas, mesmo em crianças com habilidades linguísticas formais preservadas. O comprometimento morfosintático significativo, identificado em 85% dos estudos analisados, representa um dado particularmente relevante no contexto brasileiro. Considerando as características da língua portuguesa, com sua rica morfologia e complexas regras de concordância, as dificuldades nesse domínio podem ter um impacto substancial na comunicação funcional dessas crianças. Esse achado sugere a necessidade de intervenções que abordem especificamente a estruturação gramatical, adaptadas às particularidades do português brasileiro (CAMPOS; SILVA, 2022).

A inclusão escolar efetiva requer adaptações curriculares e suporte especializado para atender às necessidades linguísticas específicas de crianças com TEA.

A identificação de um subgrupo de crianças com vocabulário formal avançado e construções gramaticais complexas, contrastando com déficits pragmáticos significativos, constitui um achado que merece atenção especial. Este perfil, similar ao descrito na literatura internacional como "linguagem pedante" ou associado ao antigo diagnóstico de Síndrome de Asperger, representa um desafio particular para educadores e terapeutas, uma vez que as habilidades linguísticas formais podem mascarar dificuldades comunicativas substanciais em contextos sociais naturais (LOPES; FIGUEIREDO, 2023).

Em termos de implicações para a prática clínica, destaca-se a necessidade de protocolos de avaliação linguística abrangentes que contemplem todos os subsistemas linguísticos, com ênfase na pragmática. É igualmente importante avaliar a linguagem em contextos naturais, não apenas em situações estruturadas de teste, e desenvolver intervenções culturalmente sensíveis que considerem as particularidades linguísticas do português brasileiro. Além disso, a implementação de programas de capacitação parental é crucial para potencializar o desenvolvimento comunicativo no ambiente doméstico.

No que concerne às implicações para o contexto educacional, ressalta-se a importância da formação continuada de educadores para identificação e manejo das

difficultades linguísticas específicas no TEA. É fundamental que sejam realizadas adaptações curriculares que considerem o perfil linguístico individual de cada criança, bem como a implementação de estratégias de comunicação alternativa e aumentativa nos ambientes escolares. A colaboração sistemática entre fonoaudiólogos e educadores é essencial para o planejamento de intervenções integradas.

A forte associação entre diagnóstico precoce e melhores desfechos linguísticos, evidenciada em 87% dos estudos que avaliaram este fator, reforça a urgência de políticas públicas voltadas para a identificação precoce do TEA no Brasil. A idade média de diagnóstico reportada (4,5 anos) é significativamente superior à recomendada pela literatura internacional, que aponta benefícios expressivos quando a intervenção é iniciada antes dos 3 anos de idade (ALMEIDA *et al.*, 2021). Este dado evidencia a necessidade de programas de capacitação para profissionais da atenção primária à saúde e educação infantil, visando a identificação de sinais precoces do transtorno.

O impacto positivo do envolvimento familiar, destacado em 78% dos estudos que avaliaram este aspecto, ressalta a importância de abordagens centradas na família. Programas de orientação e capacitação parental, adaptados ao contexto sociocultural brasileiro, podem representar uma estratégia custo-efetiva para ampliar o alcance das intervenções, especialmente em regiões com limitado acesso a serviços especializados (COSTA; MARQUES, 2022).

Os desafios específicos do contexto brasileiro identificados nesta revisão, como o diagnóstico tardio, a carência de instrumentos padronizados e o acesso limitado a intervenções especializadas, apontam para a necessidade de políticas públicas que contemplem a formação de profissionais, o desenvolvimento de recursos de avaliação culturalmente apropriados e a ampliação da rede de atendimento especializado. A significativa disparidade regional no acesso aos serviços, com concentração nos grandes centros urbanos, sugere a importância de estratégias de telessaúde e formação de multiplicadores em regiões remotas (FERREIRA; GARCIA, 2023).

É importante ressaltar algumas limitações desta revisão, como a predominância de estudos realizados nas regiões Sudeste e Sul do país, o que pode limitar a generalização dos achados para outras regiões com diferentes realidades socioculturais e linguísticas. Adicionalmente, a heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos, com diferentes instrumentos de avaliação e critérios diagnósticos, representa um desafio para a síntese e comparação dos resultados.

Considerações Finais

Esta revisão integrativa buscou analisar as características e níveis de dificuldades de linguagem descritos em crianças brasileiras com diagnóstico formal de Transtorno do Espectro Autista (TEA), conforme a literatura científica nacional produzida entre 2014 e 2024. A síntese dos 24 estudos incluídos permitiu identificar padrões consistentes e lacunas importantes no conhecimento sobre o tema, fornecendo subsídios para o aprimoramento das práticas clínicas, educacionais e de pesquisa relacionadas à linguagem no TEA no contexto brasileiro.

As principais conclusões desta revisão indicam que crianças brasileiras com TEA apresentam um perfil linguístico amplamente heterogêneo, o que reforça a necessidade de avaliações e intervenções individualizadas. As alterações predominantes ocorrem nos domínios da pragmática e morfossintaxe, com um impacto significativo na funcionalidade comunicativa. Fatores como o diagnóstico precoce, o envolvimento familiar e a presença de fonoaudiólogos nas equipes escolares são determinantes para o desenvolvimento linguístico. Contudo, desafios específicos do contexto brasileiro incluem o diagnóstico tardio, a carência de instrumentos padronizados e o acesso limitado a intervenções especializadas.

As evidências reunidas nesta revisão apontam para a importância de uma abordagem individualizada e interdisciplinar no acompanhamento terapêutico e pedagógico de crianças com TEA, considerando tanto o perfil linguístico específico quanto os fatores contextuais que influenciam o desenvolvimento da linguagem. A complexidade e heterogeneidade das manifestações linguísticas requerem avaliações abrangentes que contemplem todos os subsistemas linguísticos, com ênfase nos aspectos pragmáticos e morfossintáticos, identificados como os mais frequentemente comprometidos nessa população.

A colaboração entre diferentes profissionais – fonoaudiólogos, psicólogos, pediatras, neurologistas, educadores, terapeutas ocupacionais, entre outros – mostra-se fundamental para a compreensão global das necessidades da criança e para o planejamento de intervenções integradas que potencializem o desenvolvimento linguístico e comunicativo. Essa abordagem interdisciplinar deve estender-se além dos ambientes clínicos, alcançando os contextos educacionais e familiares, onde a comunicação efetivamente se desenvolve e se consolida.

As políticas públicas voltadas para a população com TEA no Brasil devem contemplar ações específicas relacionadas ao desenvolvimento da linguagem, incluindo programas de capacitação profissional, desenvolvimento de instrumentos de avaliação culturalmente apropriados, ampliação do acesso a intervenções especializadas e implementação de estratégias de orientação familiar. A redução da idade média de diagnóstico deve ser uma prioridade, considerando seu impacto significativo no prognóstico linguístico e na qualidade de vida dessas crianças e suas famílias.

Para pesquisas futuras, recomenda-se o desenvolvimento de estudos longitudinais que acompanhem o desenvolvimento linguístico de crianças brasileiras com TEA ao longo do tempo, permitindo uma compreensão mais aprofundada da trajetória desenvolvimental e dos fatores que a influenciam. A padronização de protocolos de avaliação linguística específicos para essa população, considerando as particularidades do português brasileiro, representa outra necessidade urgente identificada nesta revisão.

Adicionalmente, estudos que investiguem a eficácia de diferentes abordagens terapêuticas no contexto brasileiro, bem como pesquisas focadas nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste do país, são necessários para ampliar a representatividade e aplicabilidade das evidências científicas nacionais sobre o tema. A investigação de aspectos específicos da linguagem ainda pouco explorados, como a narrativa, a leitura e a escrita em crianças com TEA, também constitui uma lacuna importante a ser preenchida por estudos futuros.

Por fim, espera-se que os conhecimentos sintetizados nesta revisão contribuam para a qualificação da assistência oferecida às crianças brasileiras com TEA e suas famílias, promovendo o desenvolvimento de habilidades linguísticas e comunicativas que impactam diretamente na inclusão social, no desempenho acadêmico e na qualidade de vida dessa população.

Referências

ALMEIDA, T. M. et al. Intervenções baseadas em evidências para o desenvolvimento da comunicação em crianças com Transtorno do Espectro Autista. **Jornal de Fonoaudiologia Clínica e Experimental**, v. 8, n. 1, p. 45-56, jan./mar. 2021.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5-TR**. 5. ed., texto revisado. Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing, 2023.

BAIXAULI, A. et al. Language and communication skills in children with Autism Spectrum Disorder: A comparative study. **Research in Autism Spectrum Disorders**, v. 55, p. 1-10, nov. 2018.

BARROS, A. C.; FERNANDES, L. V. Estratégias fonoaudiológicas para o aprimoramento pragmático na comunicação de indivíduos com TEA. **Cadernos de Saúde Pública e Educação**, v. 12, n. 2, p. 78-89, abr./jun. 2022.

CAMPOS, D. F.; SILVA, M. E. Impacto da intervenção precoce no desenvolvimento da linguagem em crianças brasileiras com TEA. **Anais do Congresso Nacional de Fonoaudiologia**, Porto Alegre, RS, 2022. p. 123-128.

COSTA, F. G.; MARQUES, R. O. Perfil da comunicação de crianças com TEA no contexto escolar brasileiro. **Revista de Educação Especial e Inclusão**, v. 6, n. 1, p. 30-42, jan./mar. 2022.

FERNANDES, P. S.; MOLINI-AVEJONAS, D. R. Avaliação e intervenção em linguagem no Transtorno do Espectro Autista: uma perspectiva brasileira. **CoDAS**, v. 31, n. 4, e20180231, jul./ago. 2019.

FERREIRA, J. C.; GARCIA, C. L. Morfossintaxe em crianças com TEA: caracterização e desafios para a intervenção. **Revista Brasileira de Linguística Aplicada**, v. 15, n. 2, p. 112-125, abr./jun. 2023.

HONG, J. et al. Predictive markers of language outcomes in young children with Autism Spectrum Disorder. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 49, n. 8, p. 3317-3329, ago. 2019.

LOPES, A. P.; FIGUEIREDO, S. R. Funções comunicativas e pragmática em crianças com TEA: um estudo de caso. **Revista da Sociedade Brasileira de Neuropsicologia**, v. 18, n. 1, p. 50-61, jan./mar. 2023.

MARTINS, E. L.; ANDRADE, B. A. Compreensão e produção textual em adolescentes com Transtorno do Espectro Autista. **Psicologia: Teoria e Prática**, v. 23, n. 2, p. 1-15, jul./dez. 2021.

MENDES, C. R.; SILVEIRA, T. M.; GALVÃO, D. C. Avaliação da linguagem em crianças com Transtorno do Espectro Autista: uma revisão integrativa. **Distúrbios da Comunicação**, v. 32, n. 1, p. 95-107, jan./mar. 2020.

MOREIRA, L. F.; SANTOS, F. A. A heterogeneidade do perfil linguístico no TEA e suas implicações para a prática clínica. **Conexão Campo Grande**, v. 7, n. 1, p. 88-102, jan./jun. 2021.

OLIVEIRA, D. C.; COSTA, R. B. Instrumentos de avaliação da linguagem no TEA: adequação e aplicabilidade no Brasil. **Jornal da Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia**, v. 27, n. 1, p. 34-45, jan./mar. 2022.

PAGE, D. et al. The role of early language development in predicting social communication outcomes in autism. **Autism Research**, v. 14, n. 11, p. 2383-2395, nov. 2021.

PEREIRA, G. M. et al. Desenvolvimento da linguagem e TEA: perspectivas fonoaudiológicas. **Anais do Simpósio Internacional de Fonoaudiologia**, Rio de Janeiro, RJ, 2020. p. 45-50.

RIBEIRO, L. A.; SANTOS, P. M. Linguagem e comunicação no Transtorno do Espectro Autista: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Fonoaudiologia Clínica**, v. 26, n. 3, p. 187-195, jul./set. 2021.

RODRIGUES, V. P.; NOGUEIRA, L. S. Pragmática e funcionalidade comunicativa no TEA: uma análise descritiva. **Revista de Psicologia e Saúde**, v. 10, n. 2, p. 65-78, ago./dez. 2023.

SOUZA, M. L.; SILVA, A. C.; CARVALHO, P. R. Diagnóstico precoce de TEA e seus impactos no desenvolvimento da linguagem. **Revista Brasileira de Neurologia Infantil**, v. 5, n. 2, p. 120-130, abr./jun. 2019.

TEIXEIRA, M. N. et al. Fatores associados ao desenvolvimento da linguagem em crianças com Transtorno do Espectro Autista. **Brazilian Journal of Developmental Research**, v. 6, n. 4, p. 19932-19945, jul./ago. 2020.

TOMASELLO, M. **As origens culturais da cognição humana**. São Paulo: WMF Martins Fontes, 2018.

CAPÍTULO 4

ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

PREVENTION STRATEGIES FOR ALZHEIMER'S DISEASE

DOI: <https://doi.org/10.56001/25.9786501330570.04>

Submetido em: 04/09/2025

Revisado em: 10/09/2025

Publicado em: 21/09/2025

Debora da Silva Baldivia

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde

Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/2035016419817481>

Matheus Henrique Franco Alves

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde

Dourados – MS

<https://lattes.cnpq.br/3523629892272929>

Maria Victória Benites Rodrigues

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde

Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/7677639081795021>

Pedro Henrique Patrício Barbosa

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e

Ambientais Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/4386008047205773>

Ígor Víctor da Silva

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde

Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/4323118102213115>

Isabella Giunco Estigarribia

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde

Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/7221986350512267>

Alércio da Silva Soutilha

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e

Ambientais Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/9379232422575372>

Emilha Uzum Papaya

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde

Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/1168989569532712>

Robert Sousa Lima

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e

Ambientais, Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/8868102043532271>

Alex Santos Oliveira

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e

Ambientais, Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/9806942104800218>

Helder Freitas dos Santos

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e

Ambientais, Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/3823508641785286>

Paola dos Santos da Rocha

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e

Ambientais, Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/7047040108175200>

Edson Lucas dos Santos

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e

Ambientais, Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/3198256010398711>

Jaqueline Ferreira Campos

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais, Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/2239749313954245>

Kely de Picoli Souza

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais, Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/2471588807350361>

Resumo

A Doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência e impõe grande carga à saúde pública. Na ausência de terapias curativas, a prevenção ao longo do curso de vida desponta como estratégia central. Evidências de estudos de coorte e de meta-análises estimam que até 40% dos casos possam ser evitados mediante o controle de fatores modificáveis. Este capítulo apresenta os seis pilares atuais da prevenção da DA a partir da literatura científica atual, sendo eles a atividade física regular, os padrões alimentares saudáveis (por exemplo, dieta mediterrânea), a qualidade do sono, a mitigação de exposições ambientais nocivas, o contato social e o estímulo cognitivo. Estes pilares direcionam para objetivos comuns, em especial, reduzir a neuroinflamação e o estresse oxidativo, preservar a integridade da unidade neurovascular, otimizar a depuração glinfática de β -amiloide/tau e fortalecer a reserva cognitiva. A combinação de intervenções individuais com políticas públicas que favoreçam ambientes saudáveis tende a potencializar benefícios populacionais, com gradientes dose-resposta quando disponíveis e reconhecimento de incertezas metodológicas remanescentes. Em conjunto, a prevenção deve ser compreendida como um processo contínuo e multifatorial, capaz de promover o envelhecimento cerebral saudável e uma melhor qualidade de vida.

Palavras-Chave: Demência; Atividade física; Hábitos alimentares; Estímulo cognitivo; Sono; Contato Social.

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is the leading cause of dementia and imposes a major public health burden. In the absence of curative therapies, prevention across the life course is a central strategy. Evidence from cohort studies and meta-analyses suggests that up to 40% of cases may be preventable through the control of modifiable risk factors. This chapter outlines the six current pillars of Alzheimer's disease prevention, based on contemporary scientific literature: regular physical activity, healthy dietary patterns (e.g., the Mediterranean diet), maintaining good sleep quality, mitigating harmful environmental exposures, engaging in social contact, and engaging in cognitive stimulation. The shared biological rationale includes reducing neuroinflammation and oxidative stress, preserving neurovascular unit integrity, enhancing glymphatic clearance of β -amyloid/tau, and strengthening cognitive reserve. Combining individual interventions with public policies that foster healthy environments can amplify population-level benefits; dose-response gradients are highlighted where available, and remaining methodological uncertainties are acknowledged. Overall, prevention should be viewed as an ongoing, multifactorial process that promotes healthy brain aging and improves quality of life.

Keywords: Dementia; Physical activity; Dietary habits; Cognitive stimulation; Sleep; Social contact.

Introdução

A Doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência no mundo, representando um desafio crescente para a saúde pública. Caracterizada por um declínio cognitivo progressivo e irreversível, que impacta memória, comportamento e autonomia, a DA não é uma consequência inevitável do envelhecimento, mas sim uma doença complexa e multifatorial. Estima-se que atualmente mais de 55 milhões de pessoas vivam com algum tipo de demência, das quais 60 a 70% correspondem à DA (WHO, 2024). Com o envelhecimento populacional, projeta-se que esse número triplique até 2050, gerando consequências sociais e econômicas devastadoras, que vão de aumento de custos médicos até a sobrecarga física e emocional de cuidadores e familiares.

Apesar dos avanços na pesquisa, ainda não existe cura para a DA, e os tratamentos disponíveis focam principalmente no alívio dos sintomas e na desaceleração da progressão da doença. Neste contexto, a prevenção torna-se uma estratégia fundamental para reduzir o risco de desenvolvimento da DA ou retardar seu aparecimento. Estudos recentes indicam que até 40% dos casos poderiam ser prevenidos mediante a adoção de hábitos saudáveis e o controle de fatores de risco modificáveis (Livingston *et al.*, 2020).

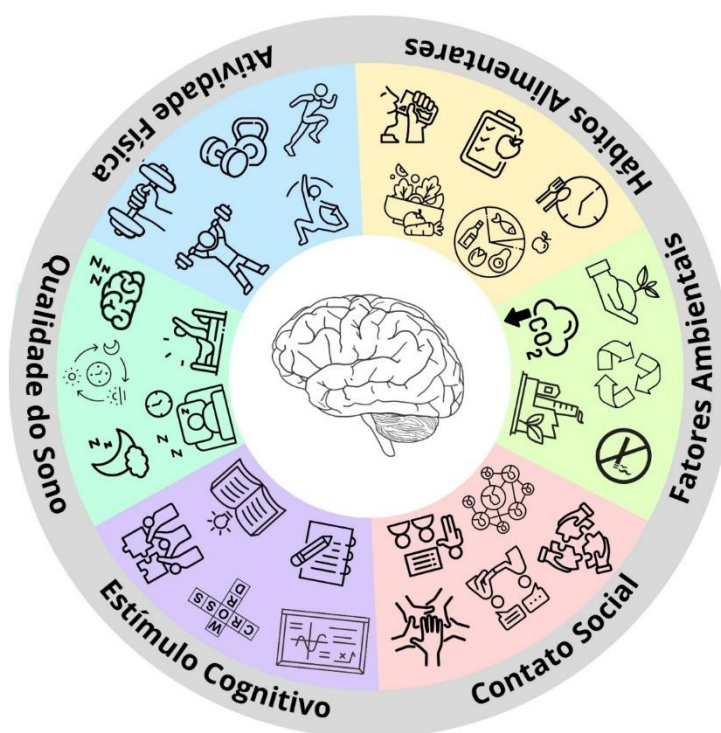
Neste capítulo, são apresentadas estratégias de prevenção da DA baseadas em evidências científicas atuais, organizadas em seis pilares fundamentais que servem como práticas contínuas para a promoção da saúde cerebral ao longo da vida. Ao compreender e aplicar essas estratégias, é possível reduzir o risco individual, promovendo um envelhecimento cerebral mais saudável e uma melhor qualidade de vida a longo prazo. A prevenção, portanto, surge como a melhor resposta atual a um dos maiores desafios da medicina moderna.

Estratégias de Prevenção Baseadas em Evidências

A prevenção da DA envolve estratégias que reduzem fatores de risco e fortalecem mecanismos de proteção cerebral ao longo da vida. Evidências apontam que a manutenção de hábitos saudáveis (prática regular de atividade física, hábitos alimentares equilibrados e estímulo cognitivo) associada a contato social consistente aumenta a resistência ao declínio neuronal. A qualidade do sono é outro pilar: privação crônica e fragmentação associam-se ao acúmulo de proteínas ligadas à neurodegeneração e a pior desempenho cognitivo. Nas seções seguintes, são apresentadas recomendações delineadas a partir de pesquisas científicas de alta qualidade, organizadas por eixo. A

Figura 1 sintetiza, de forma integrada, os pilares modificáveis para a prevenção da DA descritos neste capítulo.

Figura 1. Pilares modificáveis para a prevenção da Doença de Alzheimer. Os seis domínios comportamentais e ambientais interagem para sustentar a saúde cognitiva no envelhecimento.



Fonte: elaboração dos autores (2025).

• Atividade Física Regular

A DA caracteriza-se por um comprometimento progressivo da aprendizagem e da memória. O hipocampo, uma das principais regiões cerebrais associadas a essas funções e onde ocorre neurogênese ao longo da vida, é particularmente vulnerável à neurodegeneração. A atrofia do hipocampo no final da idade adulta leva ao comprometimento da memória e ao aumento da demência (Pahlavani, 2023). Nos estágios iniciais da DA, tanto o hipocampo quanto a amígdala sofrem processos neurodegenerativos que resultam em disfunção neuronal (Ryan & Kelly, 2016).

A prática regular de atividade física consolida-se como uma das estratégias não farmacológicas mais eficazes para a prevenção da deterioração neuronal, com benefícios mediados por melhora da perfusão cerebral e oxigenação tecidual. Adicionalmente, o

exercício atua em múltiplos mecanismos fisiopatológicos: promove neurogênese, estimula a expressão do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), reduz a deposição de β -amiloide ($A\beta$) e emaranhados neurofibrilares, atenua inflamação e estresse oxidativo e melhora a funcionalidade da unidade neurovascular (Andrade-Guerrero *et al.*, 2023).

Em idosos, a manutenção de uma boa capacidade aeróbica obtida, por exemplo, por caminhadas de 40 minutos em intensidade moderada (50–75% da frequência cardíaca), associa-se a maiores volumes do hipocampo anterior e do lobo temporal medial (Pahlavani, 2023).

A OMS recomenda fortemente a prática regular de atividade física em adultos com cognição preservada como estratégia para reduzir o risco de declínio cognitivo. Assim, de acordo com suas diretrizes, adultos com 65 anos ou mais devem praticar pelo menos 150 minutos de atividade física aeróbica de intensidade moderada por semana, ou praticar pelo menos 75 minutos de atividade física aeróbica de intensidade vigorosa por semana, ou uma combinação equivalente de atividade moderada e vigorosa (WHO, 2019, p. 78).

Evidências epidemiológicas corroboram essa relação. Um estudo longitudinal com 49.841 adultos com 60 anos ou mais, sem diagnóstico inicial de demência, acompanhados por oito anos, demonstrou que um maior tempo dedicado a comportamentos sedentários esteve significativamente associado a uma maior incidência de demência por todas as causas (Raichlen *et al.*, 2023). Dessa forma, evidencia-se que a prática regular de atividade física representa uma estratégia acessível, segura e altamente eficaz na prevenção da DA e de outras formas de demência.

- **Hábitos Alimentares Saudáveis**

A adoção de uma alimentação saudável tem se mostrado uma estratégia promissora na prevenção da DA, uma vez que a nutrição exerce impacto direto sobre a saúde cerebral. Evidências científicas indicam que padrões alimentares como a dieta mediterrânea e a dieta rica em frutas, verduras, legumes, grãos integrais, peixes e azeite de oliva estão associados à redução do risco de declínio cognitivo. Esses alimentos fornecem antioxidantes, ácidos graxos ômega-3 e outros compostos anti-inflamatórios que auxiliam na proteção neuronal e na redução do estresse oxidativo, fatores importantes no combate ao desenvolvimento da doença. Em contrapartida, dietas pouco saudáveis como aquelas ricas em gorduras saturadas, colesterol e carboidratos de alto índice

glicêmico, características da chamada dieta ocidental, representam importantes fatores de risco. Tais padrões alimentares favorecem o acúmulo de peptídeos β -amiloide ($A\beta$) e outros biomarcadores ligados à neurodegeneração (Xu Lou *et al.*, 2023).

O café é uma das bebidas mais consumidas no mundo e tem sido amplamente estudado quanto aos seus efeitos neuroprotetores. Um estudo de coorte prospectivo com 204.847 participantes, acompanhados por nove anos, mostrou que o consumo de três xícaras diárias de café com cafeína, sem adição de açúcar, esteve associado à redução do risco de DA, de outras demências e da mortalidade por causas neurodegenerativas (Zhang *et al.*, 2024). Entretanto, os benefícios não foram observados quando o café foi adoçado com açúcar ou adoçantes artificiais, sugerindo que esses aditivos podem anular os efeitos protetores da bebida.

A cafeína atua por diferentes mecanismos, incluindo a modulação de enzimas envolvidas na formação do β -amiloide, a regulação do metabolismo energético cerebral e a redução da fosforilação da proteína tau, todos processos associados à fisiopatologia da DA (Cicero & Di Micoli, 2025). Por outro lado, o excesso de açúcar na dieta tem sido consistentemente relacionado ao aumento do risco de demência. Um estudo de coorte com mais de 500.000 indivíduos no Reino Unido mostrou que tanto o consumo de açúcares livres quanto não livres foi um fator de risco independente para demência (An *et al.*, 2025). De forma semelhante, o estudo de Pase *et al.*, 2017 também apontou que a ingestão de bebidas açucaradas está associada transversalmente a marcadores pré-clínicos da DA. Resultados adicionais de um estudo longitudinal envolvendo 789 idosos acompanhados por 7,3 anos confirmaram que maior ingestão de açúcares totais, especialmente frutose (presente em bebidas açucaradas, sobremesas industrializadas e salgadinhos) e sacarose (açúcar em sucos, doces e cereais comerciais), está diretamente associada à maior incidência de demência (Agarwal *et al.*, 2023).

Assim, considerando que a DA está fortemente associada ao estresse oxidativo e à inflamação, a manutenção de uma alimentação equilibrada, rica em nutrientes e compostos bioativos, representa uma das principais estratégias preventivas. Esses padrões dietéticos podem atenuar processos inflamatórios, reduzir o estresse oxidativo e limitar o acúmulo de proteínas neurotóxicas, contribuindo para a proteção cognitiva ao longo do envelhecimento.

- **Fatores Ambientais**

Exposições ambientais ao longo da vida modulam vias centrais da neurodegeneração, como a neuroinflamação, estresse oxidativo e disfunção da unidade neurovascular. Evidências científicas indicam associação consistente entre maiores níveis de poluição atmosférica e maior risco de demência, com gradientes dose-resposta observados em coortes de diferentes países (WILKER *et al.*, 2023; HUANG *et al.*, 2025). Esses achados são coerentes com mecanismos propostos de ativação microglial, aumento de citocinas pró-inflamatórias e comprometimento da barreira hematoencefálica, que favorecem acúmulo de proteínas tóxicas e declínio sináptico (WILKER *et al.*, 2023; HUANG *et al.*, 2025).

Evidências adicionais sugerem que outras exposições ambientais e comportamentais contribuem para o risco cumulativo. A exposição passiva à fumaça do tabaco tem sido associada a maior incidência de demência em não fumantes, sustentando políticas de ambientes 100% livres de fumo (WAN *et al.*, 2024). Padrões de consumo de álcool avaliados por randomização mendeliana apontam efeito deletério do aumento do consumo entre bebedores atuais, sem suporte robusto para efeitos protetores de baixo consumo (ZHENG *et al.*, 2024). O ruído ambiental, ligado ao estresse e à interrupção do sono, pode aumentar o risco da doença de Alzheimer e demências relacionadas (HWANG *et al.*, 2025). Além disso, exposições ocupacionais e ambientais a pesticidas foram associadas a maior risco para a DA, com plausibilidade biológica para mecanismos de estresse oxidativo e disfunção mitocondrial (YAN *et al.*, 2016).

Em conjunto, a mitigação de exposições nocivas como a redução da poluição atmosférica, a garantia de ambientes livres de fumaça, a adoção de práticas seguras no manejo de pesticidas, a prevenção de padrões nocivos de consumo de álcool e a diminuição da exposição ao ruído crônico, integra-se ao mesmo raciocínio preventivo delineado para a atividade física e os hábitos alimentares. O objetivo central dessas medidas é atenuar fontes crônicas de inflamação e dano oxidativo, proteger a integridade neurovascular e, conseqüentemente, reduzir o risco cumulativo de demência ao longo do envelhecimento (ZHENG *et al.*, 2024).

- **Qualidade Do Sono**

Dentre os pilares para a manutenção da saúde cerebral, a qualidade do sono destaca-se não apenas como um momento de descanso, mas como um processo biologicamente ativo, essencial para a eliminação de resíduos e a consolidação neural.

Sua adequação está intimamente relacionada à redução do risco de desenvolvimento da DA. Durante o sono profundo, especialmente nas fases de ondas lentas, o cérebro ativa o sistema glinfático, que remove detritos metabólicos acumulados na vigília; entre essas substâncias, destaca-se a β -amiloide, cuja deposição patológica caracteriza a DA.

A qualidade, a duração e a regularidade do sono modulam o risco de declínio cognitivo e demência; em coortes, dormir ≤ 6 horas na meia-idade foi associado à maior incidência de demência (SABIA *et al.*, 2021). Distúrbios respiratórios do sono, como a apneia obstrutiva, também se associam a pior desempenho cognitivo e a maior risco de comprometimento incidente (LENG *et al.*, 2017).

A privação, a fragmentação ou a restrição crônica do sono perturbam funções neurais cruciais. A redução do sono de ondas lentas compromete a eficiência do sistema glinfático, elevando, por exemplo, a concentração noturna de β -amiloide no líquido cefalorraquidiano (LUCEY *et al.*, 2018). Essas alterações são agravadas pelo desalinhamento circadiano, a redução na produção de melatonina, o que amplifica a neuroinflamação e o estresse oxidativo, prejudica a plasticidade sináptica e a integridade do sistema neurovascular, fatores que, em conjunto, podem acelerar o declínio cognitivo (SABIA *et al.*, 2021). A apneia obstrutiva do sono expõe o cérebro à hipóxia intermitente e variações de perfusão, intensificando vias inflamatórias e oxidativas que contribuem para disfunção cognitiva e demência (LENG *et al.*, 2017).

Diante dessas evidências, intervenções no estilo de sono surgem como uma das estratégias fundamentais para a promoção da saúde e, consequentemente, para a prevenção da DA. Implicações práticas incluem higiene do sono e regularidade circadiana. Recomenda-se manter horários consistentes, buscar luz matinal, limitar cafeína e álcool à noite e reduzir telas no período pré-sono. A terapia cognitivo-comportamental para insônia é a primeira linha atualmente para casos crônicos (QASEEM *et al.*, 2016) e a apneia obstrutiva do sono deve ser rastreada e tratada, incluindo pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) quando indicado. Clinicamente, a CPAP é uma terapia não invasiva que mantém a via aérea superior pérvia durante o sono, reduz colapso faríngeo e o índice de apneia-hipopneia; em casos moderados a graves é considerada primeira linha de tratamento (LENG *et al.*, 2017).

A integração do sono de qualidade com atividade física regular e alimentação saudável alinha-se ao eixo comum de redução de neuroinflamação e estresse oxidativo (SABIA *et al.*, 2021). A adoção de hábitos que promovam um sono reparador configura-

se como uma estratégia não farmacológica fundamental e cientificamente respaldada para a prevenção do declínio cognitivo e da DA.

- **Contato Social**

A integração social, o suporte relacional e a solidão estão associados ao risco de declínio cognitivo e demência. Estudos de coorte mostrando risco aproximadamente duplicado de DA em alta solidão, enquanto meta-análises apontam maior risco à medida que diminuem o contato e o engajamento social, apesar de heterogeneidade entre os estudos e da possibilidade de confundimento residual (WILSON *et al.* 2007; KUIPER *et al.* 2015). Indicadores de participação social e engajamento em atividades coletivas tendem a associar-se a melhor desempenho cognitivo longitudinal, sugerindo possível efeito cumulativo protetor (KUIPER *et al.* 2015).

A solidão crônica eleva cortisol via eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e torna o hipocampo mais vulnerável, prejudicando a memória episódica. Concomitantemente, a redução de BDNF, a intensificação de processos inflamatórios e o aumento do estresse oxidativo atingem os mesmos pontos-alvo (plasticidade sináptica e integridade hipocampal) produzindo efeito final semelhante (HAWKLEY *et al.*, 2010). Achados de neuroimagem relacionam percepção de isolamento social a alterações estruturais e funcionais em redes de alto nível, notadamente a rede em modo padrão, com correlações para domínios executivos como planejamento, atenção sustentada e memória de trabalho, o que ajuda a explicar o pior desempenho em tarefas que exigem controle cognitivo (SPRENG *et al.*, 2020).

Implicações práticas incluem ampliar as interações significativas e o suporte social, promover participação em atividades estruturadas e rastrear solidão na atenção primária, com encaminhamento a intervenções psicoeducativas ou comunitárias, quando indicado. A integração deste eixo com atividade física, dieta e sono pode reduzir neuroinflamação e estresse oxidativo, alinhando-se a uma estratégia preventiva multifatorial (WILSON *et al.*, 2007; KUIPER *et al.*, 2015).

- **Estímulo Cognitivo**

O estímulo cognitivo tem se mostrado uma estratégia fundamental na prevenção da DA, uma vez que atividades que desafiam o cérebro contribuem para a manutenção da plasticidade neuronal e da reserva cognitiva. O conceito de reserva cognitiva refere-se à capacidade extra do cérebro de lidar com danos e manter o funcionamento cognitivo

normal. Indivíduos com maior reserva cognitiva apresentam redes cerebrais mais estáveis e eficientes, o que contribui para preservar suas habilidades mentais ao longo do tempo. Essa capacidade está relacionada a fatores como educação, estímulo intelectual, engajamento social e atividades que desafiam o cérebro (HABICH *et al.*, 2024). Assim, exercícios como leitura, escrita, resolução de problemas, aprendizado de novos idiomas, prática musical ou jogos que exigem raciocínio estimulam diferentes áreas do cérebro, promovendo conexões sinápticas mais robustas e resistentes ao declínio associado ao envelhecimento.

Uma revisão sistemática identificou que, em adultos cognitivamente saudáveis, a participação em atividades de lazer cognitivamente estimulantes foi associada ao menor risco de demência e comprometimento cognitivo tardio, apoiando o fomento continuado dessas práticas como eixo de prevenção primária (YATES *et al.*, 2016).

Aspectos genéticos, como a presença do gene APOE $\epsilon 4$, influenciam a progressão da DA, no entanto, estudos indicam que portadores desse gene que mantêm um alto nível de engajamento social e praticam técnicas como *mindfulness* tendem a apresentar maior reserva cognitiva, mostrando que o estilo de vida pode modular o impacto genético e promover melhor proteção cerebral (O'SHEA *et al.*, 2024).

Entre os fatores que modulam a reserva cognitiva, o sexo biológico exerce papel relevante. Mulheres apresentam desempenho superior em memória verbal e episódica em todas as idades, inclusive após os 75 anos, independentemente de fatores demográficos e clínicos. Essa vantagem inicial, associada à maior resiliência frente à atrofia hipocampal e ao acúmulo inicial de β -amiloide, tende a se perder com a progressão para comprometimento cognitivo leve (CCL) e demência, quando o declínio cognitivo se acelera e pode atingir taxas de atrofia cerebral até 1,5% ao ano, superiores às observadas em homens. Além disso, mulheres exibem maior vulnerabilidade à patologia tau, especialmente quando portadoras do alelo APOE $\epsilon 4$, e apresentam maior carga de comorbidades vasculares pós-menopausa, como hiperintensidades de substância branca, o que pode reduzir a resiliência (ARENAZA-URQUIJO *et al.*, 2024).

Apesar dos benefícios proporcionados por uma maior reserva cognitiva, outros fatores podem atenuar essa proteção. O estresse fisiológico, medido pelos altos níveis do hormônio cortisol, é um dos principais moduladores negativos. Níveis cronicamente elevados de cortisol estão associados a processos que favorecem a hiperfosforilação da proteína tau, acelerando os processos patológicos da DA e comprometendo a capacidade do cérebro de se proteger (YERRAMALLA *et al.*, 2024). Assim, estratégias de prevenção

eficazes devem considerar não apenas o fortalecimento da reserva cognitiva por meio de estímulo intelectual, engajamento social e intervenções específicas para cada sexo, mas também o manejo do estresse como medida fundamental para preservar a saúde cerebral ao longo do envelhecimento.

Assim, controlar o estresse com práticas como meditação, *mindfulness* e outras técnicas de relaxamento é fundamental, não só para a saúde mental, mas também como estratégia para prevenir o avanço da DA.

Conclusão

A prevenção da DA não se resume a um conjunto de recomendações isoladas, mas a uma verdadeira estratégia de escolhas coletivas por uma elevação da qualidade de vida. Exercitar o corpo, nutrir bem o cérebro, cultivar um sono de qualidade, fortalecer laços sociais e manter a mente ativa são atitudes que, somadas, constroem uma proteção duradoura contra o declínio cognitivo. Ao compreendermos que até 40% dos casos podem ser prevenidos ou retardados, reforça-se a ideia de que o futuro do envelhecimento saudável está, em grande parte, nas escolhas do presente. Investir em hábitos saudáveis, portanto, significa investir em autonomia, dignidade e qualidade de vida por todos os anos possíveis de uma vida longa.

Referências

AGARWAL, Puja *et al.* Dietary sugar intake associated with a higher risk of dementia in community-dwelling older adults. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 95, n. 4, p. 1417-1425, 2023.

AN, Yu *et al.* Dietary sugar intake, genetic susceptibility, and risk of dementia: A prospective cohort study. **The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease**, p. 100312, 2025.

ANDRADE-GUERRERO, Jesús *et al.* Advancing Alzheimer's therapeutics: Exploring the impact of physical exercise in animal models and patients. **Cells**, v. 12, n. 21, p. 2531, 2023.

ARENAZA-URQUIJO, Eider M. *et al.* Sex and gender differences in cognitive resilience to aging and Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia**, v. 20, n. 8, p. 5695-5719, 2024.

CICERO, Arrigo FG; DI MICOLI, Valentina. Coffee and Cognitive Function. In: **The Link Between Coffee and Health**. Cham: Springer Nature Switzerland, 2025. p. 105-122.

HABICH, Annegret *et al.* The effect of cognitive reserve on the cognitive connectome in healthy ageing. **GeroScience**, p. 1-17, 2024.

HAWKLEY, L. C.; CACIOPPO, J. T. Loneliness matters: a theoretical and empirical review of consequences and mechanisms. **Annals of Behavioral Medicine**, v. 40, n. 2, p. 218–227, 2010.

HUANG, Xinmei *et al.* A systematic review with a Burden of Proof meta-analysis of health effects of long-term ambient fine particulate matter (PM_{2.5}) exposure on dementia. **Nature Aging**, p. 1-12, 2025.

KUIPER, J. S.; *et al.* Social relationships and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. **Ageing Research Reviews**, v. 22, p. 39–57, 2015.

LENG, Y.; McEVOY, C. T.; ALLEN, I. E.; YAFFE, K. Association of sleep-disordered breathing with cognitive function and risk of cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. **JAMA Neurology**, v. 74, n. 10, p. 1237–1245, 2017.

LIVINGSTON, Gill *et al.* Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. **THE LANCET**, v. 396, n. 10248, p. 413-446, 2020.

LUCEY, B. P.; *et al.* Effect of sleep on overnight CSF amyloid- β kinetics. **Annals of Neurology**, v. 83, n. 1, p. 197–204, 2018.

O'SHEA, Deirdre M. *et al.* APOE ϵ 4 carrier status moderates the effect of lifestyle factors on cognitive reserve. **Alzheimer's & Dementia**, v. 20, n. 11, p. 8062-8073, 2024.

PAHLAVANI, Hamed Alizadeh. Exercise therapy to prevent and treat Alzheimer's disease. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 15, p. 1243869, 2023.

QASEEM, A.; *et al.* Management of chronic insomnia disorder in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. **Annals of Internal Medicine**, v. 165, n. 2, p. 125–133, 2016.

RAICHLEN, David A. *et al.* Sedentary behavior and incident dementia among older adults. **JAMA**, v. 330, n. 10, p. 934-940, 2023.

RYAN, S. M.; KELLY, Á. M. Exercise as pro-cognitive, pro-neurogenic and anti-inflammatory intervention in transgenic mouse models of Alzheimer's disease. **Ageing Research Reviews**, v. 27, p. 77–92, 2016.

SABIA, S.; FAYOSSE, A.; DUMURGIER, J.; *et al.* Association of sleep duration in middle and old age with incidence of dementia. **Nature Communications**, v. 12, 2289, 2021.

SPRENG, R. N.; *et al.* The default network of the human brain is associated with perceived social isolation. **Nature Communications**, v. 11, 6393, 2020.

WAN, Zhongxiao *et al.* Secondhand smoke exposure and risk of dementia in nonsmokers: a population-based cohort study. **Neuroepidemiology**, v. 58, n. 3, p. 166-173, 2024.

HWANG, Soonmyung A. *et al.* A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis to Unravel the Noise-Dementia Nexus. **Public Health Reviews**, v. 46, p. 1607355, 2025.

ZHENG, Lingling; LIAO, Weiyao; LUO, Shan; *et al.* Association between alcohol consumption and incidence of dementia in current drinkers: linear and non-linear mendelian randomization analysis. **EClinicalMedicine**, v. 76, 102810, 2024.

WILKER, Elissa H.; OSMAN, Marwa; WEISSKOPF, Marc G. Ambient air pollution and clinical dementia: systematic review and meta-analysis. **BMJ**, v. 381, 2023.

WILSON, R. S.; *et al.* Loneliness and risk of Alzheimer disease in old age. **Archives of General Psychiatry**, v. 64, n. 2, p. 234–240, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Dementia. Genebra: World Health Organization, 2024. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>. Acesso em: 1 set. 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines*. Genebra: World Health Organization, 2019. 78 p. Disponível em: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/risk-reduction-of-cognitive-decline-and-dementia>. Acesso em: 1 set. 2025.

XU LOU, Inmaculada; ALI, Kamran; CHEN, Qilan. Effect of nutrition in Alzheimer's disease: A systematic review. **Frontiers in Neuroscience**, v. 17, p. 1147177, 2023.

YAN, Dandan *et al.* Pesticide exposure and risk of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. **Scientific reports**, v. 6, n. 1, p. 32222, 2016.

YATES, Lauren A. *et al.* Cognitive leisure activities and future risk of cognitive impairment and dementia: systematic review and meta-analysis. **International psychogeriatrics**, v. 28, n. 11, p. 1791-1806, 2016.

YERRAMALLA, Manasa Shanta *et al.* Cognitive reserve, cortisol, and Alzheimer's disease biomarkers: A memory clinic study. **Alzheimer's & Dementia**, v. 20, n. 7, p. 4486-4498, 2024.

ZHANG, Tingjing *et al.* Associations between different coffee types, neurodegenerative diseases, and related mortality: findings from a large prospective cohort study. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 120, n. 4, p. 918-926, 2024.

CAPÍTULO 5

COMPREENDENDO O ALZHEIMER: SINAIS CLÍNICOS E PROCESSO DIAGNÓSTICO

UNDERSTANDING ALZHEIMER'S: CLINICAL SIGNS AND DIAGNOSTIC PROCESS

DOI: <https://doi.org/10.56001/25.9786501330570.05>

Submetido em: 04/09/2025

Revisado em: 10/09/2025

Publicado em: 21/09/2025

Emilha Uzum Papaya

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde

Dourados – Mato Grosso do Sul

<https://lattes.cnpq.br/1168989569532712>

Matheus Henrique Franco Alves

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde

Dourados – Mato Grosso do Sul

<https://lattes.cnpq.br/3523629892272929>

Maria Victória Benites Rodrigues

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde

Dourados – Mato Grosso do Sul

<http://lattes.cnpq.br/7677639081795021>

Igor Victor da Silva

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde,

Dourados – Mato Grosso do Sul

<http://lattes.cnpq.br/4323118102213115>

Vitor Simon Araújo

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e

Ambientais Dourados – Mato Grosso do Sul

<http://lattes.cnpq.br/9283508481800989>

Alércio da Silva Soutilha

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde

Dourados – Mato Grosso do Sul

<http://lattes.cnpq.br/9379232422575372>

Alex Santos Oliveira

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e

Ambientais, Dourados – Mato Grosso do Sul

<http://lattes.cnpq.br/9806942104800218>

Isabella Giunco Estigarribia

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde, Dourados

– Mato Grosso do Sul

<http://lattes.cnpq.br/7221986350512267>

Pedro Henrique Patrício Barbosa

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e

Ambientais, Dourados – Mato Grosso do Sul

<https://lattes.cnpq.br/4386008047205773>

Helder Freitas dos Santos

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e

Ambientais, Dourados – Mato Grosso do Sul

<http://lattes.cnpq.br/3823508641785286>

Debora da Silva Baldivia

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde

Dourados – Mato Grosso do Sul

<http://lattes.cnpq.br/2035016419817481>

Paola dos Santos da Rocha

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e

Ambientais, Dourados – Mato Grosso do Sul

<http://lattes.cnpq.br/7047040108175200>

Jaqueline Ferreira Campos

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e

Ambientais, Dourados – Mato Grosso do Sul

<http://lattes.cnpq.br/2239749313954245>

Edson Lucas dos Santos

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais, Dourados – Mato Grosso do Sul

<http://lattes.cnpq.br/3198256010398711>

Kely de Picoli Souza

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais, Dourados – Mato Grosso do Sul

<http://lattes.cnpq.br/247158880735036>

Resumo

A Doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência no mundo, caracterizando-se por um processo neurodegenerativo crônico e progressivo que compromete a memória, linguagem, comportamentos e funcionalidades. Sua etiologia envolve múltiplos fatores genéticos, ambientais e de estilo de vida, sendo o envelhecimento o fator de risco mais fortemente associado. A doença apresenta um curso clínico dividido em fases: leve, intermediária, grave e terminal, que refletem a progressão do declínio cognitivo, comportamental e funcional, com impacto direto na autonomia do paciente e na sobrecarga dos cuidadores. A evolução sintomática acompanha alterações neuropatológicas que se disseminam progressivamente por regiões encefálicas específicas, o que explica a relação entre anatomia cerebral e manifestações clínicas. O diagnóstico, predominantemente clínico, é sustentado por critérios internacionais descritos no DSM-5, NINCDS-ADRDA e protocolos nacionais, além de exames complementares e escalas cognitivas, como MEEM, MoCA, CDR. Avanços em neuroimagem e biomarcadores do liquor vêm ampliando as possibilidades diagnósticas, permitindo a detecção precoce, muitas vezes em fases pré-clínicas. O diagnóstico precoce é essencial para implementar intervenções farmacológicas e não farmacológicas que retardam a progressão da doença, possibilitar o planejamento de cuidados futuros e ampliar o acesso a terapias inovadoras. Além de favorecer a qualidade de vida dos pacientes, o diagnóstico representa também uma estratégia de saúde pública, especialmente em países em desenvolvimento, onde o envelhecimento populacional acelerado tende a ampliar o impacto da DA nas próximas décadas.

Palavras-Chave: Doença de Alzheimer, Demência, Diagnóstico precoce, Neuroimagem, Biomarcadores

Abstract

Alzheimer's Disease (AD) is the leading cause of dementia worldwide, characterized by a chronic and progressive neurodegenerative process that impairs memory, language, behavior, and functional abilities. Its etiology involves multiple genetic, environmental, and lifestyle factors, with aging being the strongest associated risk factor. The disease follows a clinical course divided into mild, intermediate, severe, and terminal stages, reflecting the progressive cognitive, behavioral, and functional decline, with a direct impact on patient autonomy and caregiver burden. Symptomatic evolution parallels neuropathological changes that progressively spread across specific brain regions, explaining the relationship between cerebral anatomy and clinical manifestations. Diagnosis, predominantly clinical, is supported by international criteria described in the DSM-5, NINCDS-ADRDA, and national protocols, as well as complementary examinations and cognitive scales such as the MMSE, MoCA, and CDR. Advances in neuroimaging and cerebrospinal fluid biomarkers have broadened diagnostic possibilities, allowing early detection, often in preclinical stages. Early diagnosis is essential for implementing pharmacological and non-pharmacological interventions that slow disease progression, enable future care planning, and expand access to innovative therapies. In addition to improving patients' quality of life, diagnosis also represents a public health strategy, especially in developing countries, where accelerated population aging is expected to increase the impact of AD in the coming decades.

Keywords: Alzheimer's disease, Dementia, Early diagnosis, Neuroimaging, Biomarkers

Introdução

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa crônica e progressiva, sendo a causa mais frequente de demência no mundo, responsável por aproximadamente 60 a 70% dos casos. Essa condição se caracteriza pela perda gradual de memória, especialmente de fatos recentes, acompanhada por alterações na linguagem, desorientação espacial e temporal, mudanças de comportamento e prejuízo de outras funções cognitivas essenciais. Do ponto de vista neuropatológico, é caracterizada pela deposição de placas de β -amiloide e a formação de emaranhados neurofibrilares compostos por proteína tau hiperfosforilada, que levam a degeneração e morte neuronal.

A origem da DA ainda não está completamente elucidada, mas envolve fatores genéticos e ambientais, juntamente com o estilo de vida. Entre os fatores de risco conhecidos, destacam-se quatorze, sendo alguns deles a hipertensão arterial, traumatismo cranioencefálico prévio, diabetes, tabagismo, sedentarismo e baixo nível educacional. As consequências dessa doença são amplas, abrangendo desde o comprometimento funcional progressivo até a perda total de autonomia, o que exige cuidados contínuos e aumenta o risco de complicações como desnutrição, quedas e infecções.

Os casos de DA vêm crescendo de forma alarmante, com registros de aproximadamente 50 milhões de pessoas em 2020 e projeções para 152 milhões até 2050. Esse aumento é particularmente preocupante em países em desenvolvimento, como o Brasil, onde se espera um crescimento proporcionalmente maior devido ao envelhecimento populacional acelerado. O envelhecimento é, até o momento, o fator de risco mais robustamente associado à DA.

Embora ainda não exista cura, o tratamento disponível inclui medicamentos como os inibidores da acetilcolinesterase e o antagonista de receptores NMDA, que têm o objetivo de aliviar sintomas e retardar temporariamente a progressão da doença. No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza medicamentos específicos mediante prescrição e laudo médico, auxiliando no controle dos sintomas. Além disso, intervenções não farmacológicas, como estimulação cognitiva, prática regular de atividade física e manutenção de vida social ativa, podem trazer benefícios adicionais.

O diagnóstico da DA é predominantemente clínico, baseado na história e na avaliação cognitiva e neurológica, aliado a exames laboratoriais e de imagem para excluir outras causas de demência. Critérios como os do Manual Diagnóstico e Estatístico de

Transtornos Mentais – 5ª edição (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fifth Edition - DSM-5) e do Instituto Nacional de Distúrbios Neurológicos e de Comunicação e da Associação de Doença de Alzheimer e Distúrbios Relacionados (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association - NINCDS-ADRDA) orientam a confirmação do quadro. Neste cenário, a detecção precoce é fundamental, pois permite a adoção de intervenções terapêuticas e de suporte que podem melhorar a qualidade de vida, otimizar o manejo dos sintomas e retardar a evolução da doença. Ademais, o diagnóstico precoce possibilita que o paciente e a família se preparem melhor para os desafios futuros, planejem os cuidados e tomem decisões importantes ainda nos estágios iniciais do quadro.

Diante desse panorama, este capítulo sobre sintomas e diagnóstico da Doença de Alzheimer abordará em maior profundidade as manifestações clínicas mais comuns, os critérios diagnósticos utilizados na prática médica e a importância da identificação precoce para o manejo da doença.

Fases dos Sintomas da Doença de Alzheimer

A DA é uma enfermidade neurodegenerativa progressiva, cujo curso clínico se desenvolve de forma lenta e insidiosa. Ao longo dos anos, os sintomas tornam-se progressivamente mais evidentes, afetando primeiramente as funções cognitivas e, posteriormente, o comportamento e a funcionalidade do indivíduo. O declínio das capacidades ocorre de forma gradativa e, embora a velocidade de progressão possa variar entre os pacientes, o curso típico da DA pode ser dividido em quatro estágios clínicos: fase leve (inicial), fase intermediária (moderada), fase grave (avançada) e fase terminal. Essa divisão facilita o reconhecimento dos sintomas predominantes em cada etapa, auxiliando tanto no diagnóstico quanto no planejamento do cuidado (Livingston *et al.*, 2024; Jack *et al.*, 2024).

- **Fase Leve (Inicial)**

Na fase leve, os sintomas são geralmente sutis e podem ser erroneamente atribuídos ao envelhecimento normal. O principal comprometimento ocorre no domínio cognitivo, especialmente na memória episódica recente, com esquecimentos de compromissos, nomes ou informações recém-aprendidas. Além disso, pode haver dificuldades de atenção, organização e orientação espacial leve. No campo comportamental, é comum a presença de apatia, irritabilidade e leve ansiedade. Os

sintomas funcionais ainda são discretos, mas o paciente pode apresentar pequenas dificuldades em tarefas que exigem maior complexidade, como manusear dinheiro, organizar documentos ou usar aparelhos eletrônicos. Apesar dessas alterações, a autonomia em atividades básicas da vida diária geralmente está preservada (Alzheimer's Association, 2024; Pless *et al.*, 2023).

- **Fase Intermediária (Moderada)**

Nesta fase, os déficits cognitivos tornam-se mais evidentes e começam a impactar diretamente o cotidiano. O comprometimento da memória se intensifica, incluindo falhas em reconhecer pessoas próximas e confusão em relação ao tempo e ao espaço. Surgem dificuldades linguísticas (como anomia e empobrecimento do vocabulário), problemas para resolver tarefas simples e maior desorientação. Do ponto de vista comportamental, podem ocorrer alterações significativas, como agitação, agressividade, delírios (principalmente de roubo ou perseguição), alucinações e inquietação motora. Sintomas depressivos e alterações no sono também são frequentes. Funcionalmente, o paciente começa a depender de auxílio para atividades instrumentais da vida diária como cozinhar, fazer compras, gerenciar medicamentos e, progressivamente, para atividades básicas, como higiene pessoal e escolha de roupas adequadas. Essa é a fase em que a sobrecarga do cuidador geralmente se torna mais evidente (Pless *et al.*, 2023; Livingston *et al.*, 2024).

- **Fase Grave (Avançada)**

Na fase grave, a deterioração é acentuada em todas as esferas. A cognição encontra-se profundamente comprometida, com perda da linguagem fluente, ausência de reconhecimento de familiares e grave desorientação temporal e espacial. Os sintomas comportamentais tendem a diminuir, mas podem persistir episódios de agitação ou agressividade, além de estados de apatia intensa e retraimento social. Do ponto de vista funcional, o paciente torna-se altamente dependente para todas as atividades da vida diária, apresentando incontinência urinária e fecal, dificuldade de locomoção e risco elevado de quedas. Nesta fase, há comprometimento severo da autonomia e necessidade de cuidados constantes (Alzheimer's Association, 2024; Jack *et al.*, 2024).

- **Fase Terminal**

A fase terminal é marcada por declínio extremo, com ausência quase total de comunicação verbal, acinesia (incapacidade de realizar movimentos voluntários),

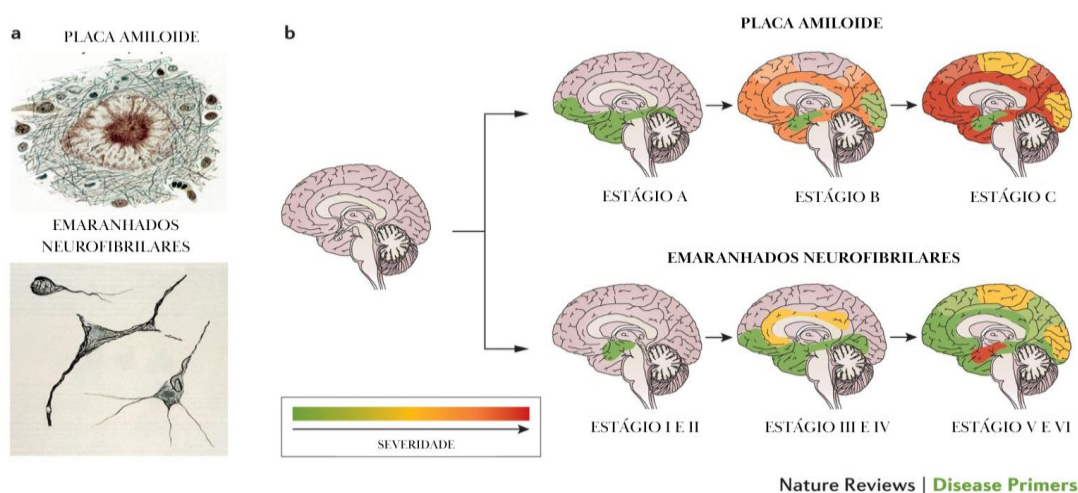
difficuldade para deglutir, imobilidade e vulnerabilidade a infecções, especialmente respiratórias e urinárias. O paciente encontra-se acamado, em estado de fragilidade física extrema, necessitando de cuidados paliativos para manejo da dor, conforto e prevenção de complicações. A morte geralmente ocorre em decorrência de complicações clínicas, como pneumonia aspirativa, infecções generalizadas ou falência orgânica múltipla (Livingston *et al.*, 2024; Pless *et al.*, 2023).

O reconhecimento e a compreensão dos sintomas em cada fase da DA são fundamentais não apenas para o diagnóstico clínico e o monitoramento da progressão, mas também para a formulação de estratégias terapêuticas e intervenções adequadas. A observação atenta das alterações cognitivas, comportamentais e funcionais permite uma abordagem mais humanizada e eficaz, adaptando os cuidados às necessidades do paciente e promovendo o suporte necessário aos cuidadores ao longo de todo o curso dessa doença (Jack *et al.*, 2024; Mayeux, 2024).

Encéfalo e Áreas Afetadas

A progressão da doença não ocorre de forma uniforme, mas segue um padrão relativamente previsível de disseminação das lesões neuropatológicas que afetam, em momentos distintos, áreas específicas do encéfalo. A análise das regiões encefálicas comprometidas em cada fase fornece uma ponte entre os sintomas observados e sua base anatômica, além de destacar a natureza progressiva e sistêmica do processo degenerativo (Figura 1).

Figura 1: Distribuição progressiva de placas amiloides e emaranhados neurofibrilares no cérebro, em diferentes estágios da doença de Alzheimer, correlacionada com a severidade clínica.



Fonte: Adaptado de (Masters *et al.*, 2015).

Nos estágios iniciais da DA, as primeiras alterações patológicas são observadas na forma de emaranhados neurofibrilares (NFTs) na região transentorrinal, que rapidamente se estendem para o córtex entorrinal e atingem partes do hipocampo, em especial as regiões CA1 e CA2. Paralelamente, as placas de β -amiloide começam a se depositar de maneira difusa em áreas isocorticais, com maior concentração nos lobos frontal, temporal e occipital.

Na progressão para os estágios intermediários, caracterizados clinicamente pelo comprometimento cognitivo leve a moderado, os emaranhados neurofibrilares compostos por proteína tau hiperfosforilada se espalham por todo o hipocampo, alcançando também a amígdala e porções dos lobos temporais e frontais. Nesse período, os depósitos de amiloide se expandem para o cíngulo, o córtex insular, os gânglios da base (incluindo o estriado) e regiões subcorticais como o hipotálamo. Essas alterações estruturais se refletem em imagens de ressonância magnética (MRI), que evidenciam redução significativa no volume do hipocampo, da amígdala e do córtex entorrinal/parahipocampal.

Nos estágios avançados, quando a demência se torna moderadamente severa ou muito severa, os emaranhados neurofibrilares alcançam áreas neocorticais associativas, afetando o córtex motor primário, sensorial e visual, além de estruturas como o *precuneus* e o giro cingulado posterior. Nesse ponto, a deposição de amiloide se dissemina para regiões profundas, como o cérebro médio, o *locus ceruleus*, a substância negra, o tálamo e o cerebelo, chegando inclusive às camadas superficiais do córtex motor e sensorial. Outras estruturas, como diversos núcleos talâmicos, o hipotálamo e os gânglios da base, também apresentam alta carga patológica, combinando depósitos de tau e amiloide, o que contribui para o quadro clínico grave e irreversível observado nessa fase.

Diagnóstico da Doença de Alzheimer

No cenário internacional, existem diretrizes amplamente utilizadas para o diagnóstico da DA. O DSM-5, publicado pela *American Psychiatric Association*, define a DA dentro da categoria de transtornos neurocognitivos maiores ou leves, com base em critérios clínicos que incluem déficits cognitivos progressivos, interferência nas atividades de vida diária e exclusão de outras condições médicas ou psiquiátricas que possam justificar o quadro (APA, 2014). De forma complementar, os critérios NINCDS-

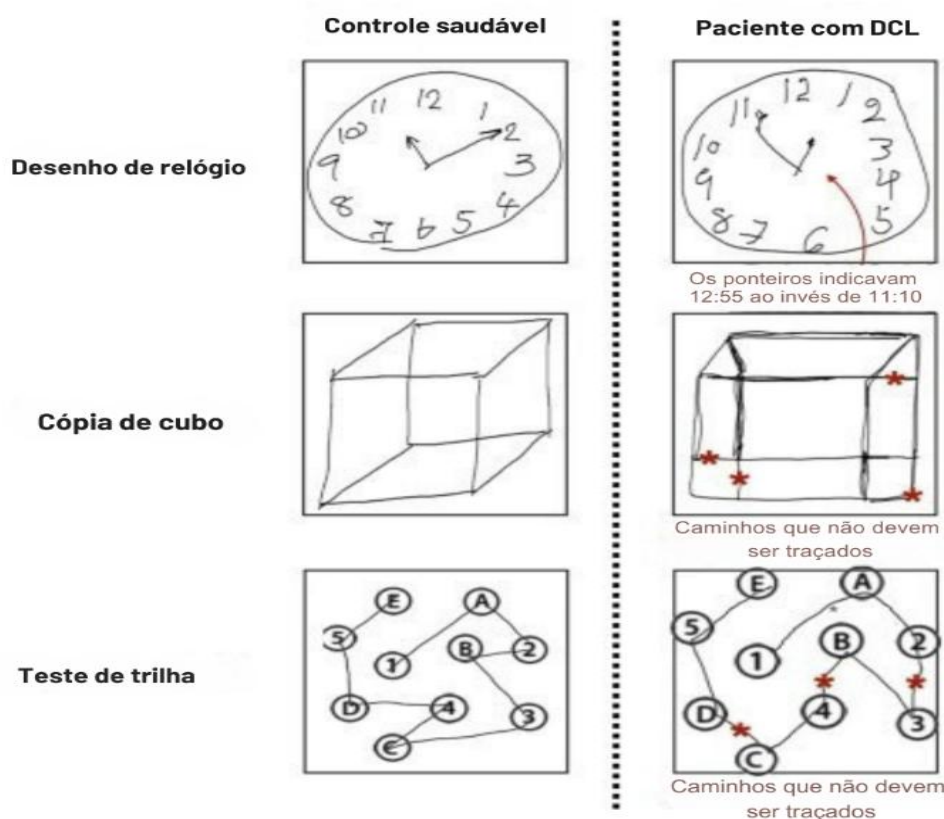
ADRDA, estabelecidos em 1984, propõem a classificação dos casos em provável, possível ou confirmado Alzheimer, considerando história clínica, avaliação neurológica e exames complementares, sendo que a confirmação definitiva ocorre apenas por meio de exame neuropatológico (MCKHANN *et al.*, 1984).

No Brasil, o Ministério da Saúde orienta que, para uma avaliação diagnóstica eficaz da DA é fundamental considerar a descrição clínica apresentada pelo paciente e por seus familiares, incluindo relatos de perda de memória recente e dificuldades para reconhecer pessoas e ambientes (BRASIL, 2023). O diagnóstico é essencialmente clínico e realizado por exclusão, conduzido por profissionais como psiquiatras, geriatras e neurologistas especializados, podendo ser complementado por exames laboratoriais e de imagem com a finalidade de descartar outras possíveis causas de demência (BRASIL, [s.d.]).

O Ministério da Saúde fornece parâmetros para avaliação da demência, como a Escala de Avaliação Clínica da Demência (*Clinical Dementia Rating scale* – CDR). A ferramenta padronizada que classifica a gravidade do comprometimento cognitivo e funcional em cinco estágios, desde cognição preservada (CDR = 0) até demência grave (CDR = 3). A aplicação da CDR envolve a análise de seis domínios: memória, orientação, julgamento e solução de problemas, atividades comunitárias, vida doméstica e passatempos, e cuidados pessoais, atribuindo-se escores de 0, 0,5, 1, 2 e 3 conforme o nível de comprometimento observado (BRASIL, [s.d.]).

Outros parâmetros de avaliação incluem testes cognitivos padronizados descritos no Manual MSD (2023), como o Mini Exame do Estado Mental (MEEM) e a Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA), amplamente utilizados na prática clínica para mensurar o grau de comprometimento cognitivo e apoiar o diagnóstico da DA. Evidências de estudos comparativos, incluindo a revisão sistemática de Pinto *et al.* (2019), demonstram que o MoCA apresenta maior sensibilidade que o MEEM para a detecção de comprometimento cognitivo leve (MCI), estágio frequentemente precursor da DA. Para a detecção da DA em estágio inicial, ambos os instrumentos apresentam alta acurácia e sensibilidade, sem diferença estatisticamente significativa, embora o MoCA demonstre uma tendência à melhor desempenho. Esta vantagem está associada à inclusão de tarefas mais complexas, como desenho de cubo, teste do relógio e recordação tardia com maior intervalo, o que aumenta a capacidade de identificar déficits sutis, como mostra a Figura 2.

Figura 2. Comparação do desempenho em tarefas do teste MoCA entre um indivíduo controle saudável e um paciente com declínio cognitivo leve (DCL). São apresentadas as diferenças no desenho do relógio, cópia do cubo e teste de trilha, evidenciando erros característicos de comprometimento cognitivo.



Fonte: Adaptado de (Ruengchaijatuporn *et al.*, 2022).

Essas ferramentas fornecem parâmetros objetivos e comparativos, possibilitando o acompanhamento da evolução clínica ao longo do tempo e em diferentes contextos assistenciais, auxiliando tanto no diagnóstico quanto no monitoramento da progressão da doença. Posteriormente, exames de imagem são empregados como recurso complementar, com o objetivo de excluir outras condições neurológicas, identificar padrões característicos de atrofia cerebral e, quando indicado, detectar biomarcadores compatíveis com a fisiopatologia da DA.

A integração entre critérios diagnósticos internacionais, como o DSM-5 e o NINCDS-ADRDA, e os protocolos nacionais estabelecidos pelo Ministério da Saúde contribui para maior precisão diagnóstica e uniformidade na prática clínica. Essa abordagem combinada permite não apenas alinhar o Brasil às recomendações globais, mas também adequar o processo diagnóstico às especificidades do sistema de saúde

nacional, fortalecendo a padronização dos cuidados e favorecendo a detecção precoce e o acompanhamento da evolução da DA.

Novos Diagnósticos

Além da avaliação clínica e testes neuropsicológicos, avanços recentes vêm permitindo ampliar o diagnóstico da DA, incorporando ferramentas capazes de detectar alterações biológicas características da doença antes do surgimento de *déficits* cognitivos significativos. Nesse contexto, destacam-se as técnicas modernas de neuroimagem e os biomarcadores, que têm se tornado elementos centrais, que permitem não apenas confirmar o diagnóstico, mas também identificar a DA em estágios iniciais ou até mesmo pré-clínicos, com implicações diretas para o prognóstico e para melhoria da qualidade de vida dos indivíduos afetados.

• Neuroimagem

As técnicas de neuroimagem desempenham um papel fundamental no diagnóstico precoce e no monitoramento da evolução da DA, permitindo detectar alterações estruturais, funcionais e moleculares do cérebro antes mesmo do surgimento de sintomas clínicos evidentes. Esses métodos são essenciais para acompanhar a progressão da patologia e avaliar a eficácia de intervenções terapêuticas. Entre as principais técnicas empregadas estão a ressonância magnética (RM), a tomografia computadorizada (TC), a tomografia por emissão de pósitrons com fluorodesoxiglicose (PET-FDG) e o PET amiloide (Chouliaras; O'Brien, 2023).

- **Ressonância magnética (RM):** possibilita avaliar alterações anatômicas cerebrais associadas à DA, como a atrofia cortical e a perda de volume no hipocampo. Funciona usando campos magnéticos e ondas de rádio para gerar imagens detalhadas do cérebro. É amplamente utilizada por não empregar radiação ionizante e por oferecer excelente resolução anatômica, podendo ser repetida ao longo do tempo, sendo útil também no monitoramento da progressão da doença e na exclusão de diagnósticos diferenciais.
- **Tomografia Computadorizada (TC):** embora menos sensível em comparação à RM, é útil para excluir outras causas de demência. Permite avaliar alterações estruturais cerebrais, como atrofia cortical ou localizada no lobo temporal medial. Funciona emitindo raios-X que atravessam o cérebro e são captados por detectores do aparelho, gerando imagens detalhadas das estruturas internas. Por utilizar

radiação ionizante e oferecer menor resolução anatômica, não é indicada para acompanhamento da progressão da doença, mas permanece uma opção útil quando a RM não está disponível.

- **Tomografia por emissão de pósitrons com fluorodesoxiglicose (PET-FDG):** avalia o consumo de glicose pelo cérebro, permitindo identificar regiões com atividade reduzida, característica comum na DA. Diferente da RM e da TC, que mostram alterações estruturais, o PET-FDG consegue detectar disfunção neuronal mesmo antes de ocorrer atrofia visível. Funciona injetando uma pequena quantidade de uma substância radioativa parecida com a glicose, a Fluorodesoxiglicose (^{18}F), chamada de ^{18}F -FDG ou FDG. O exame detecta a radiação emitida por essa substância, mostrando quais áreas do cérebro estão usando menos glicose. Além disso, esse exame auxilia na diferenciação da DA de outras demências, embora não forneça informações diretas sobre a presença de placas de beta-amiloide ou emaranhados neurofibrilares.
- **Tomografia por emissão de pósitrons (PET) amiloide:** permite visualizar diretamente o acúmulo de placas de beta-amiloide no cérebro, uma das principais características da DA. Funciona através da injeção de uma pequena quantidade de uma substância radioativa, chamada radiotraçador, que se liga especificamente às placas de beta-amiloide no cérebro. Após a administração, o aparelho detecta a radiação dessa substância e gera imagens, indicando onde há mais acúmulo. Quanto maior o acúmulo de beta-amiloide, mais intensa será a sinalização na imagem. Esse exame permite identificar a DA antes mesmo do surgimento de sintomas, ajudando a confirmar o diagnóstico e a diferenciar Alzheimer de outras demências.
- **Biomarcadores do Liquor**

Os biomarcadores presentes no liquor (ou fluido cerebrospinal “LCR”) têm se mostrado ferramentas valiosas no diagnóstico precoce da DA, permitindo detectar alterações bioquímicas associadas à essa doença. Esses marcadores refletem processos patológicos centrais, como deposição de beta-amiloide e disfunção neuronal, sendo utilizados tanto para confirmar o diagnóstico quanto para monitorar a progressão da doença (Leuzy, *et al.*, 2025).

 - **Beta-amiloide ($\text{A}\beta$):** permite avaliar a diminuição dos níveis de $\text{A}\beta$ no liquor, especialmente $\text{A}\beta_{42}$ e a razão $\text{A}\beta_{42/40}$, indicando o acúmulo de placas de

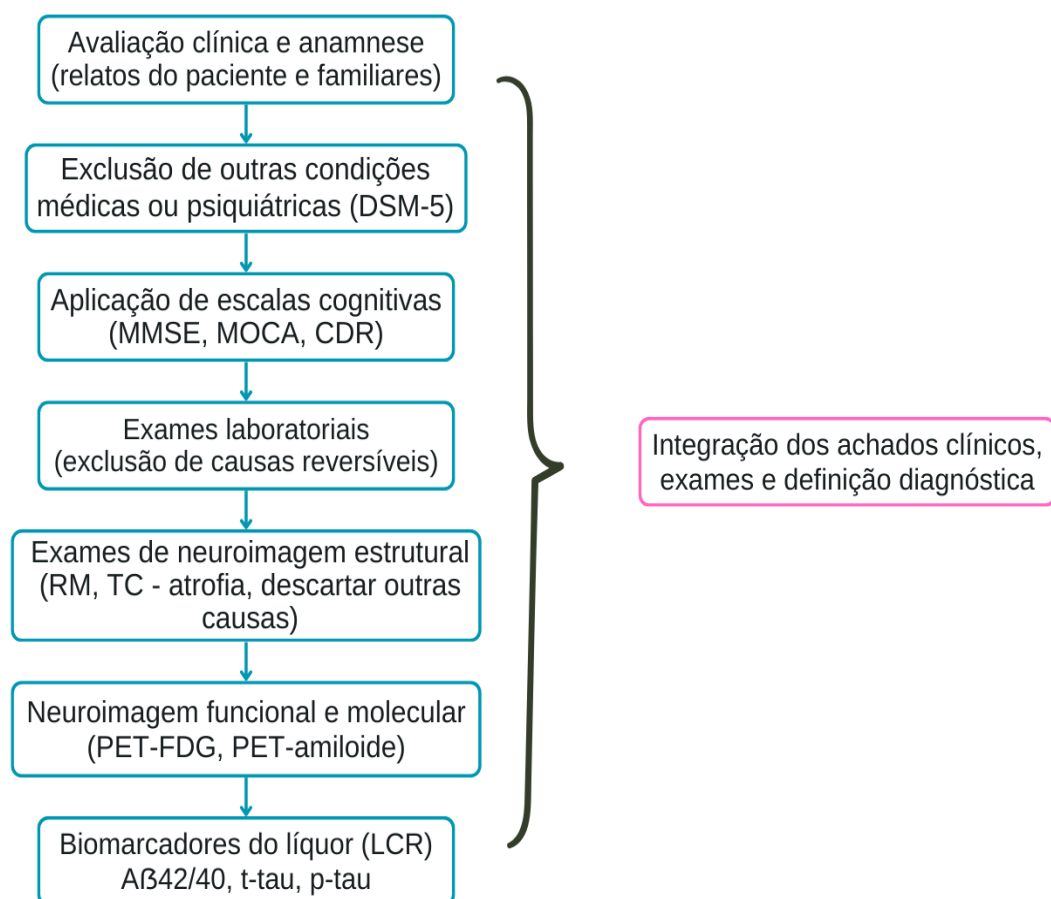
beta-amiloide no cérebro, característica central da DA. Esse biomarcador é quantificado por ensaios imunológicos específicos, como ELISA. Uma redução significativa desse peptídeo sugere que ele está se depositando no cérebro, sendo um dos primeiros sinais biológicos detectáveis da doença, mesmo antes de alterações cognitivas evidentes.

- **Tau total (t-tau):** reflete o grau de lesão neuronal e degeneração no cérebro. Níveis elevados de t-tau no líquido indicam aumento da morte neuronal, sendo um marcador sensível da neurodegeneração, embora não seja específico para DA, podendo estar elevado em outras condições neurológicas.
- **Tau fosforilada (p-tau):** avalia o acúmulo de p-tau, especialmente as isoformas p-tau₁₈₁ e p-tau₂₁₇, refletindo a formação de emaranhados neurofibrilares. Níveis aumentados de p-tau no líquido correlacionam-se com a presença e a extensão desses emaranhados no cérebro, permitindo não apenas diagnosticar essa doença, mas também acompanhar sua progressão.

Dessa maneira, o diagnóstico da Doença de Alzheimer envolve um processo multifatorial e progressivo, que integra avaliação clínica, aplicação de testes neuropsicológicos, exames laboratoriais, técnicas de neuroimagem e biomarcadores, sempre aliado à exclusão de outras causas de demência. A utilização de critérios internacionais (DSM-5, NINCDS-ADRDA) em conjunto com protocolos nacionais fortalece a padronização do cuidado e favorece a detecção precoce.

O fluxograma apresentado (Figura 3) resume esse percurso diagnóstico, destacando as principais etapas envolvidas e sua complementaridade na construção da definição clínica e etiológica da doença.

Figura 3. Fluxograma das principais etapas do diagnóstico da Doença de Alzheimer, desde a avaliação clínica inicial até exames complementares e definição diagnóstica.



Fonte: Próprio autor

Importância de Diagnóstico Precoce

O diagnóstico precoce da DA é fundamental para otimizar o manejo clínico e social, permitindo que intervenções sejam implementadas enquanto as funções cognitivas e a autonomia do paciente ainda se encontram preservadas. A identificação nos estágios iniciais favorece a introdução de terapias farmacológicas, como inibidores da acetilcolinesterase e antagonistas de receptores NMDA, e de estratégias não farmacológicas, como a estimulação cognitiva, prática regular de atividade física e manutenção de interações sociais, que podem retardar a progressão dos sintomas além da melhoria da qualidade de vida (Alzheimer's Association, 2024).

Além dos benefícios clínicos diretos, a detecção antecipada facilita o planejamento familiar, a adaptação do ambiente doméstico, a organização de recursos financeiros e a tomada de decisões compartilhadas sobre cuidados futuros, enquanto o paciente ainda mantém capacidade decisória. Também possibilita a diferenciação entre

DA e outras causas de comprometimento cognitivo potencialmente reversíveis, como distúrbios metabólicos, deficiências nutricionais ou depressão (Pinto *et al.*, 2019).

O alelo APOE $\epsilon 4$ é considerado um marcador de risco, e não determinístico, já que a presença de uma ou duas cópias aumenta a probabilidade de desenvolvimento da doença, mas não garante sua ocorrência. O teste genético para APOE não é recomendado para uso clínico de rotina, sendo reservado para situações específicas e acompanhado de aconselhamento genético, já que o mesmo está relacionado à DA de desenvolvimento tardio (Alzheimer Society of Canada, 2024).

O diagnóstico precoce também amplia o acesso a estudos clínicos e terapias inovadoras, particularmente aquelas com potencial modificador da doença, que tendem a apresentar maior eficácia quando administradas nos estágios iniciais. Em um cenário de crescimento expressivo da prevalência de demências, especialmente em países em desenvolvimento, a detecção antecipada representa não apenas um benefício individual, mas também uma estratégia de saúde pública, contribuindo para a redução da sobrecarga assistencial e para o planejamento de políticas que respondam ao rápido envelhecimento populacional (Livingston *et al.*, 2024).

Conclusão

A Doença de Alzheimer representa um dos maiores desafios da saúde global atualmente, marcada pelo crescimento associado ao envelhecimento populacional e pela ausência de tratamento curativo. O reconhecimento de suas fases, o uso de critérios diagnósticos padronizados e de novas tecnologias, como neuroimagem e biomarcadores, são essenciais para o diagnóstico precoce. Este, aliado a intervenções terapêuticas e cuidados multidisciplinares, pode retardar a progressão, reduzir complicações e melhorar a qualidade de vida, além de orientar políticas públicas voltadas à mitigação do impacto social e econômico da doença.

Referências

BRASIL. Alzheimer: condição afeta 1,2 milhão de pessoas no Brasil. *Agência Gov*, Brasília, 3 out. 2023. Disponível em: <https://agenciagov.ebc.com.br/noticias/202310/alzheimer-condicao-afeta-1-2-milhao-de-pessoas-no-brasil>. Acesso em: 21 junho de 2025.

MCKHANN, Guy et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human

Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, [s.l.], v. 34, n. 7, p. 939-944, 1984. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.34.7.939>.

Ministério da Saúde. *Alzheimer*. Portal Gov.br, Ministério da Saúde, ano não informado. s.d. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/alzheimer>. Acesso em: 21 junho de 2025.

Ministério da Saúde. Escala CDR (*Clinical Dementia Rating scale*) – Avaliação clínica da demência. Linhas de Cuidado, Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Ministério da Saúde, s.d. Disponível em: <https://linhasdecuidado.saude.gov.br/portal/demencia/avaliacao-clinica-da-demencia> Acesso em 13 de agosto de 2025.

PINTO, Tiago C. C. et al. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) screening superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) in the detection of mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's Disease (AD) in the elderly? *International Psychogeriatrics*, Cambridge, v. 31, n. 4, p. 491-504, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1017/S1041610218001370>.

ALZHEIMER'S ASSOCIATION. *Alzheimer's disease facts and figures 2024*. Alzheimer's & Dementia, v. 20, n. 3, p. 700-789, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/alz.13809>. Acesso em: 13 ago. 2025

ALZHEIMER SOCIETY OF CANADA. *Genetic testing for Alzheimer's disease*. Alzheimer Society of Canada, 2024. Disponível em: <https://alzheimer.ca/en/about-dementia/what-alzheimers-disease/genetic-testing-alzheimers-disease>. Acesso em: 13 ago. 2025.

LIVINGSTON, G. et al. *Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet Standing Commission*. The Lancet, v. 404, p. 572-628, 2024. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01296-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01296-0). Acesso em: 13 ago. 2025.

PINTO, Tiago C. C. et al. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) screening superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) in the detection of mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's Disease (AD) in the elderly? *International Psychogeriatrics*, Cambridge, v. 31, n. 4, p. 491-504, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S1041610218001370>. Acesso em: 13 ago. 2025.

Chouliaras, L.; O'Brien, JT. The use of neuroimaging techniques in the early and differential diagnosis of dementia. *Mol Psychiatry*, v. 28, p. 4084–4097, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02215-8>

LEUZY, A. *et al.* Considerations in the clinical use of amyloid PET and CSF biomarkers for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*, v. 21, n. 3, e14528, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1002/alz.14528>

ALZHEIMER'S ASSOCIATION. 2024 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimer's & Dementia, v. 20, n. 3, p. 700-789, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1002/alz.13809>.

JACK, C. R. Jr. et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's & Dementia*, v. 20, n. 8, p. 5143-5169, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1002/alz.13859>.

LIVINGSTON, G. et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *The Lancet*, v. 404, p. 572-628, 2024. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01296-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01296-0).

MAYEUX, R. Alzheimer's Disease Biomarkers — Timing Is Everything. *New England Journal of Medicine*, v. 390, n. 8, p. 761-763, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMe2400102>.

PLESS, A. et al. Understanding neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: challenges and advances in diagnosis and treatment. *Frontiers in Neuroscience*, v. 17, art. 1263771, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1263771>.

CAPÍTULO 6

SUBTIPOS NEUROPATOLÓGICOS DA DOENÇA DE ALZHEIMER

NEUROPATHOLOGICAL SUBTYPES OF ALZHEIMER'S DISEASE

DOI: <https://doi.org/10.56001/25.9786501330570.06>

Submetido em: 30/09/2025

Revisado em: 18/10/2025

Publicado em: 19/10/2025

Elize Musachio

Universidade Federal de Santa Maria, Programa de Pós-graduação em Enfermagem,
Santa Maria-RS

<http://lattes.cnpq.br/2193888897026098>

Gabriela Acunha Razzera

Universidade Federal de Santa Maria, Laboratório de Biogenômica, Santa Maria-RS

<http://lattes.cnpq.br/7312380567761561>

Débora Luísa Filipetto Pulcinelli

Universidade Federal de Santa Maria, Laboratório de Biogenômica, Santa Maria-RS

<http://lattes.cnpq.br/7672415642403469>

Jackeline de Miranda Schmidt

Universidade Federal de Santa Maria, Laboratório de Biogenômica, Santa Maria-RS

<http://lattes.cnpq.br/6278506698025703>

Caroline Prado Rehbein

Universidade Federal de Santa Maria, Laboratório de Biogenômica, Santa Maria-RS

<http://lattes.cnpq.br/5899694573688737>

Fernanda dos Santos Trombini

Universidade Federal de Santa Maria, Programa de Pós-graduação em Enfermagem,
Santa Maria-RS

<http://lattes.cnpq.br/9145097192524730>

Nathália Cardoso de Afonso Bonotto

Universidade Federal de Santa Maria, Programa de Pós-graduação em Farmacologia,
Santa Maria-RS

<http://lattes.cnpq.br/4055216682279933>

Cindhy Suely da Silva Medeiros

Universidade Federal de Santa Maria, Programa de Pós-graduação em Gerontologia,
Santa Maria -RS

<http://lattes.cnpq.br/9669892888495289>

Fernanda Barbisan

Universidade Federal de Santa Maria, Programa de Pós-graduação em Gerontologia,
Santa Maria -RS

<http://lattes.cnpq.br/1428674947616182>

Maria Denise Schimith

Universidade Federal de Santa Maria, Programa de Pós-graduação em Enfermagem,
Santa Maria-RS

<http://lattes.cnpq.br/1266040963485514>

Introdução

A Doença de Alzheimer (DA) é a demência neurodegenerativa mais comum, sendo descrita pela primeira vez em 1906 pelo psiquiatra e neuropatologista alemão Alois Alzheimer, ao relatar a associação entre a degeneração do hipocampo e de estruturas límbicas ao déficit de memória episódica em sua fase inicial (Whitwell, 2024). Com o envelhecimento populacional acelerado, a prevalência da DA tem aumentado de forma alarmante. Estimativas recentes apontam que mais de 50 milhões de pessoas vivem com demência no mundo, e a DA responde pela maioria desses casos, configurando um dos maiores desafios de saúde pública global do século XXI (WHO, 2024).

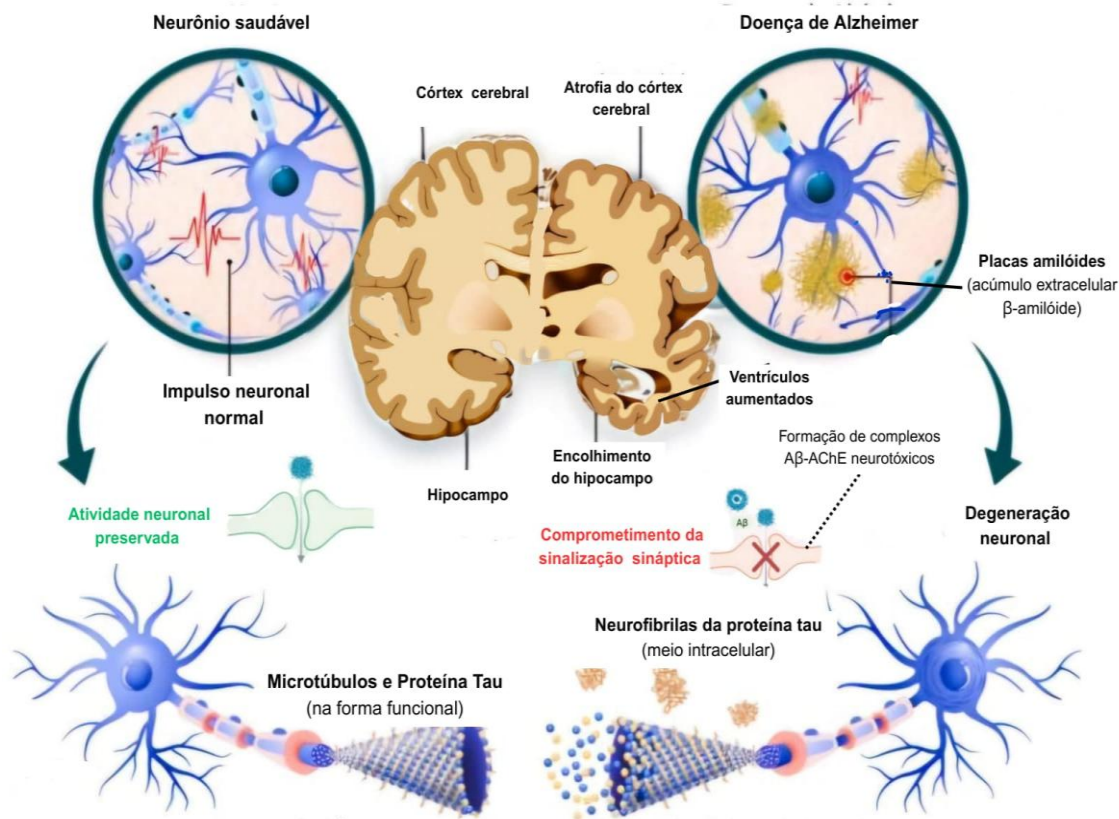
A origem da DA é investigada há décadas, mas nenhuma hipótese isolada explicou definitivamente a sua causa (Zhang, 2023). Diversos mecanismos ainda são estudados, mas a deposição de placa β -amiloide, hiperfosforilação da proteína tau e aumento da atividade da enzima acetilcolinesterase (AChE) são o foco de muitos estudos (Figura 1), pois múltiplos processos contribuem para essa condição complexa e multifacetada

(Gajendra *et al.*, 2024). A definição da DA era, até recentemente, baseado no comprometimento cognitivo leve com evolução para demência grave, porém, estudos clinicopatológicos constataram que esse conceito é limitado, pois as manifestações clínicas desta patologia podem ser inespecíficas pois dependem de subtipos neuropatológicos da doença (Korczyn e Grinberg, 2024). Assim, é correto afirmar que a DA não é única, mas um espectro heterogêneo.

Nesse sentido, a DA possui 4 subtipos neuropatológicos, classificados principalmente com base na distribuição dos emaranhados neurofibrilares de proteína tau nas diferentes regiões do cérebro, como hipocampo, estruturas límbicas e córtex de associação (Lam *et al.*, 2024). O subtipo neuropatológico Hipocampal Predominante, é o mais comum, seguido do Hipocampal Poupador, Predominância límbica e o Atrofia Cortical Posterior (Smith e Climer, 2024). Reunir e organizar essas informações, facilita o entendimento para estudantes, pesquisadores e profissionais de saúde.

Dentre os subtipos, o Hipocampal Predominante permanece como referência central para compreensão da fisiopatologia da doença, pois os déficits de memória associados ao acometimento inicial do hipocampo constituem o marco clínico mais reconhecido (Lang *et al.*, 2024). No entanto, diante do crescimento exponencial da prevalência global da DA em decorrência do envelhecimento populacional, o conhecimento sobre os subtipos contribui para aprimorar estratégias de diagnóstico precoce, tratamento e suporte ao paciente e à família, reforçando sua importância científica e social. Em conjunto, essas as informações sobre os subtipos, implicam para o manejo clínico adequado da doença, podendo fornecer embasamento para o diagnóstico e desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais individualizadas. Portanto, esse capítulo tem como objetivo demonstrar as especificidades dos subtipos neuropatológicos da DA, enfatizando suas características clínicas, neuropatológicas e epidemiológicas.

Figura 1- Ilustração da diferença de um cérebro normal (lado direito) e com Doença de Alzheimer (lado esquerdo), evidenciando a atrofia do córtex cerebral, encolhimento do hipocampo, acúmulo de proteína β -amiloide, comprometimento das sinapses por enzima acetilcolinesterase (AChE) inibida e neurofibrilas da proteína tau.



Fonte: Autor.

Tabela 1- Diferença entre características e etiologia da doença de Alzheimer.

Categoria	Tipo	Características principais	Etiologia
Idade de início	Início precoce (< 65 anos)	Raro (de 5 a 10% dos casos), progressão rápida, frequentemente genético (APP, PSEN1, PSEN2).	Familiar (autossômico dominante), Mutação nos genes APP, PSEN1, PSEN2, início precoce.
	Início tardio ($\geq$ 65 anos)	Mais comum, sendo a maioria dos casos, progressão mais lenta, multifatorial. 90-95% dos casos.	Esporádico, sem hereditariedade, associado a fatores ambientais/genéticos (ApoE ϵ 4).

Tabela 2- Diferença entre a neuropatologia dos subtipos de Doença de Alzheimer.

Subtipo	Neuropatologia	Característica
Hipocampal Predominante	Deposição de tau e beta-amiloide em hipocampo.	Mais associado a perda de memória.
Hipocampal Poupador	Menor comprometimento de memória, mais sintomas executivos/visuais.	Progressão mais rápida.
Límbico Predominante	Acometimento maior em estruturas límbicas.	Curso mais lento.
Atrofia Cortical Posterior	Acomete os lobos posteriores do cérebro, especialmente as regiões occipital e parietal	Perfil misto

Hipocampal Predominante

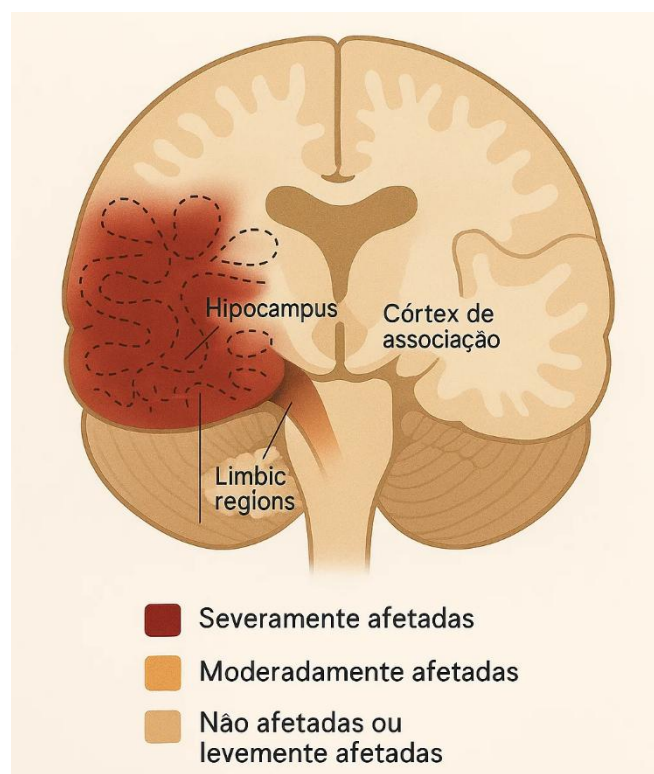
O subtipo neuropatológico típico é o Hipocampal Predominante da DA, caracterizada por um padrão de distribuição dos emaranhados neurofibrilares (proteína tau) que envolve intensamente o hipocampo, bem como regiões límbicas adjacentes, com comprometimento moderado a severo do córtex de associação (Figura 2) (Lam *et al.*, 2024). Esta forma segue o padrão clássico descrito por Alois Alzheimer, no qual o hipocampo, estrutura central para a memória episódica, mostra degeneração precoce e acúmulo tau, sendo seguida por degeneração em outras regiões conforme a progressão da doença. Do ponto de vista neuropatológico, observam-se no subtipo Típico uma razão elevada de carga de proteína tau no hipocampo em comparação ao córtex de associação, com degeneração neuronal, sináptica e glial que o precede ou ocorre concomitantemente, perda volumétrica na neuroimagem estrutural. As placas de β -amiloide também estão presentes, mas sua distribuição ou densidade costuma ser menos discriminante entre os subtipos do que a proteína tau, que dita fortemente o padrão de atrofia e o perfil cognitivo inicial (Groot *et al.*, 2024).

Clinicamente, pacientes com subtipo Hipocampal Predominate tendem a apresentar déficits de memória episódica mais evidentes nas fases iniciais da doença, com preservação relativa de outras funções cognitivas, como perceptivo visuoespacial, linguagem ou função executiva, até que a progressão avance (Büyükişcan, 2025). Esse perfil correlaciona-se com a degeneração do hipocampo, devido ao papel dessa estruturação na codificação e recuperação de memórias episódicas, bem como sua

conectividade com circuitos límbicos, como giro do cíngulo, giro parahipocampal e córtices de associação (Jacobson, Pugsley e Marcus, 2025).

Em termos de diagnóstico e prognóstico, reconhecer o subtipo Hipocampal Predominante é importante para intervenções precoces, particularmente aquelas que visam retardar a propagação da proteína tau, bem como para o desenvolvimento de biomarcadores específicos. São utilizadas técnicas de neuroimagem, como PET-tau (Tomografia por Emissão de Pósitrons com traçador de tau), ressonância magnética estrutural e medidas de atrofia volumétrica do hipocampo, juntamente com avaliações neuropsicológicas focadas em memória episódica (Petersen *et al.*, 2022). Essas técnicas são capazes de fornecer meios relativamente confiáveis para diferenciar este subtipo dos outros, o que pode ter melhor planejamento terapêutico de cuidado ao paciente.

Figura 2- Demonstração das regiões afetadas no subtipo neuropatológico Hipocampal Predominante da doença de Alzheimer.



Fonte: Autor.

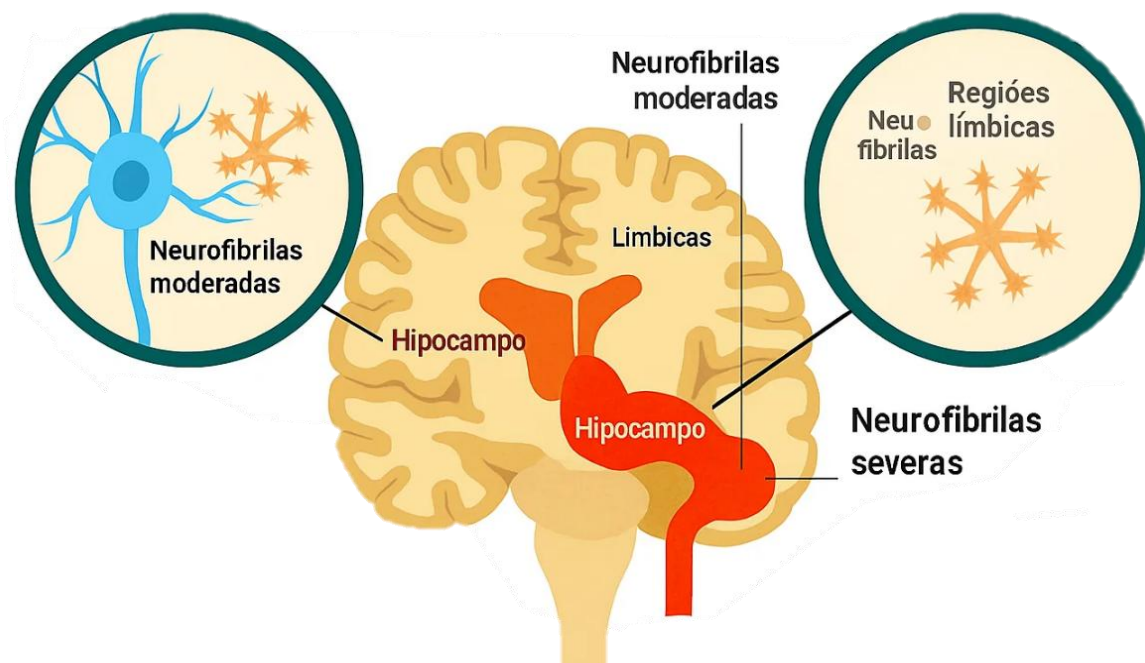
Hipocampal Poupador

O subtipo Hipocampal Poupador da DA é caracterizado por uma distribuição atípica dos emaranhados neurofibrilares, nos quais o hipocampo apresenta menor comprometimento em comparação a outras regiões corticais (Figura 3). Em vez de predominar no sistema límbico, a patologia tau se concentra em áreas neocorticais, especialmente nos lobos frontal e parietal. Essa particularidade anatômica diferencia esse subtipo de outros subtipos neuropatológicos, no qual o hipocampo é o principal alvo inicial da doença (Ferreira *et al.*, 2022).

Clinicamente, os indivíduos com Alzheimer Hipocampal Poupador frequentemente apresentam manifestações distintas do padrão clássico de perda de memória. Os sintomas iniciais podem incluir dificuldades visuoespaciais, déficits de linguagem, alterações executivas e até mudanças comportamentais (Salimi *et al.*, 2019). Isso faz com que, muitas vezes, esses pacientes sejam confundidos com casos de demência frontotemporal ou outras síndromes corticais, retardando o diagnóstico correto da DA. Outro aspecto relevante desse subtipo é que ele tende a ocorrer em pacientes mais jovens em comparação a DA típico (Ferreira, Nordberg, Westman, 2020). Além disso, estudos apontam que o curso clínico pode ser mais agressivo, com declínio cognitivo rápido e maior comprometimento funcional em fases precoces (Ferreira *et al.*, 2022). Essa evolução acelerada reforça a necessidade de reconhecer o padrão Hipocampal Poupador como uma entidade distinta, para que estratégias terapêuticas e prognósticas mais adequadas sejam aplicadas.

Do ponto de vista neuropatológico, a menor vulnerabilidade do hipocampo e a maior carga de emaranhados nas regiões neocorticais levantam questões sobre os mecanismos biológicos subjacentes. Hipóteses incluem diferenças na vulnerabilidade celular, variações genéticas e fatores ambientais que modulam a propagação da proteína tau. A identificação desse subtipo destaca a heterogeneidade da DA e reforça a importância de abordagens diagnósticas que considerem não apenas a presença da patologia, mas também o padrão de sua distribuição cerebral.

Figura 3- Demonstração das áreas mais afetadas no subtipo neuropatológico Hipocampal Poupador, da doença de Alzheimer.



Fonte: Autor.

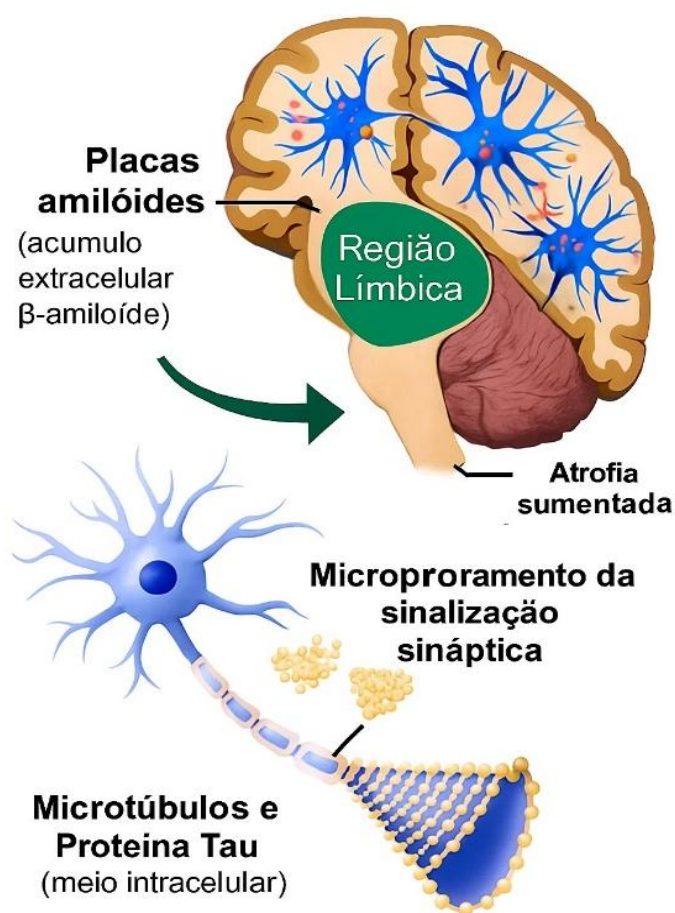
Límbico Predominante

O subtipo Límbico Predominante da DA é caracterizado por uma maior deposição de emaranhados neurofibrilares na região límbica, especialmente no hipocampo e estruturas associadas (Figura 4), que são fundamentais para a memória e a regulação emocional (Ferreira, Nordberg, Westman, 2020). Essa distribuição patológica faz com que os sintomas iniciais estejam intimamente ligados à perda de memória episódica e dificuldades no aprendizado de novas informações. Em comparação com outros subtipos neuropatológicos, esse padrão se associa a um declínio cognitivo mais típico e clássico da doença (Uretsky *et al.*, 2021).

Clinicamente, os pacientes com o subtipo límbico-predominante tendem a apresentar de forma precoce e acentuada os déficits de memória, frequentemente acompanhados por alterações comportamentais e emocionais relacionadas à disfunção do sistema límbico. Ao contrário de outros subtipos, em que a memória pode ser preservada nas fases iniciais, o subtipo límbico evidencia a redução da memória recente. Esse perfil clínico contribui para que o diagnóstico seja mais compatível com o quadro tradicionalmente descrito na DA.

Do ponto de vista neuropatológico, esse subtipo é definido pelo acúmulo predominante de tau nas áreas límbicas, enquanto o córtex associativo é menos afetado nos estágios iniciais. Isso reforça a hipótese de que a heterogeneidade da DA não se limita apenas à velocidade de progressão, mas também à topografia das lesões. Reconhecer o padrão límbico-predominante é importante não apenas para o entendimento clínico e diagnóstico, mas também para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas personalizadas, já que os sintomas e o curso da doença variam conforme o subtipo.

Figura 4- Demonstração dos locais e presença de danos em decorrência da deposição de placas beta amiloide e proteína tau, características do subtipo neuropatológico Límbico Predominante, da doença de Alzheimer.



Fonte: Autor.

Atrofia Cortical Posterior

O subtipo neuropatológico conhecido como Atrofia Cortical Posterior é uma variante atípica da DA, caracterizada por degeneração predominantemente nos lobos posteriores do cérebro, especialmente as regiões occipital e parietal, às vezes temporo-occipitais (Crutch *et al.*, 2012). Essa degeneração acarreta sintomas visuais cognitivos e perceptivos no início, ao invés da típica perda de memória episódica observada nos casos mais comuns de Alzheimer. Estudos neuropatológicos mostram que, embora a deposição de β -amiloide seja difusa por todo o córtex, os emaranhados neurofibrilares de tau estão mais concentrados nas regiões posteriores nessas pessoas com Atrofia Cortical Posterior (Figura 5), em comparação com pacientes com Alzheimer amnésico clássico.

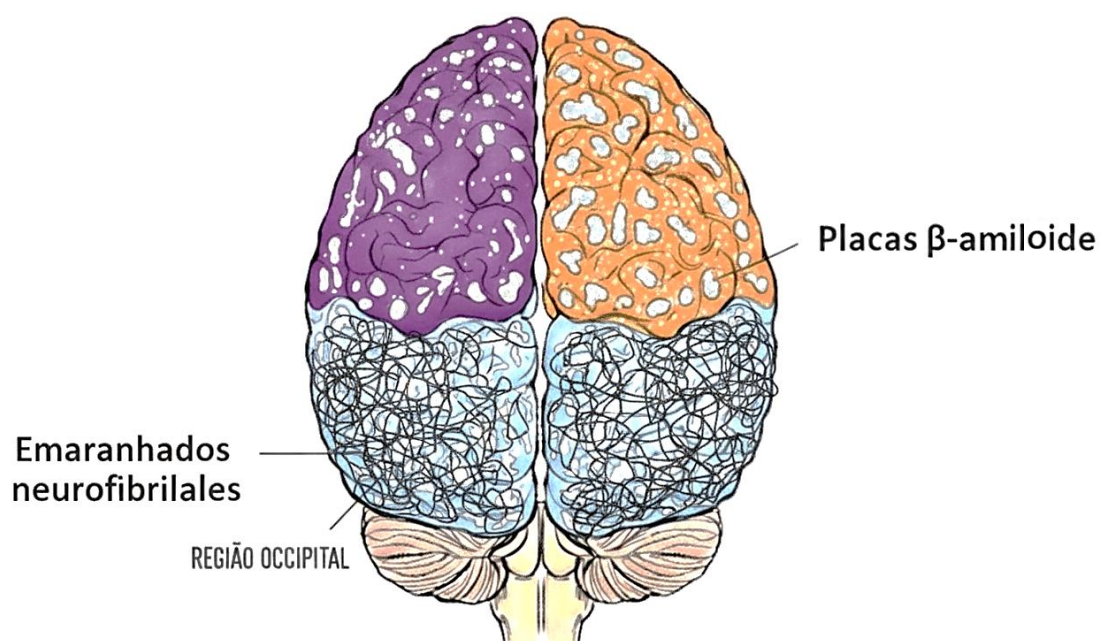
Clinicamente, os pacientes com Atrofia Cortical Posterior apresentam inicialmente déficits em funções visuo-espaciais e visuo-perceptivas, o que causa a dificuldade em ler, julgar distâncias, reconhecer objetos ou rostos familiares, perceber cores, discriminar formas ou localizar objetos no espaço. Tarefas que requerem processamento visual complexo, como navegação, uso de ferramentas ou realizar movimentos visuais coordenados (por exemplo alcançar algo com precisão), também estão comprometidas precocemente. A memória episódica, a linguagem não visual (produção/receptiva) e o comportamento tendem a estar relativamente preservados nos estágios iniciais, o que pode atrasar ou complicar o diagnóstico, uma vez que os sintomas visuais muitas vezes são atribuídos a problemas oftalmológicos ou outros transtornos visuais (North *et al.*, 2021).

Do ponto de vista de neuroimagem e biomarcadores, Atrofia Cortical Posterior exhibe atrofia cortical e/ou hipometabolismo/hipoperfusão preferencial nas regiões posterior-parietal, posterior-occipital ou occipito-temporal (Best *et al.*, 2023). Exames com ressonância magnética mostram redução do volume do córtex nesses locais; PET-FDG revela queda no metabolismo nessas mesmas regiões; PET de tau e PET de amiloide confirmam que muitos casos têm a patologia típica de Alzheimer por trás, mas com uma distribuição espacial diferenciada (Abdi *et al.*, 2025).

O diagnóstico de Atrofia Cortical Posterior costuma ocorrer de forma tardia, mesmo tendo a idade de início precoce (frequentemente entre 50-65 anos) na grande maioria dos casos, pois pacientes frequentemente procuram atendimento primeiro por sintomas visuais, indo ao oftalmologista, não havendo a investigação neurológica ou cognitiva adequada (Abdi *et al.*, 2025). O manejo atual é sintomático, com intervenções

não farmacológicas adaptadas às dificuldades visuais, e uso de terapias padrão de Alzheimer quando a patologia amiloide/tau está presente. Com o avanço de terapias modificadoras de curso da doença, torna-se cada vez mais importante reconhecer Atrofia Cortical Posterior precocemente para determinar a etiologia subjacente e oferecer tratamento adequado.

Figura 5- Elucidação dos locais onde ocorre o maior depósito de emaranhados neurofibrilares, característicos do subtipo neuropatológico Atrofia Cortical Posterior, da doença de Alzheimer.



Fonte: Autor.

Conclusão

A caracterização dos subtipos neuropatológicos da DA evidencia a heterogeneidade clínica e anatômica da enfermidade. Os subtipos Hipocampal Predominate, Hipocampal Poupador, Límbico Predominante e Atrofia Cortical Posterior apresentam padrões distintos de degeneração, o que influencia os sintomas iniciais, evolução clínica e prognóstico da doença. Em síntese, reconhecimento dos subtipos demonstra a complexidade biológica da DA, e auxilia na diferenciação frente a outras demências diante do aprimoramento da interpretação de biomarcadores, facilitando o diagnóstico e orientação de estratégias terapêuticas mais precisas.

Referências

- ABDI, Z. *et al.* Pathological characterisation of posterior cortical atrophy in comparison with amnesic Alzheimer's disease. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, v. 51, n. 2, p. e70007, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1111/nan.70007>.
- BEST, J.; CHAPLEAU, M.; RABINOVICI, G. D. Posterior cortical atrophy: clinical, neuroimaging, and neuropathological features. *Expert Review of Neurotherapeutics*, v. 23, n. 3, p. 227–236, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1080/14737175.2023.2190885>.
- BÜYÜKİŞCAN, E. S. Neuropsychology of Alzheimer's disease: from preclinical phase to dementia. *Applied Neuropsychology: Adult*, p. 1–9, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1080/23279095.2025.2469236>.
- CASSINELLI PETERSEN, G. *et al.* Overview of tau PET molecular imaging. *Current Opinion in Neurology*, v. 35, n. 2, p. 230-239, 2022. DOI: 10.1097/WCO.0000000000001035.
- CRUTCH, S. J.; LEHMANN, M.; SCHOTT, J. M.; RABINOVICI, G. D.; ROSSOR, M. N.; FOX, N. C. Posterior cortical atrophy. *The Lancet Neurology*, v. 11, n. 2, p. 170-178, 2012.
- FERREIRA, D. *et al.* The hippocampal sparing subtype of Alzheimer's disease assessed in neuropathology and in vivo tau positron emission tomography: a systematic review. *Acta Neuropathologica Communications*, v. 10, n. 1, p. 166, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40478-022-01471-z>.
- FERREIRA, D; NORDBERG, A; WESTMAN, E. Author response: biological subtypes of Alzheimer disease: a systematic review and Meta-analysis. *Neurology*. 2021.v. 96, n. 5, p. 238-238.
- GAJENDRA, K. *et al.* Natural acetylcholinesterase inhibitor derivative of medicinal plants: multi-target therapeutic potential agents against Alzheimer's disease. *European Journal of Medicinal Chemistry Reports*, v. 11, p. 100154, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmcr.2024.100154>.
- GROOT, C. *et al.* Phospho-tau with subthreshold tau-PET predicts increased cognitive decline in Alzheimer's disease. *Journal of Clinical Investigation*, v. 133, n. 1, e163869, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI163869>.
- JACOBSON, S.; PUGSLEY, S.; MARCUS, E. M. The limbic system: temporal lobe, prefrontal cortex, and learning, memory, and emotions. In: *Neuroanatomy for the Neuroscientist*. Cham: Springer, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-031-41816-716>.
- KORCZYN, Amos D.; GRINBERG, Lea T. Is Alzheimer disease a disease?. *Nature Reviews Neurology*, v. 20, n. 4, p. 245-251, 2024.
- LAM, T. G. *et al.* Pathologic subtyping of Alzheimer's disease brain tissue reveals disease heterogeneity. *medRxiv*, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1101/2024.10.14.24315458>.

- LANG, M. *et al.* An imaging review of the hippocampus and its common pathologies. *Journal of Neuroimaging*, v. 34, n. 1, p. 5-25, 2024.
- MURRAY, M. E. *et al.* Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study. *The Lancet Neurology*, v. 10, n. 9, p. 785–796, 2011. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70156-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70156-9).
- NORTH, C. *et al.* Neuropsychological deficits in posterior cortical atrophy and typical Alzheimer's disease: a meta-analytic review. *Cortex*, v. 143, p. 223-236, 2021.
- SALIMI, Y. *et al.* Comparison and aggregation of event sequences across ten cohorts to describe the consensus biomarker evolution in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, v. 14, p. 55, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13195-022-01001-y>.
- SMITH, K., & CLIMER, S. Capturing biomarkers associated with Alzheimer disease subtypes using data distribution characteristics. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 2024. v.18, 1388504.
- URETSKY, M. *et al.* Longitudinal cognitive performance of Alzheimer's disease neuropathological subtypes. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 2021. 7(1), e12201.
- WHITWELL, J. L. Atypical clinical variants of Alzheimer's disease: are they really atypical? *Frontiers in Neuroscience*, v. 18, p. 1352822, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1352822>.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Dementia*. Geneva: WHO, 2024. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>. Acesso em: 30 set. 2025.
- ZHANG, Y. Amyloid- β -based therapy for Alzheimer's disease: a review. *Nature Aging*, v. 3, p. 1–12, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41514-023-00094-7>.

CAPÍTULO 7

ANTICORPOS MONOCLONAIS NA DOENÇA DE ALZHEIMER: FUNDAMENTOS E APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

MONOCLONAL ANTIBODIES IN ALZHEIMER'S DISEASE: FUNDAMENTALS AND THERAPEUTIC APPLICATIONS

DOI: <https://doi.org/10.56001/25.9786501330570.07>

Submetido em: 23/03/2026

Revisado em: 29/03/2026

Publicado em: 31/03/2026

Gabriela Acunha Razzera

Universidade Federal de Santa Maria, Curso de Farmácia, Santa Maria – RS

<http://lattes.cnpq.br/7312380567761561>

Elize Musachio

Universidade Federal de Santa Maria, Programa de Pós-graduação em Enfermagem,

Santa Maria-RS

<http://lattes.cnpq.br/2193888897026098>

Maria Eduarda Chelotti

Universidade Federal de Santa Maria, Programa de Pós-Graduação em Ciências

Biológicas: Farmacologia, Santa Maria – RS

<http://lattes.cnpq.br/2273522025506933>

Ana Laura Kerkhoff Escher

Universidade Federal de Santa Maria, Curso de Enfermagem, Santa Maria– RS

<http://lattes.cnpq.br/5542267995861481>

Débora Luisa Felipetto Pulcinelli

Universidade Federal de Santa Maria, Programa de Pós-Graduação em Ciências

Biológicas: Farmacologia, Santa Maria – RS

<http://lattes.cnpq.br/697259943534875527>

Giovana Bolzan Fortes

Universidade Federal de Santa Maria, Curso de Enfermagem, Santa Maria– RS

<https://lattes.cnpq.br/5729974068768994>

Natália Hentschke

Universidade Federal de Santa Maria, Curso de Enfermagem, Santa Maria– RS

<https://lattes.cnpq.br/7388411381669528>

Cindhy Suely da Silva Medeiros

Universidade Federal de Santa Maria, Programa de Pós-graduação em Gerontologia,
Santa Maria -RS

<http://lattes.cnpq.br/9669892888495289>

Jackeline de Miranda Schmidt

Universidade Federal de Santa Maria, Curso de Farmácia, Santa Maria – RS

<http://lattes.cnpq.br/6278506698025703>

Fernanda Barbisan

Universidade Federal de Santa Maria, Departamento de Patologia, Santa Maria – RS

<http://lattes.cnpq.br/1428674947616182>

Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa progressiva e irreversível, caracterizada pelo comprometimento gradual da memória, das funções cognitivas e, em estágios avançados, da autonomia funcional do indivíduo (Zvěřová, 2019). Trata-se da principal causa de demência, correspondendo à 60–80% dos casos diagnosticados, atingindo cerca de 50 milhões de pessoas em todo o mundo (Alzheimer's Association, 2021). Desse modo, representa um desafio crescente para os sistemas de saúde em razão do envelhecimento populacional e do impacto socioeconômico associado ao cuidado de longo prazo.

Do ponto de vista neuropatológico, a DA é caracterizada pelo acúmulo extracelular da proteína beta-amiloide (A β), formando placas senis, e pela deposição intraneuronal da proteína tau hiperfosforilada em emaranhados neurofibrilares (Trejo-Lopez *et al.*, 2022). Esses processos promovem disfunção sináptica, neuroinflamação, estresse oxidativo, perda neuronal e atrofia cortical, afetando especialmente o hipocampo

e o córtex temporal (Viana *et al.*, 2022). A tau hiperfosforilada ainda compromete a estabilidade dos microtúbulos e o transporte axonal, agravando o déficit neuronal (Lei *et al.*, 2021).

Assim, o tratamento farmacológico da DA é baseado em estratégias predominantemente sintomáticas, sobretudo na hipótese colinérgica (Giacobini *et al.*, 2022). Sendo assim, destacam-se os inibidores da acetilcolinesterase, como donepezila, rivastigmina e galantamina que propõe a perda de neurônios colinérgicos contribuindo para o declínio cognitivo observado na doença (Moyaert *et al.*, 2023). Complementarmente, a memantina, um antagonista não competitivo dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), foi incorporada à prática clínica com o objetivo de reduzir a excitotoxicidade glutamatérgica, mecanismo implicado na progressão da disfunção neuronal em estágios moderados a graves (Mirzayi *et al.*, 2022). Entretanto, essas terapias não impedem a progressão da neurodegeneração.

Nas últimas décadas, avanços nos mecanismos moleculares da DA impulsionaram o desenvolvimento de terapias inovadoras e potencialmente modificadoras da doença (Khartabil; Awaness, 2025). Entre elas, destacam-se os anticorpos monoclonais anti-amiloide, como lecanemabe e donanemabe (Smith *et al.*, 2025), que se ligam seletivamente a formas específicas de A β , especialmente oligômeros e protofibrilas, promovendo sua remoção ou inibindo a agregação (Schreiner *et al.*, 2024). Assim, busca-se reduzir a carga amiloide cerebral e retardar a progressão clínica da doença (Cummings *et al.*, 2024). Apesar do avanço representado por essa abordagem, sua incorporação à prática clínica ainda é restrita, o que reforça a necessidade de ampliar a discussão científica e o conhecimento sobre essas estratégias terapêuticas.

Dessa forma, este capítulo tem como objetivo abordar as estratégias imunoterapêuticas na DA, discutindo seus mecanismos de ação, alvos moleculares, indicações clínicas, efeitos adversos, limitações e perspectivas futuras.

Bases fisiopatológicas da doença de Alzheimer e o papel do beta-amiloide (A β)

A cascata amiloide é uma das hipóteses mais aceitas para explicar a fisiopatologia da DA (Christian Behl, 2024). O peptídeo A β é gerado a partir da clivagem sequencial da proteína precursora amiloide (APP) pelas enzimas beta-secretase (BACE-1) e gama-secretase (Liu *et al.*, 2021). Dependendo do local de clivagem, são formados diferentes

fragmentos, sendo o A β 40 e o A β 42 os mais relevantes, este último apresentando maior propensão à agregação (Stancheva *et al.*, 2025).

Inicialmente, os monômeros de A β podem se associar formando oligômeros solúveis, considerados atualmente as espécies mais neurotóxicas (Tolar *et al.*, 2021). Esses oligômeros interferem diretamente na transmissão sináptica, prejudicam a plasticidade neuronal, alteram a sinalização glutamatérgica e promovem disfunção mitocondrial (Cline *et al.*, 2018). Além disso, esses agregados induzem respostas inflamatórias mediadas por micróglia e astrócitos, amplificando o dano neuronal (Onyango *et al.*, 2021).

Com a progressão da agregação, os oligômeros evoluem para protofibrilas, estruturas intermediárias parcialmente organizadas, que apresentam maior estabilidade e capacidade de se depositar no espaço extracelular (Tang *et al.*, 2025). As protofibrilas representam um estágio na formação das fibrilas maduras que compõem as placas amiloides insolúveis (Hampel *et al.*, 2021). Embora essas placas tenham sido consideradas um dos principais marcadores neuropatológicos da DA, evidências recentes indicam que a proteína A β é a responsável pela toxicidade neuronal (Reiss *et al.*, 2018). Essa toxicidade está diretamente associada ao declínio cognitivo, reforçando sua relevância como alvos farmacológicos (Abdulkhaliq *et al.*, 2026).

Assim, com o acúmulo de A β e a tau hiperfosforilada comprometem a função estrutural da proteína, formando emaranhados neurofibrilares (Trejo-Lopez *et al.*, 2022). A tau correlaciona-se com a gravidade clínica, iniciando no hipocampo e córtex entorrinal e avançando para áreas corticais (Orobets; Karamyshev, 2023). Esse padrão apoia a hipótese de propagação transneuronal “prion-like”, em que proteínas mal dobradas induzem alterações conformacionais em proteínas normais, promovendo agregação e disseminação patológica entre neurônios (Jaunmuktane *et al.*, 2019).

Desse modo, as diferentes formas de A β fundamentaram o desenvolvimento de anticorpos monoclonais com afinidade seletiva por oligômeros, protofibrilas ou placas, fornecendo a base conceitual tanto para terapias sintomáticas, que modulam sistemas neurotransmissores, quanto para estratégias modificadoras da doença, direcionadas às etapas iniciais da cascata amiloide (Wicker *et al.*, 2024).

Fundamentos Imunológicos da Terapia com Anticorpos Monoclonais na Doença de Alzheimer

A terapia com anticorpos monoclonais aplicada à DA baseiam-se em princípios da imunologia molecular direcionados à remoção de proteínas patológicas envolvidas na neurodegeneração (Cao *et al.*, 2024). Os anticorpos monoclonais são imunoglobulinas produzidas a partir de um único clone de linfócitos B e capazes de reconhecer, com alta especificidade, epítomos antigênicos determinados. Estruturalmente, apresentam regiões variáveis (Fab), responsáveis pela ligação ao antígeno, e regiões constantes (Fc), que interagem com componentes do sistema imune inato (Rajaram *et al.*, 2017).

No contexto da DA, esses anticorpos são desenvolvidos para reconhecer diferentes formas da A β , incluindo oligômeros solúveis e depósitos fibrilares presentes nas placas senis. A ligação do anticorpo ao A β permite neutralizar agregados potencialmente neurotóxicos e favorecer sua remoção do tecido cerebral (Kreutzer *et al.*, 2023).

Os anticorpos utilizados atualmente são, em sua maioria, humanizados ou totalmente humanos, produzidos por tecnologias de engenharia genética em sistemas de expressão celular (Mallbris *et al.*, 2016). Esse processo reduz o risco de imunogenicidade e permite maior controle sobre as propriedades farmacológicas, como afinidade, estabilidade e meia-vida plasmática (Usman *et al.*, 2021).

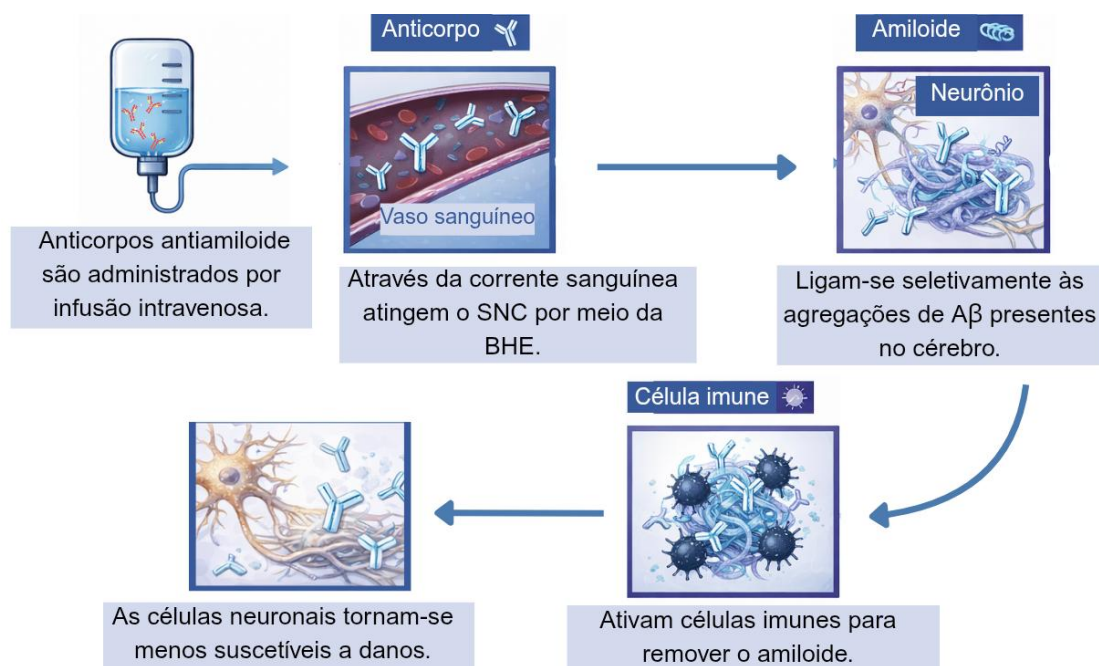
A abordagem terapêutica adotada caracteriza-se como imunoterapia passiva, pois o paciente recebe anticorpos previamente produzidos (Panza *et al.*, 2019). Após sua administração, a região Fab liga-se às formas agregadas de A β no cérebro, enquanto a região Fc pode interagir com receptores Fc γ presentes na microglia, a principal célula imune residente do sistema nervoso central (SNC) (Sevigny *et al.*, 2016). Essa interação favorece a fagocitose do complexo anticorpo-A β , contribuindo para a redução da carga amiloide cerebral observada em estudos de neuroimagem (McNamara *et al.*, 2023) (Figura 1).

Entretanto, a ativação microglial também pode desencadear respostas inflamatórias, associadas às chamadas Anormalidades de Imagem Relacionadas ao Amiloide (ARIA), que incluem edema cerebral (ARIA-E) e microhemorragias (ARIA-H) (Mo JJ *et al.*, 2017; Bateman *et al.*, 2022). Por esse motivo, o equilíbrio entre depuração amiloide e ativação inflamatória constitui um aspecto crítico da segurança terapêutica.

Do ponto de vista farmacocinético, os anticorpos monoclonais apresentam meia-vida prolongada, geralmente entre duas e quatro semanas, permitindo esquemas de administração periódicos (Ovacik e Lin, 2018). Contudo, sua penetração no SNC é limitada pela barreira hematoencefálica (BHE), de modo que apenas uma pequena fração da dose administrada atinge o cérebro, visto que essa quantidade pode ser suficiente para exercer efeito terapêutico, uma vez que estes anticorpos apresentam alta afinidade por agregados de A β e podem promover sua depuração progressiva ao longo do tratamento, além disso, a longa meia-vida e a administração periódica favorecem a manutenção de níveis terapêuticos no cérebro. (Koning *et al.*, 2025).

Assim, a imunoterapia com anticorpos monoclonais representa uma estratégia direcionada à modificação de processos patológicos da DA, baseada na remoção de A β e na modulação da resposta imune cerebral (Cruz *et al.*, 2021). Apesar dos avanços recentes, sua eficácia clínica depende da complexa interação entre deposição amilóide, e também da interação entre inflamação, disfunção sináptica e outras vias neurodegenerativas envolvidas na fisiopatologia da enfermidade. (Han-Mo Yang, 2025).

Figura 1: Mecanismo de ação geral dos anticorpos monoclonais na DA.



Fonte: Elaborada pelo autor (2026).

Terapias monoclonais anti-A β : evidências clínicas e aspectos farmacológicos

Entre as abordagens terapêuticas desenvolvidas para modificar o curso DA, os anticorpos monoclonais direcionados à proteína A β têm se destacado nas últimas décadas, após a obtenção de resultados positivos em estudos clínicos recentes (Cruz *et al.*, 2021). Esses agentes foram desenvolvidos para reconhecer diferentes conformações da proteína A β e promover sua remoção do parênquima cerebral, representando uma estratégia terapêutica baseada na hipótese da cascata amiloide (Waite, 2024). Assim, três anticorpos monoclonais se destacaram no cenário clínico por apresentarem evidências de eficácia biológica em estudos controlados: aducanumabe, lecanemabe e donanemabe (Tabela 1).

O aducanumabe foi o primeiro anticorpo monoclonal direcionado ao A β a receber aprovação regulatória nos Estados Unidos, em 2021 (Miculas *et al.*, 2022). Trata-se de uma imunoglobulina do subtipo IgG1 totalmente humana que apresenta elevada afinidade por agregados fibrilares e oligoméricos de A β , o anticorpo promove a opsonização das placas amiloides, facilitando seu reconhecimento por células da microglia por meio da interação da região Fc com receptores Fc γ . Esse processo estimula a fagocitose e a depuração dos depósitos amiloides no parênquima cerebral, contribuindo para a redução da carga amiloide observada em estudos de neuroimagem (Sevigny *et al.*, 2016).

Estudos clínicos demonstraram que a administração do fármaco promove redução substancial da carga amiloide cerebral, evidenciada por técnicas de neuroimagem molecular, como a tomografia por emissão de pósitrons (PET) com traçadores específicos para A β (Ackley *et al.*, 2021).

Apesar da clara atividade biológica na remoção das placas amiloides, os resultados relacionados aos desfechos clínicos cognitivos foram heterogêneos, gerando debate significativo na comunidade científica quanto ao benefício clínico proporcionado (Asher Mullard, 2021). Em alguns ensaios, observou-se apenas melhora em biomarcadores e discretas alterações nas escalas de avaliação cognitiva, sem evidência robusta de reversão do declínio cognitivo associado à doença (Albuquerque *et al.*, 2026).

Posteriormente, o lecanemabe, anticorpo monoclonal IgG1 humanizado que reconhece protofibrilas solúveis de A β , apresentou resultados consistentes em estudos clínicos. Ao se ligar a essas protofibrilas, o anticorpo contribui para impedir sua progressão para agregados maiores e facilita sua remoção por mecanismos de depuração imunomediados no cérebro (McDade *et al.*, 2022). Em ensaio de fase III, sua

administração reduziu significativamente os depósitos amiloides e desacelerou a progressão clínica em pacientes com DA inicial (Dyck *et al.*, 2023). Embora os efeitos clínicos sejam moderados, reforçam a importância da intervenção precoce sobre agregados amiloides.

Mais recentemente, o donanemabe emergiu como outro anticorpo monoclonal promissor direcionado à A β . Esse anticorpo humanizado do subtipo IgG1 foi desenvolvido para reconhecer especificamente uma forma modificada da proteína, denominada piroglutamato A β (pGlu3-A β), que se encontra predominantemente associada a placas amiloides maduras e está implicada na estabilidade estrutural desses depósitos (Yoon *et al.*, 2024). Assim, a ligação do anticorpo a essa conformação de A β favorece a marcação dos depósitos amiloides, promovendo sua remoção progressiva do tecido cerebral por mecanismos de depuração imunomediados. Como consequência, observa-se redução da carga amiloide cerebral ao longo do tratamento (Mason; McGavern, 2022). Ensaios clínicos demonstraram que o tratamento com donanemabe resulta em redução significativa da carga amiloide cerebral e em desaceleração da progressão clínica em pacientes com DA em estágio inicial (Mintun *et al.*, 2021). Em estudos controlados, observou-se uma redução aproximada de 29 a 35% na taxa de progressão do declínio cognitivo ao longo de cerca de 18 meses de acompanhamento, contribuindo para sua recente aprovação por agências regulatórias para uso em pacientes selecionados (Rashad *et al.*, 2022). Entretanto, sua utilização apresenta limitações, incluindo a ocorrência de anormalidades relacionadas ao amiloide (ARIA) e a indicação restrita a indivíduos em estágios iniciais da doença.

Em conjunto, esses anticorpos monoclonais representam um avanço importante na busca por terapias modificadoras da DA, ao demonstrarem capacidade de reduzir os depósitos amiloides no cérebro humano. Entretanto, embora evidências indiquem impacto favorável na progressão clínica em estágios iniciais da doença, ainda são necessários estudos adicionais que investiguem estratégias terapêuticas combinadas e abordagens capazes de atuar simultaneamente sobre múltiplos mecanismos patológicos envolvidos na neurodegeneração.

Tabela 1: Anticorpos Monoclonais Anti- β -Amiloide utilizados na DA.

Fármaco	Classe/ Estrutura	Alvo molecular	Tempo de meia- vida ($t_{1/2}$)	Principais Evidências Clínicas	Evento Adverso	Situação Regulatória para uso clínico
Aducanumabe	IgG1 totalmente humano	A β fibrilar (placa insolúvel) e agregados	~21–25 dias	Redução significativa da carga amiloide	ARIA-E, ARIA-H cefaleia	FDA aprovado (2021) / ANVISA não aprovado
Lecanemabe	IgG1 humanizado	Protofibrilas solúveis de A β	~20–30 dias	Desaceleração significativa do declínio cognitivo e redução robusta de placas	ARIA- E/H	FDA aprovado (2023) / ANVISA aprovado (2025)
Donanemabe	IgG1 humanizado	A β modifica (placas maduras)	~11–12 dias	Redução expressiva da carga amiloide e retardo da progressão clínica	ARIA- E/H, náusea	FDA aprovado (2024) / ANVISA aprovado (2025)

Fonte: Elaborada pelo autor (2026).

Segurança e Efeitos Adversos da Imunoterapia Antiamiloide

A avaliação do perfil de segurança da imunoterapia antiamiloide é fundamental para estabelecer o equilíbrio entre os benefícios terapêuticos e os potenciais riscos associados ao tratamento. Nesse contexto, o principal evento adverso relacionado ao uso de anticorpos monoclonais antiamiloide corresponde às ARIA (anormalidades de imagem relacionadas ao amiloide), alterações estruturais detectadas por exames de ressonância magnética cerebral (Leitão *et al.*, 2026). Assim, a ARIA são classificadas em dois tipos principais: ARIA-E, caracterizada por edema cerebral ou extravasamento de líquido associado ao aumento da permeabilidade vascular. E a ARIA-H, relacionada à ocorrência de microhemorragias cerebrais ou à presença de depósitos de hemossiderina, sendo um pigmento rico em ferro formado a partir da degradação da hemoglobina após extravasamento de eritrócitos, considerado um marcador de sangramento prévio (Vukmir, 2024).

Desse modo, a ARIA-E manifesta-se como áreas de edema detectadas em exames de imagem cerebral, ocorrendo em proporção variável de pacientes tratados com

anticorpos antiamiloide, geralmente entre 10% e 35%, dependendo do fármaco e da dose. Na maioria dos casos é assintomática e identificada apenas durante o monitoramento por imagem, embora alguns pacientes possam apresentar sintomas como cefaleia, confusão, tontura ou alterações visuais (Barakos *et al.*, 2022).

Entretanto a ARIA-H corresponde a microhemorragias cerebrais detectadas por sequências sensíveis da ressonância magnética, acompanhadas por depósitos de hemossiderina. Na qual está associado à remoção de depósitos de A β das paredes dos vasos cerebrais, que pode causar fragilidade vascular transitória e favorecer pequenos sangramentos (Hampel *et al.*, 2023).

Diante desse perfil de risco, a monitorização por ressonância magnética é recomendada antes do início da terapia e durante os primeiros meses de tratamento, período em que essas alterações são mais frequentes. A detecção precoce permite ajustes na condução terapêutica, como modificação da dose ou suspensão temporária do medicamento.

Considerações Finais

O uso de anticorpos monoclonais anti- β -amiloide no tratamento da DA torna-se relevante na terapêutica das doenças neurodegenerativas, ao introduzir a possibilidade de intervenções modificadoras de curso. Fármacos como Aducanumabe, Lecanemabe e Donanemabe demonstram redução significativa da carga amiloide cerebral, associada à desaceleração do declínio cognitivo em estágios iniciais da doença, embora que apresente significância clínica moderada.

Entretanto, a incorporação dessas terapias na prática clínica envolve desafios além da eficácia farmacológica. Esses requisitos incluem acesso a neuroimagem avançada, exames laboratoriais especializados e equipes multiprofissionais capacitadas, podendo ampliar desigualdades de acesso em diferentes contextos socioeconômicos.

Adicionalmente, o elevado custo dessas terapias apresenta discussões sobre custo-efetividade e critérios de elegibilidade clínica, especialmente em sistemas públicos. Nesse cenário, protocolos baseados em evidências, com estratificação de risco e acompanhamento longitudinal, tornam-se fundamentais para equilibrar inovação terapêutica e responsabilidade sanitária.

Assim, embora a imunoterapia antiamiloide não constitua uma solução definitiva, ela inaugura um novo paradigma no tratamento da DA, abrindo caminho para estratégias combinadas e abordagens progressivamente personalizadas.

Agradecimentos

Os autores agradecem o apoio financeiro concedido pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Referências

ABDULKHALIQ, A. A. et al. Amyloid- β and tau in Alzheimer's disease: pathogenesis, mechanisms, and interplay. **Cell Death & Disease**, v. 17, p. 21, 2026. DOI: 10.1038/s41419-025-08186-8.

ALBUQUERQUE, G. S.; et al. Efficacy, safety, and limitations of aducanumab use in the treatment of Alzheimer's disease: an integrative literature review. **Revista DCS**, v. 23, n. 87, 2026. DOI: 10.54899/dcs.v23i87.4513.

BARAKOS, J. et al. Detection and management of amyloid-related imaging abnormalities in patients with Alzheimer's disease treated with anti-amyloid beta therapy. **Journal of Prevention of Alzheimer's Disease**, 2022. DOI: 10.14283/jpad.2022.21.

BATEMAN, R. J. et al. Gantenerumab: an anti-amyloid monoclonal antibody with potential disease-modifying effects in early Alzheimer's disease. **Alzheimer's Research & Therapy**, 2022. DOI: 10.1186/s13195-022-01110-8.

BEHL, C. In 2024, the amyloid-cascade-hypothesis still remains a working hypothesis, no less but certainly no more. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 16, p. 1459224, 2024. DOI: 10.3389/fnagi.2024.1459224.

CAO, Z. et al. Promoting Alzheimer's disease research and therapy with stem cell technology. **Stem Cell Research & Therapy**, v. 15, n. 1, p. 136, 2024. DOI: 10.1186/s13287-024-03737-w.

CUMMINGS, J. et al. Anti-amyloid monoclonal antibodies for the treatment of Alzheimer's disease. **BioDrugs**, v. 38, p. 5-22, 2024. DOI: 10.1007/s40259-023-00633-2.

DE KONING, L. A. et al. Drug delivery strategies to cross the blood-brain barrier in Alzheimer's disease: a comprehensive review on three promising strategies. **The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease**, v. 12, n. 7, p. 100204, 2025. DOI: 10.1016/j.tjpad.2025.100204.

GIACOBINI, E. et al. Reimagining cholinergic therapy for Alzheimer's disease. **Brain**, v. 145, n. 7, p. 2250-2275, 2022. DOI: 10.1093/brain/awac096.

HAMPEL, H. et al. Amyloid-related imaging abnormalities (ARIA): radiological, biological and clinical characteristics. **Brain**, v. 146, n. 11, p. 4414-4424, 2023. DOI: 10.1093/brain/awad188.

HAMPEL, H. et al. The amyloid- β pathway in Alzheimer's disease. **Molecular Psychiatry**, v. 26, p. 5481-5503, 2021. DOI: 10.1038/s41380-021-01249-0.

JAUNMUKTANE, Z.; BRANDNER, S. The role of prion-like mechanisms in neurodegenerative diseases. **Neuropathology and Applied Neurobiology**, v. 46, n. 6, p. 522-545, 2019. DOI: 10.1111/nan.12592.

KHARTABIL, N.; AWANESS, A. Targeting amyloid pathology in early Alzheimer's: the promise of Donanemab-Azbt. **Pharmacy**, v. 13, n. 1, p. 23, 2025. DOI: 10.3390/pharmacy13010023.

KREUTZER, A. G. et al. Antibodies raised against an A β oligomer mimic recognize pathological features in Alzheimer's disease and associated amyloid-disease brain tissue. **ACS Central Science**, v. 10, n. 1, p. 104-121, 2024. DOI: 10.1021/acscentsci.3c00592

LEI, P. et al. The essential elements of Alzheimer's disease. **Journal of Biological Chemistry**, v. 296, p. 100105, 2021. DOI: 10.1074/jbc.REV120.008207

LEITÃO, V. R. et al. Clinical efficacy versus ARIA in anti-amyloid monoclonal antibodies for early Alzheimer's disease: a narrative review of phase 3 trials. **BJHS**, v. 8, n. 1, p. 819-833, 2026. DOI: 10.36557/2674-8169.2026v8n1p819-833.

LIU, X. et al. Secretases related to amyloid precursor protein processing. **Membranes**, v. 11, n. 12, p. 983, 2021. DOI: 10.3390/membranes11120983.

MALLBRIS, L. et al. Molecular insights into fully human and humanized monoclonal antibodies: what are the differences and should dermatologists care? **Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology**, v. 9, n. 7, p. 32-40, 2016.

MASON, H. D.; MCGAVERN, D. B. How the immune system shapes neurodegenerative diseases. **Trends in Neurosciences**, v. 45, n. 10, p. 733-748, 2022. DOI: 10.1016/j.tins.2022.08.001.

MCDADE, E. et al.. Lecanemab in patients with early Alzheimer's disease: detailed results on biomarker, cognitive, and clinical effects from the randomized and open-label extension of the phase 2 proof-of-concept study. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 14, n. 1, p. 191, 2022. DOI: 10.1186/s13195-022-01124-2.

MCNAMARA, N. B. et al. Microglia regulate myelin growth and integrity in the central nervous system. **Nature**, v. 613, p. 120-129, 2023.

MICULAS, D. C. et al. Evolution of pharmacotherapy in Alzheimer's disease: current structure and relevant directions. **Cells**, v. 12, p. 131, 2022. DOI: 10.3390/cells12010131.

MIRZAYI, P. et al. Optogenetics: implications for Alzheimer's disease research and therapy. **Molecular Brain**, v. 15, p. 20, 2022. DOI: 10.1186/s13041-022-00905-y.

MINTUN, M. A. et al. Donanemab in early Alzheimer's disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 18, p. 1691-1704, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2100708.

MO, J. J. et al. Efficacy and safety of anti-amyloid- β immunotherapy for Alzheimer's disease: a systematic review and network meta-analysis. **Annals of Clinical and Translational Neurology**, v. 4, p. 931-942, 2017. DOI: 10.1002/acn3.469.

MOYAERT, P.; et al. Effect of acetylcholinesterase inhibitors on cerebral perfusion and cognition: a systematic review. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 93, n. 4, p. 1211-1221, 2023. DOI: 10.3233/JAD-221125.

MULLARD, A. Landmark Alzheimer's drug approval confounds research community. *Nature News*, 8 Jun. 2021. DOI: 10.1038/d41586-021-01546-2.

ONYANGO, I. G. et al. **Neuroinflammation in Alzheimer's disease**. *Biomedicines*, v. 9, n. 5, p. 524, 2021. DOI: 10.3390/biomedicines9050524.

OROBETS, K. S.; KARAMYSHEV, A. L. Amyloid precursor protein and Alzheimer's disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 19, p. 14794, 2023. DOI: 10.3390/ijms241914794.

OVACIK, M.; LIN, K. Tutorial on monoclonal antibody pharmacokinetics and its considerations in early development. **Clinical and Translational Science**, v. 11, n. 6, p. 540–552, 2018. DOI: 10.1111/cts.12567.

PANZA, F. et al. Amyloid- β immunotherapy for Alzheimer's disease: is it now a remote possibility? **Annals of Neurology**, v. 85, n. 3, p. 303–315, 2019. DOI: 10.1002/ana.25410.

RAJARAM, P. et al. Epidermal growth factor receptor role in human cancer. **Indian Journal of Dental Research**, v. 28, n. 6, p. 687-694, 2017. DOI: 10.4103/ijdr.IJDR_534_16.

REISS, A. B. et al. Amyloid toxicity in Alzheimer's disease. **Reviews in the Neurosciences**, v. 29, n. 6, p. 613-627, 2018. DOI: 10.1515/revneuro-2017-0063.

SCHREINER, T. G. et al. Passive anti-amyloid beta immunotherapies in Alzheimer's disease: from mechanisms to therapeutic impact. **Biomedicines**, v. 12, n. 5, p. 1096, 2024. DOI: 10.3390/biomedicines12051096.

SEVIGNY, J. *et al.* The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. **Nature**, v. 537, p. 50–56, 2016. DOI: 10.1038/nature19323.

SMITH, E. E. et al. Use of lecanemab and donanemab in the Canadian healthcare system: evidence, challenges, and areas for future research. **The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease**, v. 12, n. 3, p. 100068, 2025. DOI: 10.1016/j.tjpad.2025.100068.

TANG, H. et al. Emerging biophysical origins and pathogenic implications of amyloid oligomers. **Nature**, v. 16, p. 2937, 2025. DOI: 10.1038/s41467-025-58335-y.

TREJO-LOPEZ, J. A. et al. Neuropathology of Alzheimer's disease. **Neurotherapeutics**, v. 19, n. 1, p. 173–185, 2022. DOI: 10.1007/s13311-021-01146-y.

USMAN, M. B. et al. Immunotherapy for Alzheimer's disease: current scenario and future perspectives. **The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease**, v. 8, n. 4, p. 534–551, 2021. DOI: 10.14283/jpad.2021.52.

VAN DYCK, C. H. et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 388, n. 1, p. 9–21, 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2212948.

VUKMIR, R. B. Amyloid-related imaging abnormalities (ARIA): diagnosis, management, and care in the setting of amyloid-modifying therapy. **Annals of Clinical and Translational Neurology**, v. 11, n. 7, p. 1669–1680, 2024. DOI: 10.1002/acn3.52042.

WAITE, L. M. New and emerging drug therapies for Alzheimer disease. **Australian Prescriber**, v. 47, p. 75-79, 2024. DOI: 10.18773/austprescr.2024.021

YANG, H. M. Recent advances in antibody therapy for Alzheimer's disease: focus on bispecific antibodies. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 13, p. 6271, 2025. DOI: 10.3390/ijms26136271.

YOON, C. et al. Lecanemab: a second in class therapy for the management of early Alzheimer's disease. **Innovations in Pharmacy**, v. 15, n. 1, p. 1–8, 2024. DOI: 10.24926/iip.v15i1.5787.

CAPÍTULO 8

ESTIMULAÇÃO EPIDURAL NA LESÃO MEDULAR CRÔNICA: EVIDÊNCIAS ATUAIS E APLICAÇÕES CLÍNICAS

EPIDURAL STIMULATION IN CHRONIC SPINAL CORD INJURY: CURRENT EVIDENCE AND CLINICAL APPLICATIONS

DOI: <https://doi.org/10.56001/25.9786501330570.08>

Submetido em: 18/04/2026

Revisado em: 19/04/2026

Publicado em: 21/04/2026

Emerson de Carvalho

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA),

Porto Alegre – RS, Brasil

<http://lattes.cnpq.br/2611165494131624>

Jéssica da Silva Lamp (Orientadora/Coautora)

Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS),

Porto Alegre – RS, Brasil

<http://lattes.cnpq.br/2684951705249242>

Resumo

A lesão medular (LM) crônica está associada à interrupção das vias neurais descendentes, comprometendo o controle motor voluntário e funções autonômicas abaixo do nível da lesão. Este capítulo teve como objetivo revisar sistematicamente a literatura científica sobre estimulação elétrica epidural (EES), examinando a hipótese de que circuitos neurais sublesionais permanecem estruturalmente preservados, embora funcionalmente inativos, e possam ser modulados por neuromodulação espinhal para favorecer a recuperação motora. A metodologia consistiu em revisão sistematizada conduzida nas bases PubMed, Scopus, Web of Science e Embase, incluindo ensaios clínicos e estudos clássicos publicados entre 2011 e 2026, envolvendo indivíduos com LM crônica classificados entre AIS A e D. As evidências analisadas indicam que a EES aumenta a excitabilidade dos circuitos espinais, modula os Geradores de Padrão Centrais (CPGs) e pode favorecer a reativação de vias neurais latentes. Estudos recentes demonstram que, particularmente quando associada ao treinamento locomotor intensivo, a neuromodulação epidural tem sido relacionada à recuperação de funções como marcha, ortostatismo, controle de tronco e modulação autonômica em indivíduos selecionados. Conclui-se que a EES, integrada à reabilitação fisioterapêutica intensiva, representa uma estratégia promissora na neuroreabilitação da lesão medular crônica, com

potencial para ampliar perspectivas funcionais e contribuir para a redefinição dos prognósticos motores nessa população.

Palavras-chave: Estimulação Epidural. Lesão Medular. Reabilitação Neurofuncional. Controle Motor. Neuromodulação.

Abstract

Chronic spinal cord injury (SCI) is associated with disruption of descending neural pathways, impairing voluntary motor control and autonomic functions below the level of injury. This chapter aimed to systematically review the scientific literature on epidural electrical stimulation (EES), examining the hypothesis that sublesional neural circuits may remain structurally preserved, although functionally inactive, and may be modulated through spinal neuromodulation to facilitate motor recovery. The methodology consisted of a systematized review conducted in the PubMed, Scopus, Web of Science, and Embase databases, including clinical trials and seminal studies published between 2011 and 2026, involving individuals with chronic SCI classified as AIS A to D. The evidence analyzed indicates that EES increases the excitability of spinal circuits, modulates Central Pattern Generators (CPGs), and may promote the reactivation of latent neural pathways. Recent studies demonstrate that, particularly when combined with intensive locomotor training, epidural neuromodulation has been associated with the recovery of functions such as gait, independent standing, trunk control, and autonomic modulation in selected individuals. It is concluded that EES, integrated with intensive physiotherapeutic rehabilitation, represents a promising strategy in the neurorehabilitation of chronic spinal cord injury, with the potential to expand functional outcomes and contribute to redefining motor prognoses in this population.

Keywords: Epidural Stimulation. Spinal Cord Injury. Neurofunctional Rehabilitation. Motor Control. Neuromodulation.

Introdução

A lesão medular (LM) constitui uma das condições neurológicas de maior impacto funcional, caracterizada pela interrupção parcial ou total das vias ascendentes e descendentes da medula espinal. Como consequência, podem ocorrer déficits motores, sensoriais e autonômicos abaixo do nível da lesão, frequentemente com repercussões significativas sobre a funcionalidade e a independência. Historicamente, indivíduos com lesão medular crônica e clinicamente completa (American Spinal Injury Association Impairment Scale — AIS A) eram considerados incapazes de recuperar função motora voluntária, sendo as intervenções tradicionalmente direcionadas à compensação e adaptação funcional. Contudo, avanços na neurofisiologia têm demonstrado que circuitos neurais localizados caudalmente à lesão, incluindo redes interneuronais da intumescência lombo-sacral, frequentemente permanecem estruturalmente preservados, porém em estado de latência funcional, em razão da redução ou ausência de drive excitatório supraespinal. (Harkema *et al.*, 2011; Edgerton e Harkema, 2011; Guertin, 2013).

A constatação de que a medula espinal isolada possui capacidade intrínseca para processar informações sensoriais e gerar padrões motores rítmicos modificou de forma significativa os paradigmas da neuroreabilitação. Esses circuitos, frequentemente

denominados Geradores de Padrão Central (Central Pattern Generators — CPGs), podem ser modulados ou reativados por estímulos exógenos apropriados. Nesse contexto, a estimulação elétrica epidural (EES) emergiu como uma estratégia promissora de neuromodulação. A aplicação de correntes elétricas contínuas ou espacialmente direcionadas sobre a dura-máter lombo-sacral pode elevar o estado basal de excitabilidade dos circuitos espinais, aproximando motoneurônios e redes interneuronais do limiar de ativação. Essa modulação favorece que sinais proprioceptivos aferentes e comandos voluntários residuais, anteriormente insuficientes para produzir resposta motora efetiva, sejam processados e convertidos em atividade motora funcional. (Wagner *et al.*, 2018; Kathe *et al.*, 2022; Angeli *et al.*, 2018).

A justificativa para o uso da EES fundamenta-se nos princípios da neuroplasticidade atividade-dependente. Isoladamente, a estimulação epidural não produz recuperação motora, mas pode atuar como facilitadora da responsividade dos circuitos espinais. Nesse contexto, a associação entre EES, treinamento locomotor intensivo e intenção voluntária tem sido relacionada à reorganização sináptica e ao fortalecimento funcional de vias neurais remanescentes (Gill *et al.*, 2018; Capogrosso *et al.*, 2016; Minassian *et al.*, 2016). Estudos clínicos têm demonstrado que indivíduos com lesão medular crônica torácica ou cervical podem apresentar ganhos em ortostatismo, marcha, controle postural e funções autonômicas, sugerindo potencial terapêutico dessa abordagem. (Lorach *et al.*, 2023; Romeni *et al.*, 2025; Angeli *et al.*, 2025).

Diante desse cenário de avanços translacionais, torna-se relevante sistematizar as evidências disponíveis acerca dos mecanismos neurofisiológicos e dos desfechos clínicos associados à estimulação elétrica epidural. Assim, este capítulo tem como objetivo realizar uma revisão sistematizada da literatura sobre a preservação funcional dos circuitos neurais abaixo da lesão, o papel da estimulação epidural na modulação da excitabilidade espinal e seu potencial de favorecer respostas motoras mediadas por vias remanescentes. Além disso, busca-se analisar as evidências sobre a associação entre estimulação elétrica epidural e treinamento fisioterapêutico intensivo como estratégia terapêutica para a neuroreabilitação em indivíduos com lesão medular crônica.

Metodologia

A fim de contemplar o objetivo proposto, este capítulo foi estruturado como uma revisão sistematizada da literatura científica, com busca e análise de estudos relacionados à estimulação elétrica epidural em indivíduos com lesão medular crônica. A estratégia de

busca foi direcionada para identificar estudos clássicos e ensaios clínicos contemporâneos que investigaram os efeitos dessa intervenção sobre desfechos motores e autonômicos.

As buscas foram conduzidas de forma abrangente nas seguintes bases de dados eletrônicas: PubMed (MEDLINE), Scopus, Web of Science e Embase. Para garantir a sensibilidade e especificidade da recuperação, utilizou-se uma combinação de descritores indexados (MeSH e DeCS) e termos livres, interligados pelos operadores booleanos "AND" e "OR". A estratégia de busca principal incluiu os seguintes termos: ("*epidural stimulation*" OR "*spinal cord stimulation*" OR "*neuromodulation*") AND ("*spinal cord injury*" OR "*paraplegia*" OR "*tetraplegia*") AND ("*motor recovery*" OR "*voluntary movement*" OR "*locomotion*" OR "*central pattern generators*").

Os critérios de inclusão estabelecidos para a seleção dos artigos foram: (a) estudos clínicos envolvendo participantes humanos diagnosticados com lesão medular crônica (tempo de lesão superior a um ano); (b) lesões de nível cervical ou torácico, classificadas como AIS A, B, C ou D; (c) intervenção principal utilizando implante de estimulação elétrica epidural lombo-sacral; (d) avaliação de desfechos motores (recuperação de marcha, ortostatismo, controle de tronco, atividade motora voluntária abaixo do nível da lesão) ou autonômicos; e (e) publicações em idiomas inglês ou português. Foram priorizados ensaios clínicos recentes publicados no período de 2022 a 2026, bem como estudos clássicos e fundamentais da literatura (2011 a 2021) publicados em periódicos de alto impacto (e.g., *Nature*, *The Lancet*, *New England Journal of Medicine*).

Os critérios de exclusão englobaram: (a) estudos realizados exclusivamente em modelos animais sem translação para humanos; (b) revisões narrativas sem dados clínicos primários; (c) relatos de casos com lesões periféricas; e (d) estudos cujo foco principal fosse o manejo exclusivo da dor neuropática sem avaliação de desfechos motores. Adicionalmente, para a seção de comparação crítica, foram incluídos estudos que avaliaram a eficácia da estimulação transcutânea espinal em populações semelhantes. A seleção dos estudos ocorreu em duas etapas: inicialmente, realizou-se a triagem de títulos e resumos para exclusão dos estudos que não atendiam aos critérios de elegibilidade; em seguida, procedeu-se à leitura na íntegra dos estudos selecionados para extração dos dados. A análise foi de natureza qualitativa, com foco na síntese dos mecanismos neurofisiológicos relacionados à excitabilidade espinal, nos parâmetros de estimulação e implantação, e nos desfechos motores voluntários reportados após a associação entre estimulação elétrica epidural e treinamento locomotor intensivo.

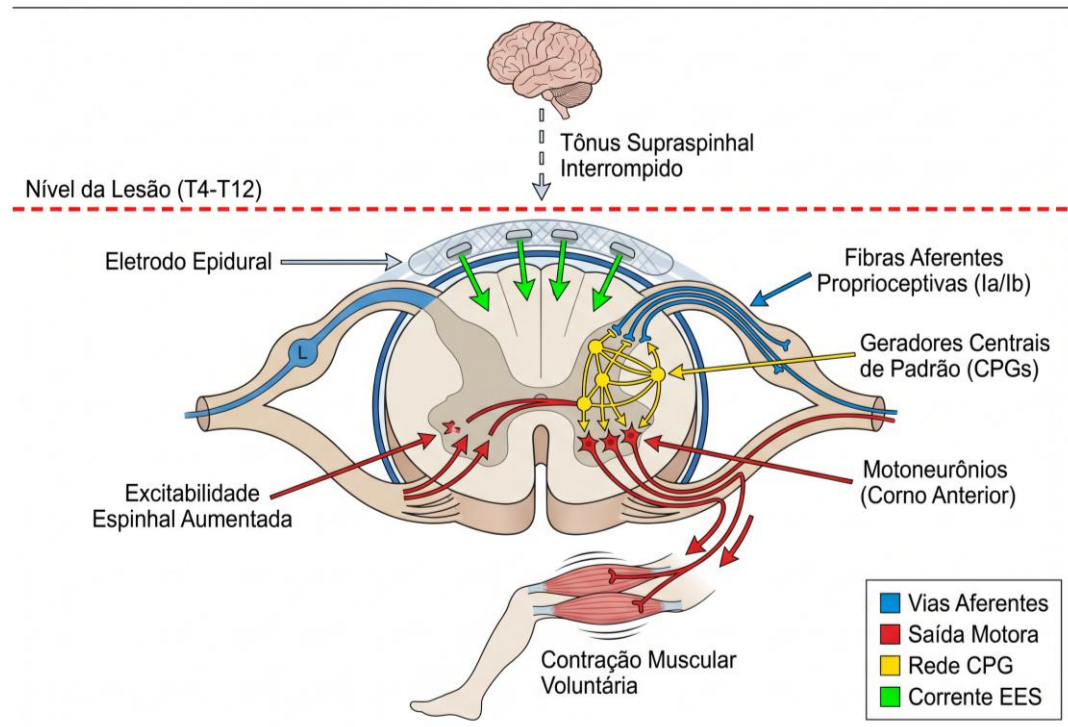
Resultados e Discussão

• Bases Neurofisiológicas da Estimulação Epidural

A compreensão dos mecanismos associados aos efeitos da EES fundamenta-se na neuroanatomia e na plasticidade funcional da medula espinhal. Após lesões medulares severas, vias descendentes, como os tratos corticoespinhal e reticuloespinhal, podem apresentar interrupção significativa, reduzindo o drive excitatório necessário à ativação dos motoneurônios lombo-sacrais. Entretanto, evidências sugerem que circuitos neurais intrínsecos abaixo do nível da lesão podem permanecer estruturalmente preservados e funcionalmente moduláveis (Edgerton e Harkema, 2011; Guertin, 2013; Minassian *et al.*, 2016). Essas redes interneuronais, incluindo os CPGs, têm sido relacionadas à organização de padrões locomotores rítmicos e podem responder à neuromodulação adequada (Barrière *et al.*, 2008; Taccola, 2018; OuYang *et al.*, 2025).

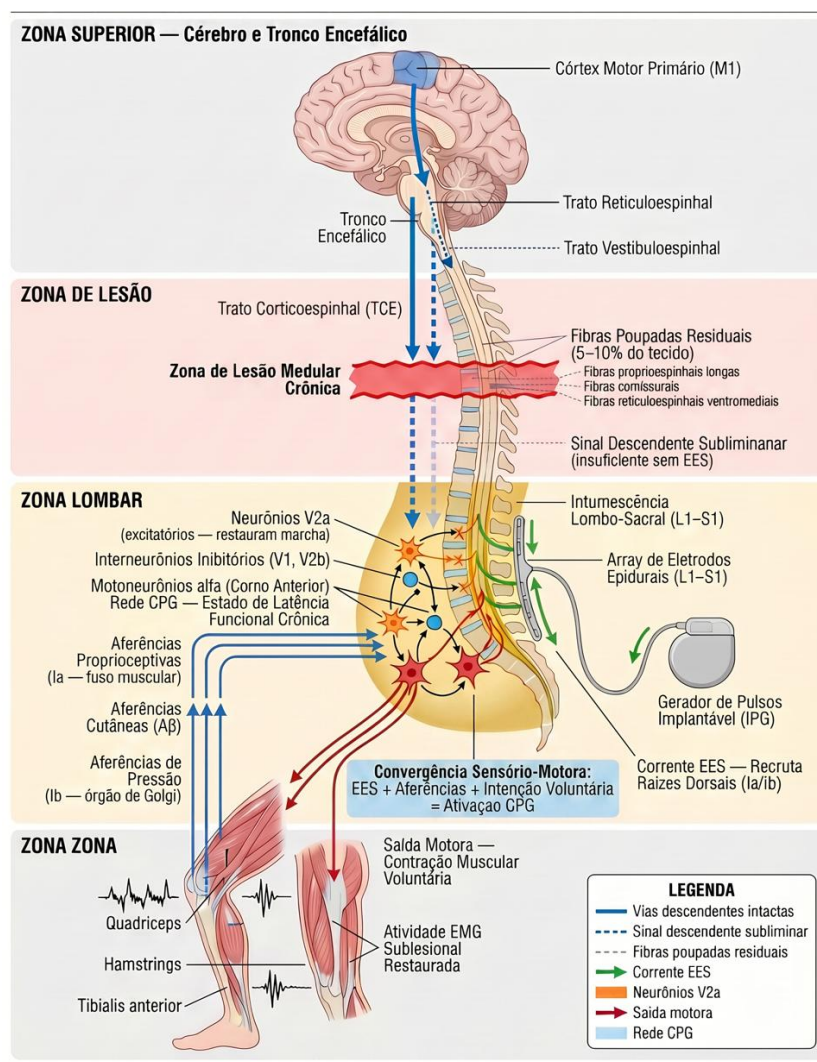
A EES tem sido proposta como estratégia para modular a hipoexcitabilidade funcional dos circuitos espinhais abaixo da lesão. Quando os eletrodos são posicionados sobre a intumescência lombo-sacral (segmentos L1 a S1), a estimulação é descrita como capaz de recrutar predominantemente fibras aferentes proprioceptivas das raízes dorsais, incluindo fibras dos grupos Ia e Ib. Esse mecanismo pode aumentar a excitabilidade espinhal e reduzir o limiar funcional de ativação de redes interneuronais e motoneurônios do corno anterior (Harkema *et al.*, 2011; Capogrosso *et al.*, 2016; Wagner *et al.*, 2018). Nesse contexto, sinais descendentes residuais, potencialmente preservados mesmo em lesões clinicamente completas (AIS A), podem contribuir para desencadear respostas motoras voluntárias (Angeli *et al.*, 2018; Kathe *et al.*, 2022; Lorach *et al.*, 2023).

Figura 1 - Mecanismo Neurofisiológico da Estimulação Elétrica Epidural (EES).



A modulação de circuitos sublesionais por meio da EES tem sido relacionada a mecanismos de neuroplasticidade dependente da atividade. A intenção voluntária do paciente, associada ao feedback sensorial gerado durante o treinamento locomotor com suporte de peso corporal, pode favorecer a convergência de sinais excitatórios na medula espinhal. Esse processo pode contribuir para o fortalecimento sináptico, descrito em modelos de plasticidade Hebbiana, e para a reorganização funcional de vias neurais remanescentes. Ao longo do processo reabilitativo, tais adaptações podem estar associadas ao refinamento do controle motor e, em alguns casos, à persistência de respostas motoras mesmo na ausência momentânea da estimulação (Gill *et al.*, 2018; Kathe *et al.*, 2022; Angeli *et al.*, 2025).

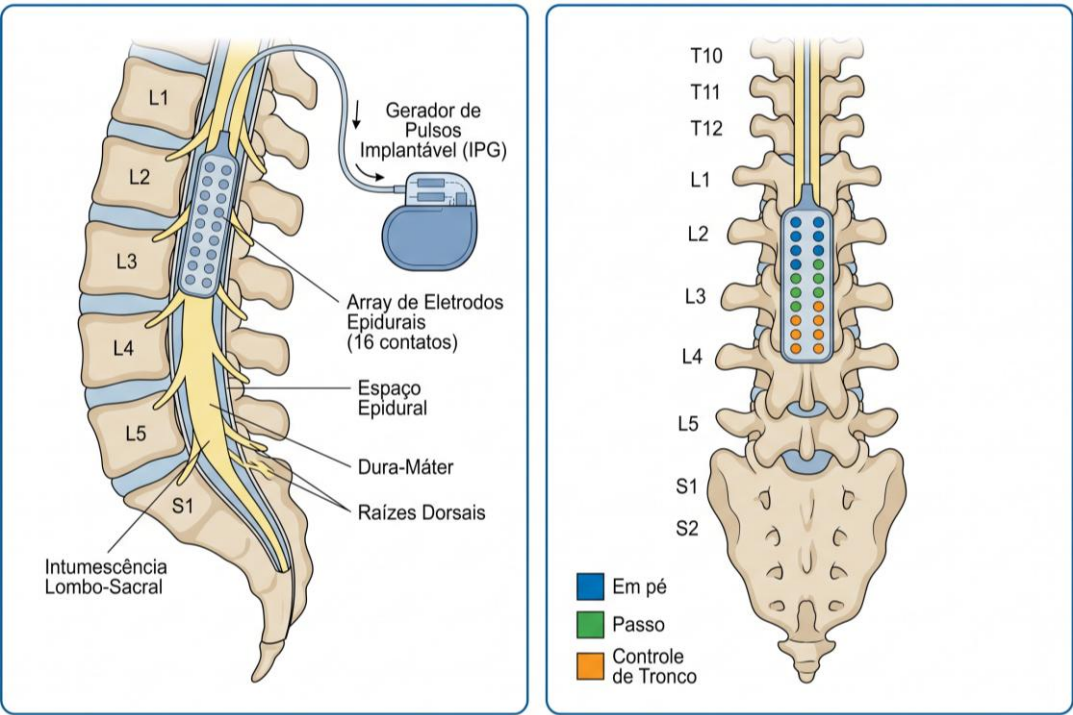
Figura 2 - Vias Neurais Remanescentes, Circuitos Sublesionais e Mecanismo de Reativação pela EES.



• Evidência Clínica em Humanos com Implante Epidural

A aplicação clínica da neuromodulação espinal avançou significativamente na última década, com contribuições relevantes de grupos pioneiros na área. Entre os estudos de referência, Harkema *et al.* (2011), desenvolvido na Universidade de Louisville, foi um dos primeiros a demonstrar que um indivíduo com paraplegia motora crônica (AIS B) apresentou ortostatismo com sustentação do próprio peso e movimentos voluntários dos membros inferiores durante a estimulação elétrica epidural. Esses achados forneceram evidências de que circuitos localizados na intumescência lombo-sacral podem permanecer funcionalmente responsivos mesmo anos após a lesão (Harkema *et al.*, 2011; Edgerton e Harkema, 2011).

Figura 3 - Posicionamento do Implante Epidural na Intumescência Lombo-Sacral.



Posicionamento do Implante Epidural na Intumescência Lombo-Sacral.

Avanços posteriores ampliaram a precisão dos protocolos de neuromodulação, incluindo estratégias de estimulação espaço-temporal direcionada. Nesse contexto, o grupo de Grégoire Courtine e colaboradores desenvolveu abordagens baseadas na aplicação de estímulos direcionados a raízes dorsais específicas, sincronizados com fases distintas da marcha. No estudo publicado por Wagner *et al.* (2018), indivíduos com paralisia crônica apresentaram recuperação de funções locomotoras sobre o solo e desempenho em tarefas como pedalar, associadas ao treinamento intensivo e à calibração da estimulação. Além disso, estudos mais recentes sugerem que esses efeitos podem estar relacionados à reorganização de circuitos espinhais específicos, incluindo a participação de neurônios excitatórios do tipo V2a (Kathe *et al.*, 2022; Wagner *et al.*, 2018; Lorach *et al.*, 2023).

Tabela 1 – Principais Ensaios Clínicos com Estimulação Elétrica Epidural (EES) em Lesão Medular

Estudo	Periódico (Ano)	N	Nível da Lesão	AIS	Tipo de EES	Desfecho Principal	Resultado Chave
Harkema <i>et al.</i>	The Lancet (2011)	1	C7-T1	B	Tônica (L1-S1)	Ortostatismo voluntário	Ortostatismo independente com peso total
Angeli <i>et al.</i>	Brain (2014)	4	C7-T1	A-B	Tônica (L1-S1)	Mov. voluntário MMII	4/4 recuperaram movimento voluntário

Gill et al.	Nature Medicine (2018)	1	T3-T4	A	Tônica (L1-S1)	Passos independentes	Passos independentes com EES ativa
Angeli et al.	NEJM (2018)	4	T4-C5	A-B	Tônica (L1-S1)	Marcha sobre o solo	2/4 marcharam independentemente
Wagner et al.	Nature (2018)	3	T3-T11	A-C	Espaço-temporal	Marcha voluntária	Marcha em 1 semana; neuroplasticidade
Kathe et al.	Nature (2022)	9	T2-T11	A-C	Espaço-temporal	Neurônios responsáveis	Neurônios V2a identificados (transcriptômica)
Lorach et al.	Nature (2023)	1	C5-C6	C	Interface cérebro-espinha	Marcha natural comunitária	Marcha em ambientes comunsais
Romeni et al.	Sci. Transl. Med. (2025)	6	T2-T12	A-B	Alta frequência	Espasticidade e marcha	Redução espasticidade + melhora marcha
Angeli et al.	J. Neuroeng. Rehab. (2025)	8	C3-C6	A-B	Tônica (cervical)	Ortostatismo cervical	Melhora significativa no ortostatismo

Simultaneamente, estudos conduzidos por Angeli *et al.* (2018) relataram recuperação de funções locomotoras em indivíduos com lesão medular classificada como AIS A, após treinamento locomotor intensivo associado à estimulação elétrica epidural. Além dos desfechos relacionados à marcha e ao ortostatismo, estudos clínicos mais recentes têm ampliado o interesse sobre potenciais efeitos da EES em outros domínios funcionais, incluindo controle de tronco, regulação cardiovascular, função vesical e intestinal, bem como possíveis ganhos funcionais em membros superiores em indivíduos com lesão cervical (Gill *et al.*, 2018; Angeli *et al.*, 2025; Porceban *et al.*, 2025; Romeni *et al.*, 2025).

Tabela 2 – Resultados Motores Voluntários Obtidos com EES em Pacientes com Lesão Medular Crônica

Estudo (Ano)	Ortostatismo Independente	Marcha sobre o Solo	Controle de Tronco	Mov. Voluntário MMII	Função Autônoma	Persistência sem EES	Tempo de Treinamento
Harke et al. (2011)	Sim (4,25 min)	Não	Sim (Parcial)	Sim (EES ativa)	Sim (PA)	Parcial	26 meses pré-implante
Angeli et al. (2014)	Sim (4/4)	Não	Sim	Sim (4/4)	Não	Parcial (2/4)	80 sessões
Gill et al. (2018)	Sim	Sim (Passos)	Sim	Sim	Não	Não relatado	Não relatado

Angeli et al. (2018)	Sim (4/4)	Sim (2/4)	Sim (4/4)	Sim (4/4)	Sim (PA)	Sim (2/4)	81–278 sessões
Wagner et al. (2018)	Sim (3/3)	Sim (3/3)	Sim	Sim (3/3)	Sim (PA)	Sim (3/3)	Semanas–meses
Kathe et al. (2022)	Sim	Sim (9/9)	Sim	Sim	Sim	Sim (parcial)	Meses de reabilitação
Lorach et al. (2023)	Sim	Sim (Comunitária)	Sim	Sim (MMSS)	Sim	Sim	> 1 ano
Romeni et al. (2025)	Sim	Sim (Melhorada)	Sim	Sim	Sim	Sim (Parcial)	12 semanas

Legenda: Sim = desfecho positivo relatado; Não = não avaliado; PA = pressão arterial; MMII = membros inferiores; MMSS = membros superiores.

Tabela 3 – Posicionamento dos Eletrodos Epidurais por Estudo e Função Motora Alvo

Estudo (Ano)	Nível da Lesão	Segmentos Alvo (EES)	Tipo de Eletrodo	Parâmetros (Hz / mA / μ s)	Função Alvo	Posição	Dispositivo Utilizado
Harkema et al. (2011)	C7-T1	L1-S1	Array 16 contatos (paddle)	25–50 Hz / 4–9 V / 210 μ s	Ortostatismo e marcha assistida	Posterior (dorsal)	Medtronic RestoreAdvanced
Angeli et al. (2014)	C7-T1	L1-S1	Array 16 contatos (paddle)	25–40 Hz / 3–8 V / 210 μ s	Movimento voluntário MMII	Posterior (dorsal)	Medtronic RestoreAdvanced
Gill et al. (2018)	T3-T4	L1-S1	Array 16 contatos (paddle)	25 Hz / 5–8 V / 210 μ s	Passos independentes	Posterior (dorsal)	Medtronic RestoreAdvanced
Angeli et al. (2018)	T4-C5	L1-S1	Array 16 contatos (paddle)	25–40 Hz / 2–8 V / 210 μ s	Marcha sobre o solo	Posterior (dorsal)	Medtronic RestoreAdvanced
Wagner et al. (2018)	T3-T11	L1-S1 (seletivo)	Array 16 contatos (paddle)	Espaço-temporal 40 Hz / 1–5 mA	Marcha voluntária	Posterior (dorsal)	Customizado EPFL/ONWARD
Kathe et al. (2022)	T2-T11	L1-S1 (seletivo)	Array 16 contatos (paddle)	Espaço-temporal 40 Hz / 1–5 mA	Marcha e neuroplasticidade	Posterior (dorsal)	ONWARD ARC-IM
Lorach et al. (2023)	C5-C6	L1-S1 + Interface BCI	Array 16 + ECoG cortical	Adaptativo (tempo real)	Marcha natural em comunidade	Posterior (dorsal)	ONWARD ARC-IM + BCI
Romeni et al. (2025)	T2-T12	L1-S1	Array 16 contatos (paddle)	10 kHz (alta frequência)	Espasticidade e marcha	Posterior (dorsal)	Medtronic SureScan

Legenda: Hz = Hertz; mA = miliampères; μ s = microssegundos; V = Volts; BCI = Brain-Computer Interface; ECoG = Eletrocorticografia; MMII = membros inferiores.

- **Comparação Crítica: Estimulação Epidural versus Transcutânea**

Com o avanço das estratégias de neuromodulação, a estimulação transcutânea espinhal (tSCS) emergiu como uma alternativa não invasiva à EES. Essa técnica utiliza eletrodos de superfície posicionados sobre a região lombo-sacral e abdominal, permitindo a aplicação de correntes elétricas capazes de modular a excitabilidade dos circuitos espinhais por meio do recrutamento de aferências das raízes dorsais.

Assim como a EES, a tSCS tem demonstrado potencial para reativar redes neurais sublesionais e favorecer respostas motoras e autonômicas em indivíduos com lesão medular. Estudos recentes indicam que, quando associada à reabilitação intensiva, essa abordagem pode contribuir para redução da espasticidade, melhora do controle motor e recuperação funcional em diferentes graus (Mayr *et al.*, 2016; Guiho *et al.*, 2021; Shankar *et al.*, 2025).

Embora seus efeitos sejam, em geral, menos seletivos do que os observados com a estimulação epidural implantável, a tSCS apresenta vantagens relevantes, como menor custo, ausência de procedimento cirúrgico e maior potencial de aplicabilidade clínica. Dessa forma, essa modalidade amplia as possibilidades terapêuticas no campo da neuroreabilitação e reforça o papel da neuromodulação como estratégia promissora para recuperação funcional após lesão medular.

Contudo, uma análise comparativa evidencia diferenças importantes entre a EES e a tSCS, especialmente quanto à seletividade e ao potencial terapêutico. Por estar posicionada diretamente no espaço epidural, a EES requer menores amplitudes de corrente e permite maior especificidade na modulação dos circuitos espinhais, favorecendo a ativação mais direcionada de redes motoras relacionadas à extensão, flexão e coordenação locomotora (Wagner *et al.*, 2018; Joiner *et al.*, 2025).

Em contrapartida, a tSCS apresenta menor seletividade, em razão da dispersão da corrente pelos tecidos superficiais, o que pode limitar a precisão do recrutamento neural. Ainda assim, essa modalidade tem demonstrado benefícios clínicos relevantes, particularmente por seu caráter não invasivo, menor custo e aplicabilidade em diferentes contextos terapêuticos (Mayr *et al.*, 2016; Shankar *et al.*, 2025).

De modo geral, as evidências sugerem que a EES apresenta maior potencial para modular padrões motores complexos, especialmente em protocolos voltados à recuperação locomotora em casos de lesão medular crônica. Por outro lado, a tSCS

configura-se como estratégia complementar e promissora, podendo ampliar o acesso às abordagens de neuromodulação na prática clínica.

Tabela 4 – Comparação Crítica: Estimulação Elétrica Epidural (EES) versus Estimulação Transcutânea Espinhal (tSCS).

Critério	EES (Epidural)	tSCS (Transcutânea)	Vantagem Comparativa
Tipo de acesso	Cirúrgico (implante percutâneo ou paddle)	Não invasivo (eletrodos de superfície)	tSCS (menor risco cirúrgico)
Seletividade espacial	Alta – ativa raízes dorsais específicas	Baixa – dispersão de corrente tecidual	EES
Amplitude de corrente necessária	Baixa (1–10 mA)	Alta (50–200 mA)	EES (menor desconforto)
Recrutamento muscular	Seletivo e coordenado (agonistas/antagonistas)	Difuso (musculatura paravertebral superficial)	EES
Capacidade de restaurar marcha independente	Demonstrada em múltiplos ensaios clínicos (AIS A-C)	Limitada; melhora parcial em AIS C-D	EES
Controle de tronco e ortostatismo	Alta eficácia (múltiplos estudos, AIS A)	Eficácia moderada	EES
Regulação autonômica (PA, bexiga)	Demonstrada (Angeli et al., 2018; Gill et al., 2018)	Evidência emergente, limitada	EES
Custo e acessibilidade	Alto (cirurgia + dispositivo implantável)	Baixo (equipamento portátil, sem cirurgia)	tSCS
Aplicabilidade clínica ampla	Restrita (critérios cirúrgicos rigorosos)	Ampla (qualquer paciente com LM)	tSCS
Neuroplasticidade induzida	Alta – persistência após EES desligada	Moderada	EES
Referência principal	Wagner et al. (2018); Kathe et al. (2022)	Mayr et al. (2016); Shankar et al. (2025)	—

Legenda: EES = Estimulação Elétrica Epidural; tSCS = Estimulação Transcutânea Espinhal; PA = Pressão Arterial; LM = Lesão Medular.

Considerações Finais

A análise das evidências neurofisiológicas e clínicas apresentadas neste capítulo sustenta a hipótese de que os circuitos neurais sublesionais da medula espinhal não são necessariamente abolidos após uma lesão severa, podendo permanecer funcionalmente preservados, embora em estado de baixa excitabilidade. Nesse contexto, a EES, aplicada na intumescência lombo-sacral, tem demonstrado potencial para modular a excitabilidade espinhal e influenciar a atividade dos GCPs. Associada ao treinamento intensivo, essa abordagem pode favorecer a reativação de redes neurais remanescentes e possibilitar respostas motoras funcionais abaixo do nível da lesão.

Os objetivos propostos neste capítulo foram abordados à luz das evidências disponíveis na literatura contemporânea. Estudos clínicos demonstram que indivíduos com lesão medular crônica, anteriormente classificados com paralisia motora completa, podem apresentar recuperação de funções como ortostatismo, controle de tronco, padrões de marcha e aspectos da regulação autonômica após intervenções com estimulação elétrica epidural associada à reabilitação.

Entretanto, as evidências também indicam que a EES não atua como intervenção isolada. Seus efeitos dependem da interação com processos de neuroplasticidade, os quais são potencializados por programas de treinamento fisioterapêutico intensivo, orientado à tarefa e sustentado ao longo do tempo.

As implicações para a reabilitação neurofuncional são significativas, uma vez que a associação entre EES e treinamento locomotor intensivo tem sido progressivamente consolidada como uma abordagem promissora no manejo da lesão medular crônica. Em comparação com a estimulação transcutânea, a EES apresenta maior seletividade e capacidade de modulação dos circuitos espinhais, o que favorece a organização de padrões motores mais complexos em determinados contextos clínicos.

As perspectivas futuras incluem o desenvolvimento de interfaces cérebro-espinha (brain-spine interfaces) e sistemas de estimulação em malha fechada (closed-loop), com integração de algoritmos computacionais capazes de interpretar sinais neurais e ajustar a estimulação em tempo real. Esses avanços podem ampliar a precisão das intervenções e contribuir para novos patamares de recuperação funcional em indivíduos com lesão medular crônica.

Referências

ANGELI, C. A. et al. Activity-based recovery training with spinal cord epidural stimulation improves standing performance in cervical spinal cord injury. **Journal of Neuroengineering and Rehabilitation**, v. 22, 2025.

ANGELI, C. A. et al. Altering spinal cord excitability enables voluntary movements after chronic complete paralysis in humans. **Brain**, v. 137, n. 5, p. 1394-1409, 2014. DOI: 10.1093/brain/awu038.

ANGELI, C. A. et al. Recovery of over-ground walking after chronic motor complete spinal cord injury. **New England Journal of Medicine**, v. 379, n. 13, p. 1244-1250, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoA1803588.

BARRIÈRE, G. et al. Prominent Role of the Spinal Central Pattern Generator in the Recovery of Locomotion after Partial Spinal Cord Injuries. **Journal of Neuroscience**, v. 28, n. 15, p. 3976-3987, 2008. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5692-07.2008.

CAPOGROSSO, M. et al. A brain-spine interface alleviating gait deficits after spinal cord injury in primates. **Nature**, v. 539, p. 284-288, 2016. DOI: 10.1038/nature20118.

EDGERTON, V. R.; HARKEMA, S. J. Epidural stimulation of the spinal cord in spinal cord injury: current status and future challenges. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 11, n. 10, p. 1351-1353, 2011. DOI: 10.1586/ern.11.129.

GILL, M. L. et al. Neuromodulation of lumbosacral spinal networks enables independent stepping after complete paraplegia. **Nature Medicine**, v. 24, p. 1677-1682, 2018. DOI: 10.1038/s41591-018-0175-7.

GUERTIN, P. A. Central Pattern Generator for Locomotion: anatomical, physiological, and pathophysiological considerations. **Frontiers in Neurology**, v. 3, n. 183, 2013. DOI: 10.3389/fneur.2012.00183.

GUIHO, T. et al. Epidural and transcutaneous spinal cord stimulation facilitates motor recovery after spinal cord injury. **Current Opinion in Neurology**, v. 34, n. 4, p. 574-581, 2021. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000948.

HARKEMA, S. J. et al. Effect of epidural stimulation of the lumbosacral spinal cord on voluntary movement, standing, and assisted stepping after motor complete paraplegia: a case study. **The Lancet**, v. 377, n. 9781, p. 1938-1947, 2011. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60547-3.

JOINER, E. F. et al. Comparison of epidural and transcutaneous spinal cord stimulation for targeted motor recovery. **Neuromodulation: Technology at the Neural Interface**, v. 28, 2025. DOI: 10.1016/j.neurom.2025.01.003.

KATHE, C. et al. The neurons that restore walking after paralysis. **Nature**, v. 611, p. 540-547, 2022. DOI: 10.1038/s41586-022-05385-7.

LORACH, H. et al. Walking naturally after spinal cord injury using a brain-spine interface. **Nature**, v. 618, p. 126-133, 2023. DOI: 10.1038/s41586-023-06094-5.

MAYR, W. et al. Epidural and transcutaneous spinal electrical stimulation for modification of spinal motor output. **European Journal of Translational Myology**, v. 26, n. 3, p. 6133, 2016. DOI: 10.4081/ejtm.2016.6133.

MINASSIAN, K. et al. Targeting lumbar spinal neural circuitry by epidural stimulation to restore motor function after spinal cord injury. **Neurotherapeutics**, v. 13, p. 284-294, 2016. DOI: 10.1007/s13311-016-0421-y.

OUYANG, Z. Q. et al. Hotspots and Trends in Spinal Cord Stimulation Research for Spinal Cord Injury: A Bibliometric Analysis with Emphasis on Motor Recovery (2014–2024). **World Neurosurgery**, v. 194, p. 123456, 2025. DOI: 10.1016/j.wneu.2025.01.088.

PORCEBAN, M. M. et al. Time Course of Motor Improvement by Epidural Stimulation in Spinal Cord Injury. **Spinal Cord**, v. 63, p. 45-52, 2025. DOI: 10.1038/s41393-025-00987-3.

ROMENI, S. et al. High-frequency epidural electrical stimulation reduces spasticity and facilitates walking recovery in patients with spinal cord injury. **Science Translational Medicine**, v. 17, n. 789, 2025. DOI: 10.1126/scitranslmed.adp9607.

SHANKAR, R. et al. Effectiveness of Transcutaneous Spinal Cord Stimulation for Motor Recovery and Walking. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 106, n. 3, p. 412-421, 2025. DOI: 10.1016/j.apmr.2024.11.012.

TACCOLA, G. et al. Recovery of volitional control of movement after spinal cord injury: the role of spinal cord stimulation and neuroplasticity. **Journal of Neuroscience Research**, v. 96, n. 4, p. 539-553, 2018. DOI: 10.1002/jnr.24064.

WAGNER, F. B. et al. Targeted neurotechnology restores walking in humans with spinal cord injury. **Nature**, v. 563, p. 65-71, 2018. DOI: 10.1038/s41586-018-0649-2.

CAPÍTULO 9

PUBLIQUE COM A SCIENCE EM FLUXO CONTÍNUO

PUBLISH WITH SCIENCE IN CONTINUOUS FLOW

DOI: <https://doi.org/10.56001/25.9786501330570.09>

Submetido em: 04/09/2025

Revisado em: 10/09/2025

Publicado em: 21/09/2025

AUTORES

Universidade Federal do Brasil, Faculdade de Ciências, Localidade-PE

<http://lattes.cnpq.br/>

AUTORES

Universidade Estadual do Brasil, Centro de Ciências, Localidade-PB

<https://orcid.org/>

AUTORES

Instituto Federal do Brasil, Departamento de Ciências, Localidade-SE

<http://lattes.cnpq.br/>

Resumo

Texto

Palavras-chave: Words.

Abstract

Texto

Keywords: Words.

Introdução

Aqui começa sua publicação e história de sucesso.

SOBRE OS ORGANIZADORES DO LIVRO DADOS CNPQ:

Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos



Possui Graduação em Bacharelado em Ciências Biológicas pela Universidade Federal Rural de Pernambuco (2003) e Mestrado em Genética e Biologia Molecular pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte (2006). Doutor em Biotecnologia pela RENORBIO (Rede Nordeste de Biotecnologia (2013), Área de Concentração Biotecnologia em Saúde atuando principalmente com pesquisa relacionada a genética do câncer de mama. Participou como Bolsista de Desenvolvimento Tecnológico Industrial Nível 3 de relevantes projetos tais como: Projeto Genoma *Anopheles darlingi* (de 02/2008 a 02/2009); e Isolamento de genes de interesse biotecnológico para a agricultura (de 08/2009 a 12/2009). Atualmente é Professor Adjunto III da Universidade Federal de Campina Grande-UFCG, do Centro de Educação e Saúde onde é Líder do Grupo de Pesquisa BASE (Biotecnologia Aplicada à Saúde e Educação) e colaborador em ensino e pesquisa da UFRPE, UFRN e EMBRAPA-CNPQ. Tem experiência nas diversas áreas da Genética, Fisiologia Molecular, Microbiologia e Bioquímica com ênfase em Genética Molecular e de Microrganismos, Plantas e Animais, Biologia Molecular e Biotecnologia Industrial. Atua em projetos versando principalmente sobre os seguintes temas: Metagenômica, Carcinogênese, Monitoramento Ambiental e Genética Molecular, Marcadores Moleculares Genéticos, Polimorfismos Genéticos, Bioinformática, Biodegradação, Biotecnologia Industrial e Aplicada, Sequenciamento de DNA, Nutrigenômica, Farmacogenômica, Genética na Enfermagem e Educação.

Pós-Dra. Carliane Rebeca Coelho da Silva



Possui Graduação em Bacharelado em Ciências Biológicas pela Universidade Federal Rural de Pernambuco apresentando monografia na área de genética com enfoque em transgenia. Mestrado em Melhoramento Genético de Plantas pela Universidade Federal do Rural de Pernambuco com dissertação na área de melhoramento genético com enfoque em técnicas de imunodeteção. Doutora em Biotecnologia pela RENORBIO (Rede Nordeste de Biotecnologia, Área de Concentração Biotecnologia em Agropecuária) atuando principalmente com tema relacionado a transgenia de plantas. Pós-doutorado em Biotecnologia com concentração na área de Biotecnologia em Agropecuária. Atua com linhas de pesquisa focalizadas nas áreas de defesa de plantas contra estresses bióticos e abióticos, com suporte de ferramentas biotecnológicas e do melhoramento genético. Tem experiência na área de Engenharia Genética, com ênfase em isolamento de genes, expressão em plantas, melhoramento genético de plantas via transgenia, marcadores moleculares e com práticas de transformação de plantas via "ovary drip". Tem experiência na área de genética molecular, com ênfase nos estudos de transcritos, expressão diferencial e expressão gênica. Integra uma equipe com pesquisadores de diferentes instituições como Embrapa Algodão, UFRPE, UEPB e UFPB, participando de diversos projetos com enfoque no melhoramento de plantas.

Área Médica: Neurologia

“Esperamos que tenham aproveitado todos os trabalhos disponíveis na íntegra e gratuitos para seu conhecimento e consulta.

Esta obra objetivou ampliar os seus horizontes sobre a temática proposta além dos muros acadêmicos, proporcionando uma visão mais realista, ampla e multidisciplinar desta área de estudo seus impactos e descobertas.

Os livros da Science compreendem do conhecimento mais simples ao mais complexo, do mais acadêmico ao mais aplicado, procurando sempre a socialização global com conhecimento científico respaldado e de qualidade, para que a sociedade possa se beneficiar em todos os sentidos.

Agradecemos o seu interesse em chegar até o final deste livro na busca por conhecimento. Aguardem novos títulos e eventos da Editora Science sempre comprometida com a qualidade e o sucesso da sua publicação.”

PARA MAIS INFORMAÇÕES E OBRAS DA EDITORA SCIENCE ACESSE:

www.editorascience.com.br

Siga nossas redes sociais e amplie o alcance dos nossos livros:

Facebook: <http://www.facebook.com/editorascience>

Instagram: <https://www.instagram.com/editorascience>



Todos os Direitos Reservados

