a

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.

CDD-616.8
25-252216 NLM-WL-100

**Índices para catálogo sistemático:**

1. Neurologia : Medicina 616.8

Aline Graziele Benitez - Bibliotecária - CRB-1/3129

**https://doi.org/10.56001/25.9786501330570**

**Para consulta na CBL acesse: https://www.cblservicos.org.br/isbn/pesquisa/**

ISBN: 978-65-01-33057-0
9 786501 330570

LIVRO ORGANIZADO

**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**

EDITORA SCIENCE

ÁREA DO CONHECIMENTO CNPQ: CIÊNCIAS DA SAÚDE

© 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)

EDITORA SCIENCE

## 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

**CAPÍTULO 9 118**

**NUTRACÊUTICOS COMO POTENCIAIS NEUROPROTETORES NA DOENÇA DE ALZHEIMER: MECANISMOS E MODULAÇÃO DE VIAS FISIOPATOLÓGICAS 118**
NEUROPROTECTIVE EFFECTS OF NUTRACEUTICALS IN ALZHEIMER'S DISEASE: MECHANISMS AND MODULATION OF PATHOPHYSIOLOGICAL PATHWAYS 118
**DOI: https://doi.org/10.56001/25.9786501330570.09 118**
Gabriela Acunha Razzera 118
Elize Musachio 118
Maria Eduarda Chelotti 118

Ana Laura Kerkhoff Escher 118
Débora Luisa Felipetto Pulcinelli 118
Gustavo Figueiredo Prestes 119
Breno Eduardo da Rosa Ravanelli 119
Érica da Silva dos Santos 119
Cindhy Suely da Silva Medeiros 119
Fernanda Barbisan 119

**CAPÍTULO 10 133**

**DESENVOLVIMENTO E TESTES IN SILICO DE PRIMERS PARA A DOENÇA DE ALZHEIMER UTILIZANDO A BIOINFORMÁTICA 133**
DEVELOPMENT AND IN SILICO TESTING OF PRIMERS FOR ALZHEIMER'S DISEASE USING BIOINFORMATICS 133
**DOI: https://doi.org/10.56001/25.9786501330570.10 133**
José Roberto Vaz Carneiro 133
Geyse Laine Flor Santana 133
Carliane Rebeca Coelho da Silva 133
Igor Luiz Vieira de Lima Santos 133

**CAPÍTULO 11 148**

**PROSPECÇÃO SISTEMÁTICA E APLICADA DA HERANÇA GENÉTICA DA DOENÇA DE HUNTINGTON UTILIZANDO FERRAMENTAS DE BIOINFORMÁTICA 148**
SYSTEMATIC AND APPLIED PROSPECTION OF THE GENETIC INHERITANCE OF HUNTINGTON'S DISEASE USING BIOINFORMATICS TOOLS 148
**DOI: https://doi.org/10.56001/25.9786501330570.11 148**
José Roberto Vaz Carneiro 148
Geyse Laine Flor Santana 148
Carliane Rebeca Coelho da Silva 148
Igor Luiz Vieira de Lima Santos 148

**CAPÍTULO 12 167**

**SISTEMA COLINÉRGICO: DA NEUROQUÍMICA À ORGANIZAÇÃO FUNCIONAL 167**
THE CHOLINERGIC SYSTEM: FROM NEUROCHEMISTRY TO FUNCTIONAL ORGANIZATION 167
**DOI: https://doi.org/10.56001/25.9786501330570.12 167**
Natália Hentschke 167
Elize Musachio 167
Gabriela Acunha Razzera 167
Beatriz Noal de Campos 167
Ana Carolina Martini Benicio 167

Renata de Freitas Valau Greff 167
Caroline Kemmerich 168
Fernanda Barbisan 168
Sofia Laura Thom 168
Gustavo Figueiredo Prestes 168

**CAPÍTULO 13 181**

**ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA E ULTRASSOM FOCAL GUIADO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NA DOENÇA DE PARKINSON: SELEÇÃO DE PACIENTES, EFICÁCIA, SEGURANÇA E PERSPECTIVAS 181**
DEEP BRAIN STIMULATION AND MAGNETIC RESONANCE-GUIDED FOCUSED ULTRASOUND IN PARKINSON'S DISEASE: PATIENT SELECTION, EFFICACY, SAFETY AND FUTURE PERSPECTIVES 181
**DOI: https://doi.org/10.56001/25.9786501330570.13 181**
Nicolas Victor Camargo Chon 181
Chung Won Chon 181

**SOBRE OS ORGANIZADORES DO LIVRO DADOS CNPQ: 200**

# 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

## CEFALEIAS 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 primárias[1]. 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 líquor, 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:<br>1. localização bilateral<br>2. qualidade em pressão ou aperto (não pulsátil)<br>3. intensidade fraca ou moderada<br>4. não agravada por atividade física rotineira como caminhar ou subir escadas |
| D. Ambos os seguintes:<br>1. ausência de náusea ou vômitos<br>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:<br>1. localização bilateral<br>2. qualidade em pressão ou aperto (não pulsátil)<br>3. intensidade fraca ou moderada<br>4. não agravada por atividade física rotineira como caminhar ou subir escadas |
| D. Ambos os seguintes:<br>1. ausência de náusea ou vômitos<br>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:<br>1. localização bilateral<br>2. qualidade em pressão ou aperto (não pulsátil)<br>3. intensidade fraca ou moderada<br>4. não agravada por atividade física rotineira como caminhar ou subir escadas |
| D. Ambos os seguintes:<br>1. não mais do que um dos seguintes: fotofobia, fonofobia ou náusea leve<br>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 trigeminoautonômica. 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-autonômico 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-autonômico. 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:<br>1. ao menos um dos seguintes sintomas ou sinais ipsilaterais à cefaleia:<br>a. injeção conjuntival e/ou lacrimejamento<br>b. congestão nasal e/ou rinorreia<br>c. edema palpebral<br>d. sudorese frontal e facial<br>e. miose e/ou ptose<br>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 Sarmento 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 (Minneap Minn)**. 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 Cirurugica**. 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. **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: $n{=}NZ2.P.(1{-}P)Z2.P.(1{-}P){+}e2N{-}1/.$, 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 igualitariamente. 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**** ($2,2 \times 10^{-16}$) |
| | >3 salários mínimos | 0 | 106 | 106 | |
| Escolaridade Materna | 0-7 | 39 | 3 | 42 | **< 0,001**** ($5,89 \times 10^{-8}$) |
| | ≥8 | 96 | 112 | 208 | |
| Escolaridade paterna | 0-7 | 43 | 0 | 43 | **< 0,001**** ($2,91 \times 10^{-11}$) |
| | ≥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 | $p = 0,97$ |
| Algum 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 a*l. 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 Respirology and Critical Care Medicine,** v. 1, n. 3, p. 54–58, 2017. Doi: 10.4103/prcm.prcm_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 questionaire. **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.

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.

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.

MARTINS, C. A. N et al. Tradução e adaptacão 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.

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.

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: 10.10002/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.

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/children8111032.

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.

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.

SILVA, T. G. C.; POMPÉIA, 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.

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.

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

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 LINGUÍSTICO 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 morfossintático), 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 morfossintático 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

dificuldades 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).

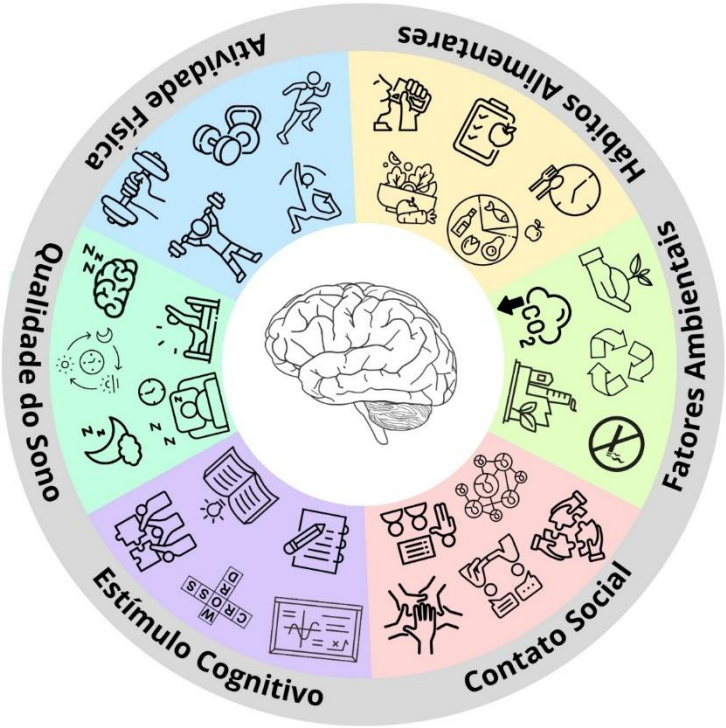
Neste capítulo, são apresentadas estratégias de prevenção da DA baseadas em evidências científicas atuais, organizadas em seis pilares fundamentais que servem como práticas contínuas para a promoção da saúde cerebral ao longo da vida. Ao compreender e aplicar essas estratégias, é possível reduzir o risco 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 (Aβ) 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 (Aβ) 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, consequentemente, 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 ε4, 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 ε4, 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 à processos que favorecem a hiperfosforilação da proteínaa 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 longeva.

## 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 (PM2. 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 ε4 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),

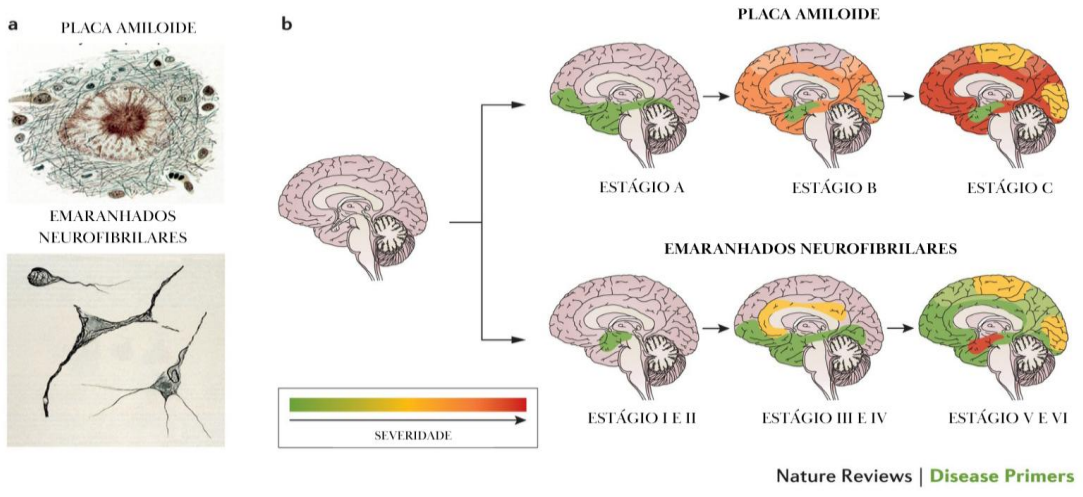
dificuldade para deglutir, imobilidade e vulnerabilidade a infecções, especialmente respiratórias e urinárias. O paciente encontra-se acamado, em estado de fragilidade física extrema, necessitando de cuidados paliativos para manejo da dor, conforto e prevenção de complicações. A morte geralmente ocorre 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-

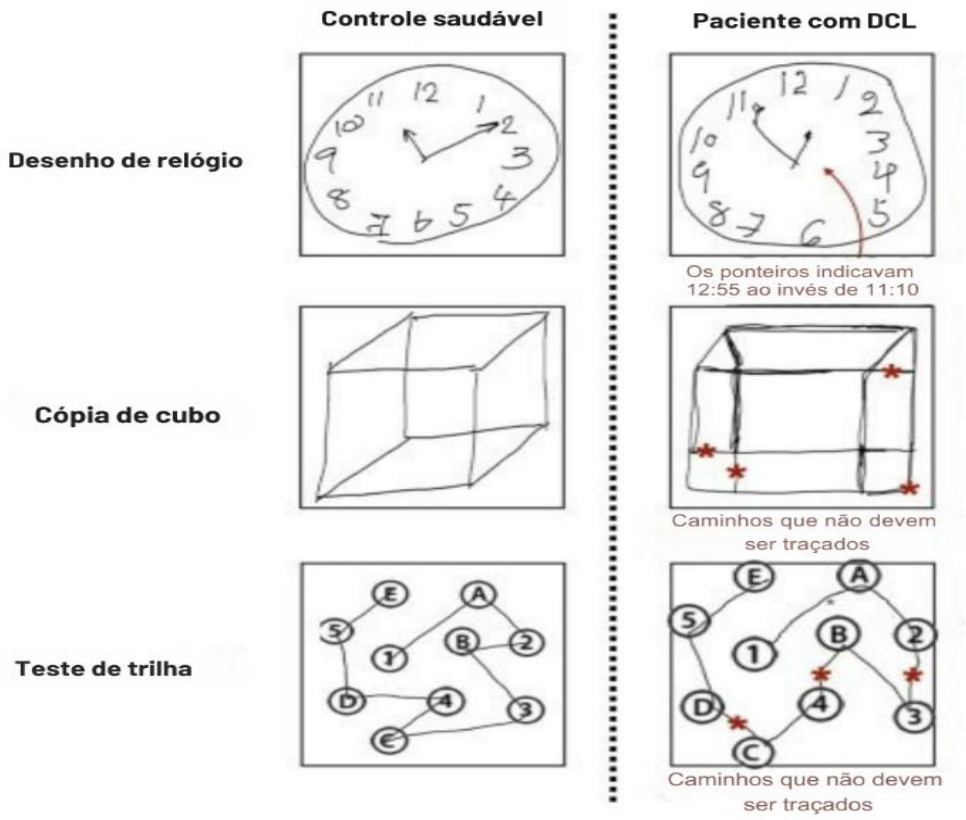
ADRDA, estabelecidos em 1984, propõem a classificação dos casos em provável, possível ou confirmado Alzheimer, considerando história clínica, avaliação neurológica e exames complementares, sendo que a confirmação definitiva ocorre apenas por meio de exame neuropatológico (MCKHANN *et al*., 1984).

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 cerebroespinhal "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 (Aβ):** permite avaliar a diminuição dos níveis de Aβ no liquor, especialmente $A\beta_{42}$ e a razão $A\beta_{42/40}$, indicando o acúmulo de placas de

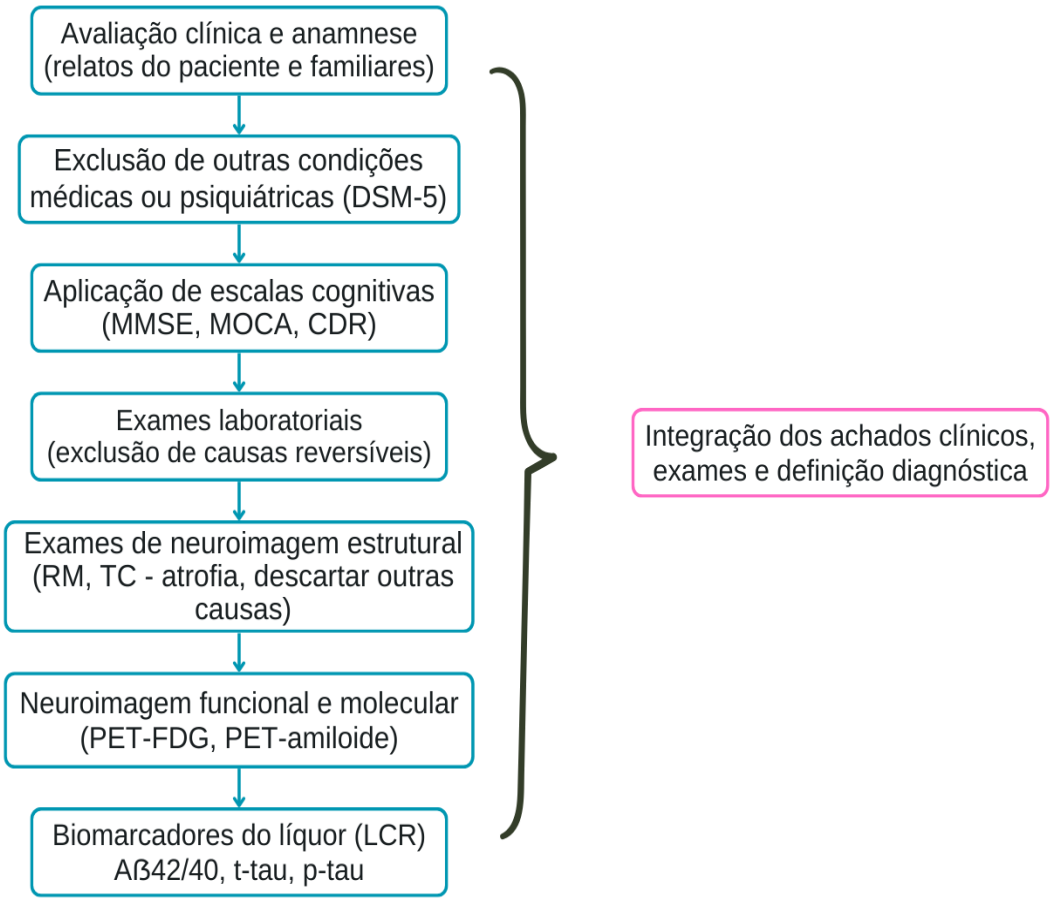
beta-amiloide no cérebro, característica central da DA. Esse biomarcador é quantificado por ensaios imunológicos específicos, como ELISA. Uma redução significativa desse peptídeo sugere que ele está se depositando no cérebro, sendo um dos primeiros sinais biológicos detectáveis da doença, mesmo antes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

- **Tau total (t-tau):** reflete o grau de lesão neuronal e degeneração no cérebro. Níveis elevados de t-tau no líquor 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-$tau_{181}$ e p-$tau_{217}$, refletindo a formação de emaranhados neurofibrilares. Níveis aumentados de p-tau no líquor 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 ε4 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-demenciaAcesso 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. 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.

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 NEUROPATOLOGICOS 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).

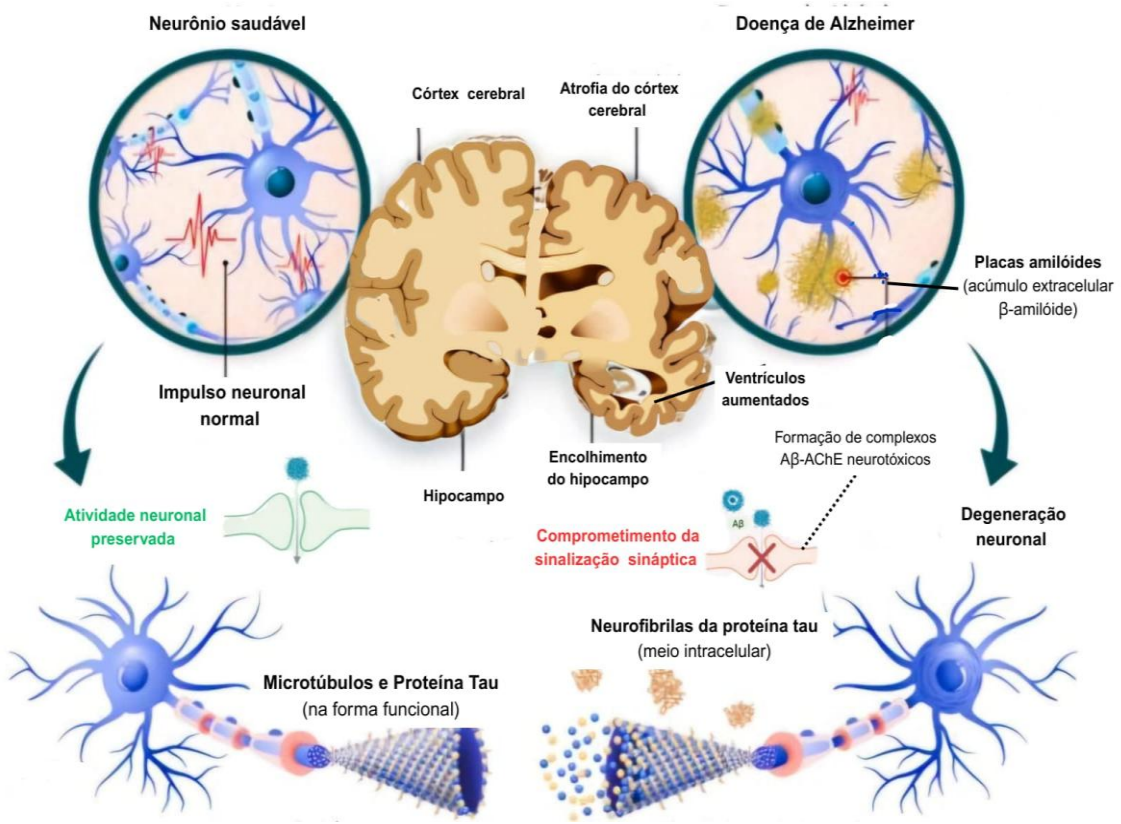
A origem da DA é investigada há décadas, mas nenhuma hipótese isolada explicou definitivamente a sua causa (Zhang, 2023). Diversos mecanismos ainda são estudados, mas a deposição de placa β-amiloide, hiperfosforilação da proteína tau e aumento da atividade da enzima acetilcolinesterase (AChE) são o foco 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 (≥ 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 ε4). |

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

| Subtipo | Neuropatolologia | 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

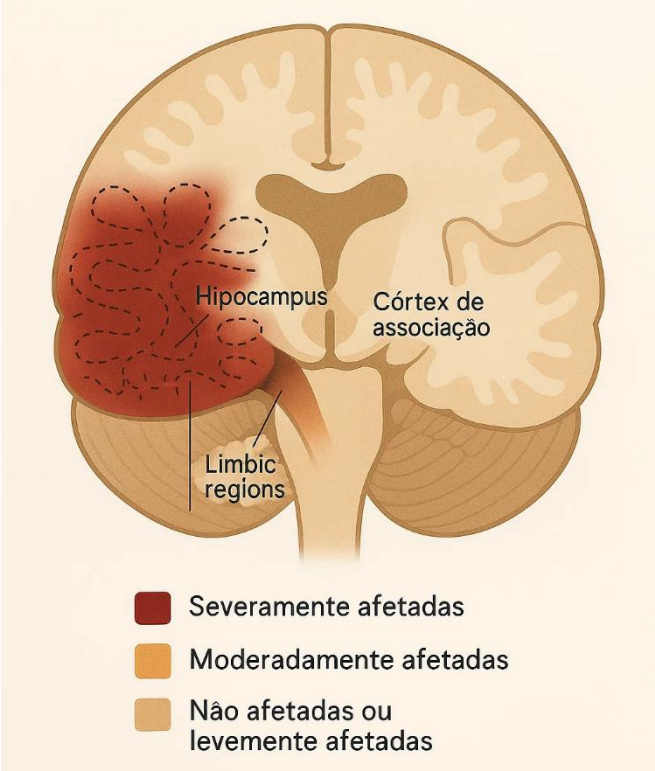
O subtipo neuropatológico típico é o Hipocampal Predominante da DA, caracterizada por um padrão de distribuição dos emaranhados neurofibrilares (proteína tau) que envolve intensamente o hipocampo, bem como regiões límbicas adjacentes, com comprometimento moderado a severo do córtex de associação (Figura 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.

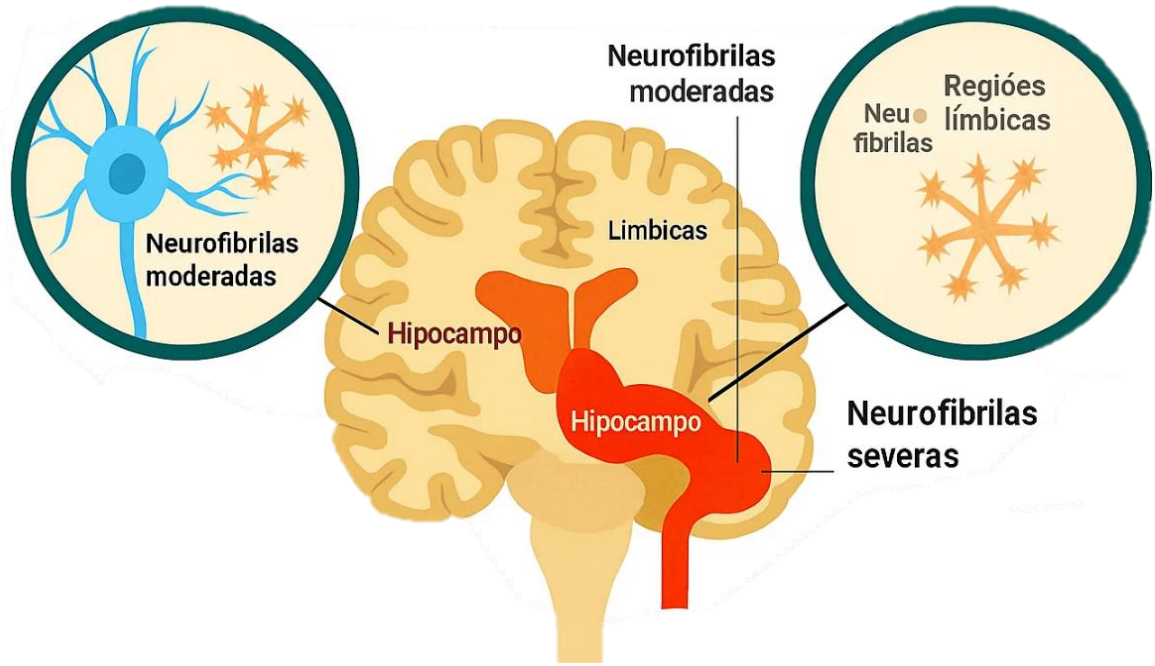
## Hipocampal Poupador

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.

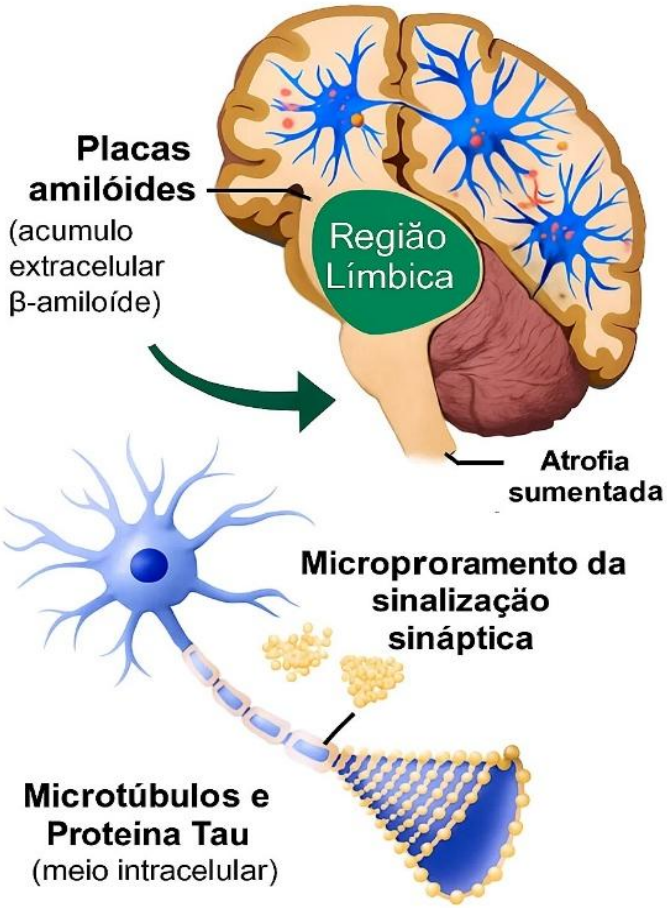
## Límbico Predominante

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.

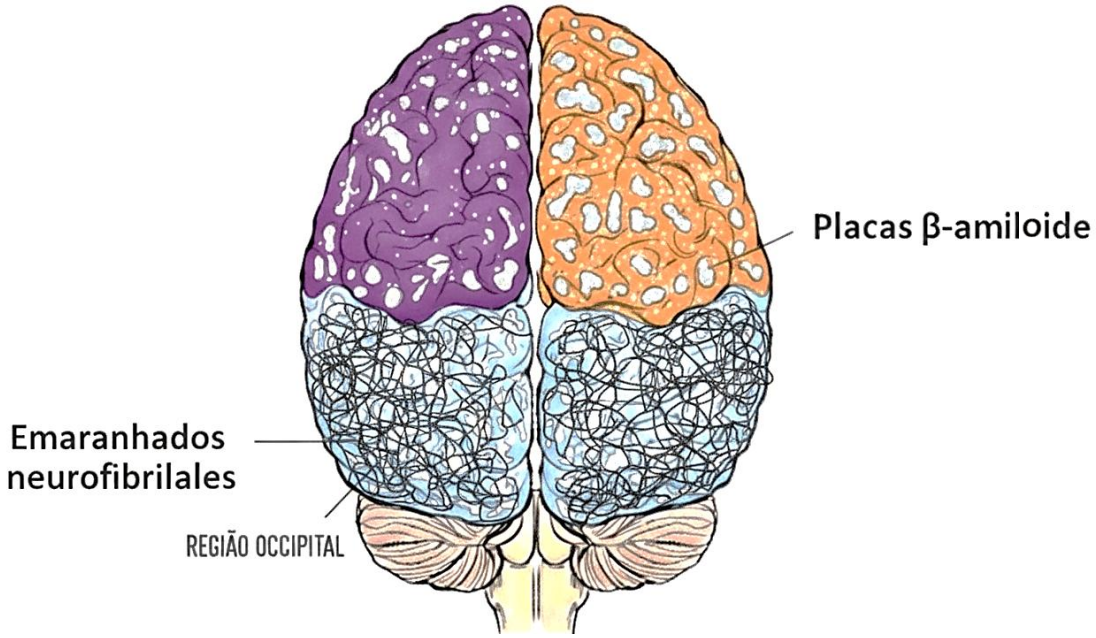
Clinicamente, os pacientes com Atrofia Cortical Posterior apresentam inicialmente déficits em funções visuo-espaçais e visuo-perceptivas, o que causa a dificuldade em ler, julgar distâncias, reconhecer objetos ou rostos familiares, perceber cores, discriminar formas ou localizar objetos no espaço. Tarefas 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 exibe atrofia cortical e/ou hipometabolismo/hipóperfusão 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 deposito 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 amnestic 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.

BÜYÜKIŞCAN, 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.

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/6972599435348755 27

**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 (Aβ), 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 antiamiloide, como lecanemabe e donanemabe (Smith *et al*., 2025), que se ligam seletivamente a formas específicas de Aβ, 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 (Aβ)

A cascata amiloide é uma das hipóteses mais aceitas para explicar a fisiopatologia da DA (Christian Behl, 2024). O peptídeo Aβ 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 Aβ40 e o Aβ42 os mais relevantes, este último apresentando maior propensão à agregação (Stancheva *et al*., 2025).

Inicialmente, os monômeros de Aβ 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 micróglias 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 Aβ 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 Aβ 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 Aβ 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, epítopos 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 Aβ, incluindo oligômeros solúveis e depósitos fibrilares presentes nas placas senis. A ligação do anticorpo ao Aβ 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).

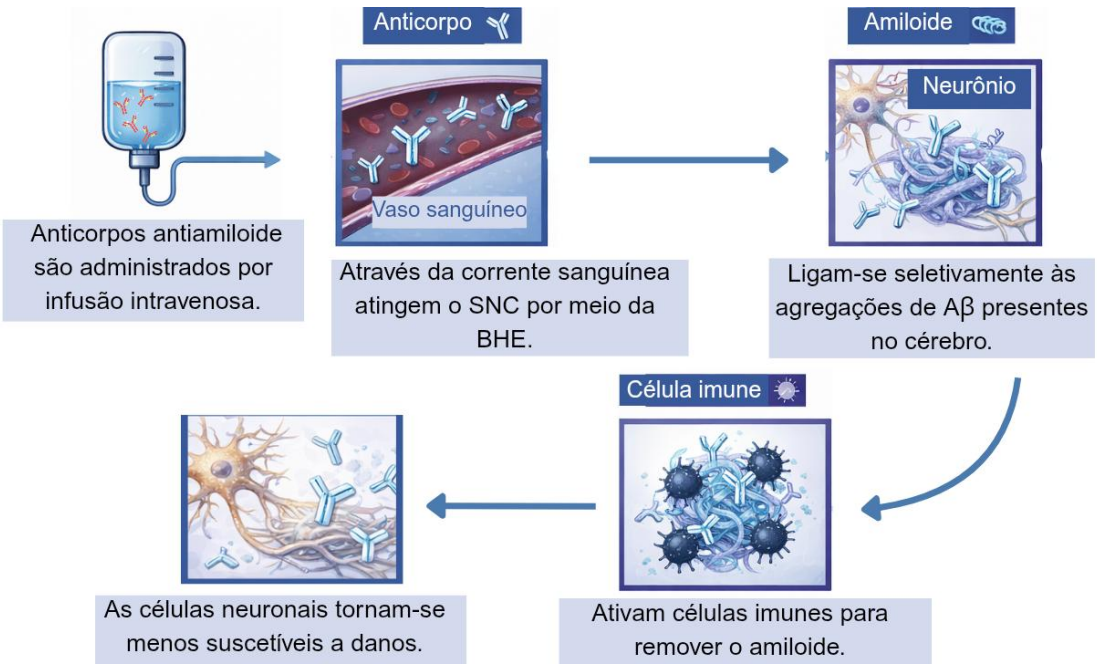
A abordagem terapêutica adotada caracteriza-se como imunoterapia passiva, pois o paciente recebe anticorpos previamente produzidos (Panza *et al*., 2019). Após sua administração, a região Fab liga-se às formas agregadas de Aβ no cérebro, enquanto a região Fc pode interagir com receptores Fcγ presentes na microglia, a principal célula imune residente do sistema nervoso central (SNC) (Sevigny *et al*., 2016). Essa interação favorece a fagocitose do complexo anticorpo-Aβ, 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 Aβ 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 Aβ 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-Aβ: evidências clínicas e aspectos farmacológicos

Entre as abordagens terapêuticas desenvolvidas para modificar o curso DA, os anticorpos monoclonais direcionados à proteína Aβ 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 Aβ 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 Aβ 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 Aβ, o anticorpo promove a opsonização das placas amiloides, facilitando seu reconhecimento por células da microglia por meio da interação da região Fc com receptores Fcγ. 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 Aβ (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 Aβ, 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 Aβ. Esse anticorpo humanizado do subtipo IgG1 foi desenvolvido para reconhecer especificamente uma forma modificada da proteína, denominada piroglutamato Aβ (pGlu3-Aβ), 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 Aβ 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 (t½)** | **Principais Evidências Clínicas** | **Evento Adverso** | **Situação Regulatória para uso clínico** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Aducanumabe | IgG1 totalmente humano | Aβ 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 Aβ | ~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 | Aβ 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 Aβ 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 Aβ 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. **BJIHS**, 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 Aβ 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. A**ustralian 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. I**nnovations 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 neurorreabilitação 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 espinhal. 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 supraespinhal. (Harkema *et al*., 2011; Edgerton e Harkema, 2011; Guertin, 2013).

A constatação de que a medula espinhal 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 espinhais. 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 espinhal 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 espinhal 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 espinhal, nos parâmetros de estimulação e implantação, e nos desfechos motores voluntários reportados após a associação entre estimulação elétrica epidural e treinamento locomotor intensivo.

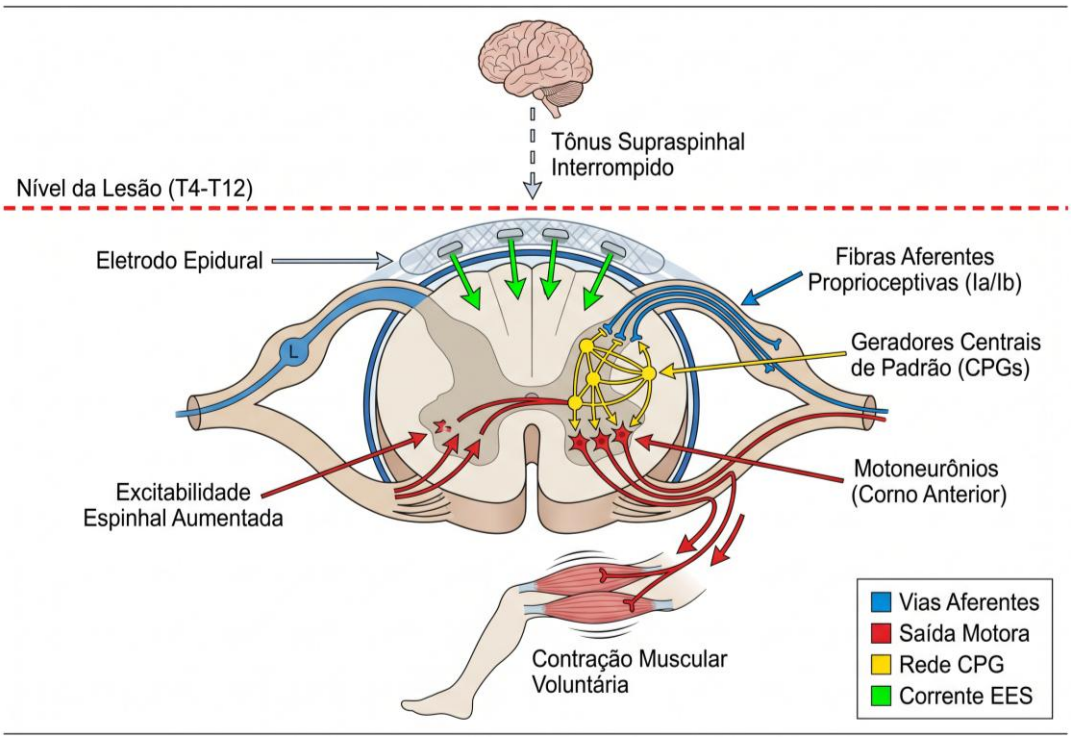
## Resultados e Discussão

- **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).

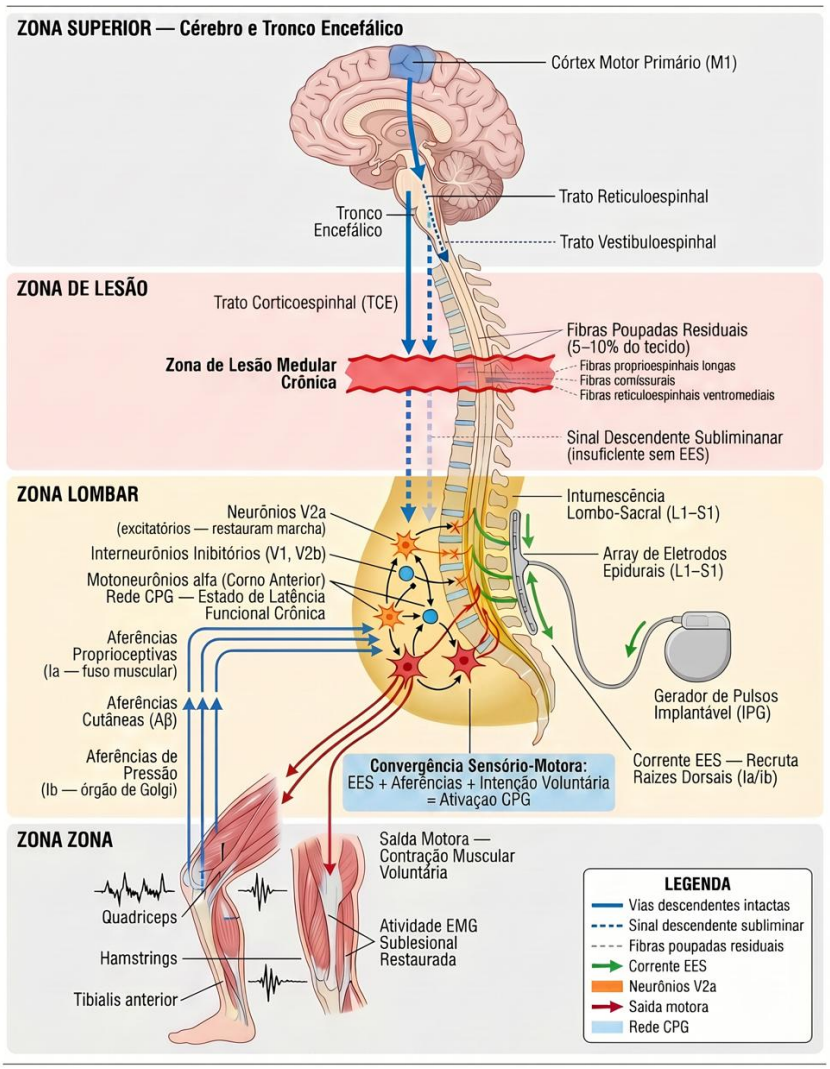
A EES tem sido proposta como estratégia para modular a hipoexcitabilidade funcional dos circuitos espinhais abaixo da lesão. Quando os eletrodos são posicionados sobre a intumescência lombo-sacral (segmentos L1 a S1), a estimulação é descrita como capaz de recrutar predominantemente fibras aferentes 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).

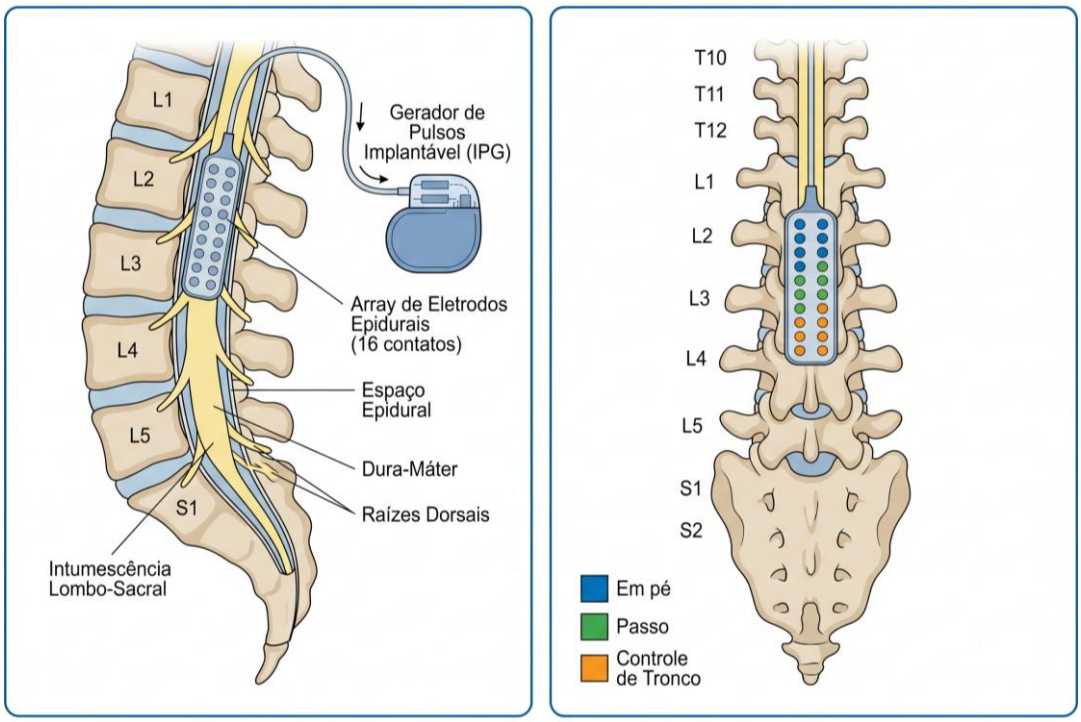
**Figura 2 -** Vias Neurais Remanescentes, Circuitos Sublesionais e Mecanismo de Reativação pela EES.




- **Evidência Clínica em Humanos com Implante Epidural**

A aplicação clínica da neuromodulação espinhal 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 mesmos 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 et al.** | The Lancet (2011) | 1 | C7-T1 | B | Tônica (L1-S1) | Ortostatismo voluntário | Ortostatismo independente com peso total |
| **Angeli et al.** | 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 comunais |
| **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 Autonômica | Persistência sem EES | Tempo de Treinamento |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Harkema 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 / µs) | Função Alvo | Posição | Dispositivo Utilizado |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Harkema et al. (2011)** | C7-T1 | L1-S1 | Array 16 contatos (paddle) | 25–50 Hz / 4–9 V / 210 µs | 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 µs | 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 µs | 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 µs | 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; µs = 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

## NUTRACÊUTICOS COMO POTENCIAIS NEUROPROTETORES NA DOENÇA DE ALZHEIMER: MECANISMOS E MODULAÇÃO DE VIAS FISIOPATOLÓGICAS

## *NEUROPROTECTIVE EFFECTS OF NUTRACEUTICALS IN ALZHEIMER'S DISEASE: MECHANISMS AND MODULATION OF PATHOPHYSIOLOGICAL PATHWAYS*

*DOI: https://doi.org/10.56001/25.9786501330570.09*

*Submetido em: 22/05/2026*
*Revisado em: 25/05/2026*
*Publicado em: 25/05/2026*

**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 Gerontologia, 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/6972599435348755 27

**Gustavo Figueiredo Prestes**

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

http://lattes.cnpq.br/5161235433538317

**Breno Eduardo da Rosa Ravanelli**

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

http://lattes.cnpq.br/2092916663651303

**Érica da Silva dos Santos**

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

http://lattes.cnpq.br/1677826631477430

**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, Departamento de Patologia, Santa Maria – RS

http://lattes.cnpq.br/1428674947616182

## Introdução

A Doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência e representa um dos principais desafios da saúde pública mundial, especialmente em decorrência do envelhecimento populacional (Araújo *et al*., 2023). Caracteriza-se por um processo neurodegenerativo progressivo que leva à perda de memória, comprometimento cognitivo e alterações comportamentais, impactando significativamente a qualidade de vida dos indivíduos afetados (Safiri *et al*., 2024). Estima-se que aproximadamente 30 milhões de pessoas em todo o mundo convivam com a DA, e projeções epidemiológicas indicam aumento expressivo dessa prevalência nas próximas décadas (Liu *et al*., 2025).

Apesar dos avanços científicos na compreensão de sua fisiopatologia, as estratégias terapêuticas ainda apresentam eficácia limitada, sendo predominantemente direcionadas ao controle sintomático ou à modulação de vias patológicas como a deposição do peptídeo β-amiloide (Aβ) (Pacheco-Herrero *et al*., 2021). Dessa forma, a

busca por abordagens complementares capazes de atuar em múltiplos mecanismos envolvidos na neurodegeneração tem se intensificado nas últimas décadas.

Nesse contexto, os nutracêuticos emergem como uma alternativa promissora. Assim, o termo nutracêutico refere-se a compostos bioativos derivados de alimentos ou fontes naturais que apresentam propriedades benéficas à saúde além de seu valor nutricional básico. Esses compostos incluem polifenóis, vitaminas, ácidos graxos poli-insaturados, carotenoides e outros metabólitos secundários de origem vegetal que possuem atividades biológicas relevantes (Pruteanu *et al*., 2023).

Dessa forma, estudos sugerem que os nutracêuticos podem exercer efeitos neuroprotetores por meio da modulação de processos celulares e moleculares associados à patogênese da DA, incluindo estresse oxidativo, neuroinflamação, disfunção mitocondrial, agregação proteica e perda de plasticidade sináptica (Reyes-Fermin *et al*., 2020).

Diferentemente dos fármacos sintéticos que atuam em alvos moleculares específicos, os nutracêuticos apresentam propriedades *multitarget*, sendo caracterizados pela capacidade de modular simultaneamente diferentes vias moleculares envolvidas na fisiopatologia da DA (Calfio *et al*., 2020). Essa característica torna o uso desses compostos relevantes no contexto das doenças neurodegenerativas, cuja fisiopatologia é complexa e multifatorial. Além disso, apresentam perfil de segurança favorável, menor toxicidade e possibilidade de administração prolongada, fatores que reforçam seu potencial como estratégias preventivas ou terapêuticas adjuvantes (Xu *et al*., 2025).

Diante desse cenário, o presente capítulo tem como objetivo apresentar os principais nutracêuticos com potencial neuroprotetor na DA, destacando seus mecanismos de ação e sua influência sobre vias fisiopatológicas na neurodegeneração. A compreensão desses processos é fundamental frente à crescente prevalência da doença e às limitações das terapias atuais, reforçando o uso de estratégias complementares para prevenção e retardo do declínio cognitivo.

## Bases fisiopatológicas da Doença de Alzheimer

A fisiopatologia da DA é complexa e envolve a interação de múltiplos processos moleculares e celulares que culminam na degeneração progressiva de neurônios e sinapses (Pinto *et al*., 2025). Entre os principais eventos neuropatológicos característicos da doença destacam-se o acúmulo extracelular de peptídeos Aβ, a formação de emaranhados neurofibrilares intracelulares compostos por proteína tau hiperfosforilada,

a disfunção mitocondrial, o aumento do estresse oxidativo e a ativação de processos inflamatórios no sistema nervoso central (SNC) (Ricciarelli; Fedele, 2017).

O peptídeo Aβ é gerado a partir da clivagem da proteína precursora amiloide (APP) por enzimas conhecidas como β-secretase e γ-secretase, sendo que, em condições fisiológicas, há um equilíbrio entre sua produção e depuração. No entanto, alterações nesse processo podem levar ao acúmulo progressivo de oligômeros solúveis e fibrilas insolúveis no cérebro, culminando na formação de placas amiloides, na qual os oligômeros são considerados as formas mais neurotóxicas por interferirem diretamente na comunicação sináptica e comprometerem processos essenciais para a memória e o aprendizado (Zhang *et al*., 2023). Durante esse processo, o Aβ sofre alterações conformacionais e passa a se organizar em estruturas ricas em folha-β, que favorecem o empilhamento molecular e a formação de agregados estáveis e insolúveis, contribuindo para sua deposição no tecido cerebral (Kreutzer *et al*., 2018).

Paralelamente ao acúmulo de Aβ, observa-se a hiperfosforilação da proteína tau, uma proteína associada à estabilização de microtúbulos no interior dos neurônios. Quando hiperfosforilada, a tau perde sua função estrutural e passa a formar agregados insolúveis denominados emaranhados neurofibrilares. Esses agregados comprometem o transporte axonal de organelas e proteínas, contribuindo para a degeneração neuronal (Sinsky *et al*., 2021).

Outro fator importante na patogênese da DA é o estresse oxidativo, caracterizado pelo desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e a capacidade antioxidante do organismo (Houldsworth, 2024). O cérebro apresenta elevada vulnerabilidade ao dano oxidativo, pois consome cerca de 20% do oxigênio corporal, além de possuir alta concentração de ácidos graxos poli-insaturados nas membranas neuronais e sistemas antioxidantes limitados (Jelinek *et al*., 2021). Dessa forma, o custo elevado de energia está associado à intensa atividade neuronal, que envolve liberação de neurotransmissores, transporte iônico através das membranas e geração de potenciais elétricos, processos que favorecem a produção de EROs. Nesse contexto, a disfunção mitocondrial desempenha uma função importante, uma vez que alterações na cadeia transportadora de elétrons contribuem para o aumento da geração de EROs e para o comprometimento da produção de energia celular (Nesci, 2026). Consequentemente, o excesso de radicais livres pode causar danos a lipídios, proteínas e ácidos nucleicos, desencadeando disfunção celular e morte neuronal (Singh *et al*., 2019).

Também se destacam as vias moleculares associadas à sobrevivência neuronal e à resistência ao estresse celular, com a ativação da proteína reguladora de informação silenciosa 1 (SIRT1) (Qian *et al*., 2017). Assim, está associada ao crescimento e diferenciação dos neurônios e previne a morte apoptótica dessas células por meio da desacetilação da proteína p53, reduzindo a sinalização pró-apoptótica e, consequentemente, na prevenção da morte celular programada. Dessa forma, a SIRT1 contribui para a manutenção da homeostase neuronal e para a atenuação de danos induzidos por estresse oxidativo (Sing *et al*., 2017)

De maneira complementar, a neuroinflamação também atua na progressão da DA (Santos *et al*., 2026). A deposição de peptídeos Aβ no tecido cerebral promove a ativação de células da micróglia e astrócitos, desencadeando a liberação de mediadores inflamatórios, como citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas (Kamila *et al*., 2025). Inicialmente, essa resposta exerce função protetora, contribuindo para a remoção de detritos celulares e proteínas mal dobradas. No entanto, a ativação dessas células leva à amplificação da resposta inflamatória, com aumento sustentado de mediadores como TNF-α, IL-1β e IL-6, o que favorece a disfunção sináptica, o estresse oxidativo e o dano neuronal progressivo (Hickman *et al*., 2018).

Esses múltiplos processos patológicos interagem entre si e promovem um ambiente neurotóxico que culmina na perda progressiva de neurônios, em regiões associadas à memória e cognição, como o hipocampo e o córtex cerebral (Zhao *et al*., 2020).

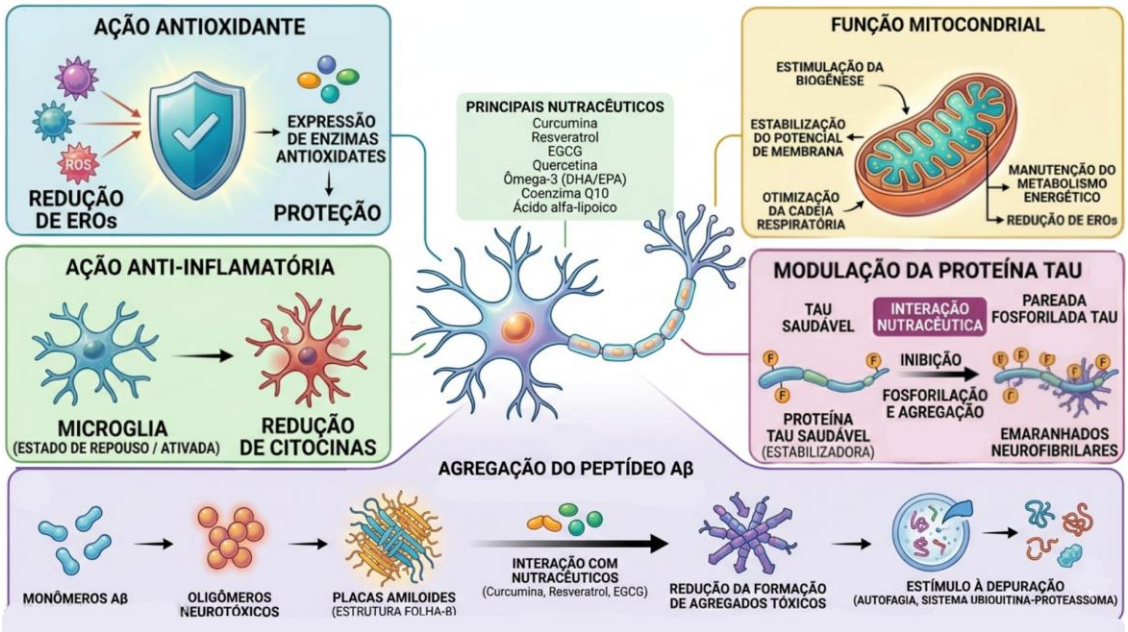
## Mecanismos neuroprotetores dos nutracêuticos

Os nutracêuticos apresentam propriedades biológicas capazes de modular múltiplos processos moleculares associados à neurodegeneração (Guzman-Martinez *et al*., 2021). Esses compostos atuam em diferentes vias celulares relacionadas à homeostase neuronal, incluindo mecanismos antioxidantes, anti-inflamatórios, moduladores da agregação proteica e reguladores da função mitocondrial (Chan *et al*., 2020; Pavlov *et al*., 2025).

Entre as principais classes investigadas destacam-se os polifenóis, os ácidos graxos poli-insaturados da série ômega-3, as vitaminas com ação antioxidante, os carotenoides e catequinas (Figura 1) (Arshard *et al*., 2025). Esses compostos apresentam também a capacidade de modular vias de sinalização celular, como Nrf2, SIRT1 e

PI3K/Akt, contribuindo para a manutenção da homeostase neuronal e para a atenuação da progressão dos processos neurodegenerativos (Arias-Sánchez *et al*., 2023)

**Figura 1:** Principais alvos terapêuticos dos nutracêuticos na preservação da integridade neuronal.




**Fonte:** Elaborado pela autora (2026).

Um dos mecanismos mais descritos refere-se à capacidade antioxidante desses compostos, que atuam na neutralização de EROs e na redução do dano oxidativo celular (Pandareesh *et al*., 2018; Chandimali *et al*., 2025). Além disso, os nutracêuticos são capazes de ativar sistemas antioxidantes endógenos por meio da regulação da via de sinalização Nrf2/ARE, que regula a expressão de genes antioxidantes responsáveis pela produção de enzimas como superóxido dismutase, catalase e glutationa peroxidase (Suraweera *et al*., 2020; Shahcheraghi *et al*., 2021).

Diante desses mecanismos, diferentes compostos pertencentes às classes mencionadas têm sido investigados quanto ao seu potencial neuroprotetor na DA.

A curcumina, um polifenol derivado de *Curcuma longa*, apresenta propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, além de interferir na agregação do peptídeo Aβ, podendo inibir na formação de fibrilas amiloides e favorecer a desagregação dessas estruturas, reduzindo sua toxicidade neuronal (Dai *et al*., 2018). Adicionalmente, pode estimular a depuração de proteínas mal dobradas por meio da ativação de vias como autofagia e sistema ubiquitina-proteassoma, bem como modular quinases como GSK-3β

e CDK5, contribuindo para a redução de alterações estruturais associadas à proteína tau (Ahmed, 2025; Basurto-Islas *et al*., 2025).

O resveratrol, pertencente à classe dos estilbenos, é encontrado em uvas, vinho tinto e algumas espécies de vegetais. Apresenta efeitos neuroprotetores por meio da modulação de múltiplas vias celulares associadas à sobrevivência neuronal e à homeostase metabólica, além de ativar vias relacionadas à longevidade celular, como SIRT1. Além disso, também pode modular processos inflamatórios por meio da inibição da via NF-κB e promover proteção mitocondrial ao estimular a biogênese via ativação do coativador transcricional-1α gama ativado por proliferadores de peroxissomas (PGC-1α), sendo importante para prolongar a vida e proteger contra doenças metabólicas durante o envelhecimento (Piccinin *et al*., 2021) .

A epigalocatequina galato (EGCG), principal catequina do chá verde, apresenta elevada capacidade antioxidante e atua na modulação da agregação proteica do Aβ ao interagir diretamente com estruturas β-folha presentes nas fibrilas amiloides, promovendo a formação de agregados menos tóxicos e reduzindo a formação de oligômeros neurotóxicos (Radeva-Ilieva *et al*., 2025). Além disso, pode modular vias de sinalização relacionadas à sobrevivência neuronal, incluindo as vias PI3K/Akt e MAPK, que participam da regulação da proliferação celular, apoptose e plasticidade sináptica. Esse composto também apresenta atividade antioxidante significativa, contribuindo para a neutralização de radicais livres e a redução de danos oxidativos em neurônios (Amin *et al*., 2025).

Os ácidos graxos poli-insaturados da série ômega-3, como o ácido docosahexaenoico (DHA), desempenham papel fundamental na estrutura e na função das membranas neuronais. O DHA é altamente concentrado no cérebro e contribui para a manutenção da fluidez da membrana celular, um fator essencial para a transmissão sináptica e para a sinalização neuronal (Petermann *et al*., 2022). Estudos indicam que o DHA pode modular a produção de mediadores inflamatórios, como prostaglandinas (PGE2), leucotrienos (LTB4), fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), interleucinas pró-inflamatórias (IL-1β e IL-6) e óxido nítrico (NO) (So *et al*., 2021). Além disso, o DHA pode influenciar a expressão de genes relacionados à sobrevivência neuronal e à plasticidade sináptica, incluindo BDNF (Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro), CREB (Proteína de Ligação ao Elemento de Resposta ao AMP Cíclico), Bcl-2 (proteína antiapoptótica), e de modular negativamente genes pró-inflamatórios regulados por NF-κB e enzimas como COX-2 e iNOS (Zgórzyńska *et al*., 2021). Dessa forma, contribui

para a manutenção da integridade das redes neurais. Evidências experimentais também sugerem que esse ácido graxo pode reduzir a produção de Aβ ao modular a atividade das enzimas responsáveis pela clivagem da proteína precursora amiloide, como a β-secretase (BACE1) e a γ-secretase (Avallone *et al*., 2019).

A quercetina, um flavonoide amplamente distribuído em frutas e vegetais, exerce efeito neuroprotetor por meio da neutralização de EROs e da modulação de processos inflamatórios (Subedi *et al*., 2020) . Além disso, pode interferir na agregação do Aβ e na regulação de vias de sinalização associadas à proteína tau, incluindo a inibição de quinases como GSK-3β, contribuindo para a manutenção da integridade neuronal (Chakraborty *et al*., 2021; Ahmed, 2025).

A coenzima Q10, um cofator essencial da cadeia respiratória, desempenha papel fundamental na produção de energia celular e na redução do estresse oxidativo. Sua atuação está associada à melhora da eficiência da cadeia transportadora de elétrons, estabilização do potencial de membrana e redução da geração de EROs, contribuindo para a preservação da viabilidade neuronal (Cui *et al*., 2022).

O ácido alfa-lipoico, um antioxidante endógeno, atua tanto na neutralização de espécies reativas quanto na regeneração de outros antioxidantes. Além disso, apresenta efeitos na modulação da função mitocondrial e na ativação de vias relacionadas ao metabolismo energético, contribuindo para a manutenção da homeostase celular e para a prevenção de processos apoptóticos (Chiu *et al*., 2020; Davi *et al*., 2025).

As vitaminas com ação antioxidante, especialmente a vitamina E e a vitamina C, têm sido amplamente investigadas no contexto da DA. Esses compostos atuam na neutralização de EROs, protegendo lipídios de membrana contra peroxidação e contribuindo para a manutenção da integridade neuronal. Nesse contexto, a vitamina E, na forma de α-tocoferol, é um antioxidante lipossolúvel que protege lipídios de membrana contra processos de peroxidação lipídica. Entretanto, a vitamina C atua como antioxidante hidrossolúvel capaz de regenerar a forma reduzida da vitamina E, estabelecendo um sistema antioxidante complementar (Jomova *et al*., 2024). Esse mecanismo é relevante no cérebro, onde as membranas neuronais apresentam elevada concentração de ácidos graxos poli-insaturados suscetíveis ao ataque de radicais livres. Ao neutralizar radicais peroxil, a vitamina E contribui para preservar a integridade estrutural das membranas neuronais e reduzir danos oxidativos associados à neurodegeneração.

As antocianinas, flavonoides responsáveis pelas cores vermelha e roxa em frutas e vegetais, apresentam elevada capacidade antioxidante e potencial neuroprotetor. Esses

compostos atuam na redução do estresse oxidativo, na modulação de vias inflamatórias e na melhora da comunicação sináptica, podendo ainda favorecer processos de neurogênese e plasticidade neuronal (Ayvaz *et al*., 2022).

Os carotenoides, como luteína e zeaxantina, também exercem efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios (Walk *et al*., 2017). Esses compostos podem atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) e se acumular em regiões cerebrais associadas à cognição, onde exercem efeitos protetores contra o estresse oxidativo e a inflamação neuronal. Estudos também indicam que flavonoides presentes em frutas vermelhas, como antocianinas, podem melhorar a plasticidade sináptica e estimular processos de neurogênese no hipocampo, região crítica para a formação da memória (Davinelli *et al*., 2021).

A integração desses mecanismos evidencia o caráter multifatorial da atuação dos nutracêuticos na DA. Nesse contexto, a Tabela 1 apresenta os principais compostos investigados, destacando suas classes químicas, alvos moleculares e mecanismos neuroprotetores associados.

**Tabela 1:** Nutracêuticos e mecanismos neuroprotetores associados à DA.

| Nutracêuticos | Classe química | Principais alvos moleculares | Mecanismos neuroprotetores |
|---|---|---|---|
| Curcumina | Polifenol | Nrf2, NF-κB, agregação de Aβ | Atividade antioxidante, anti-inflamatória e anti-amiloidogênica |
| Resveratrol | Estilbeno | SIRT1, PGC-1α, autofagia | Proteção mitocondrial e remoção de proteínas agregadas |
| EGCG | Catequina | PI3K/Akt, MAPK | Redução da agregação amiloide e proteção antioxidante |
| DHA | Ácido graxo ômega-3 | Vias inflamatórias e enzimas da APP | Melhora da plasticidade sináptica e modulação inflamatória |
| Coenzima Q10 | Quinona | Cadeia respiratória mitocondrial | Redução de EROs e melhora da função mitocondrial |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Ácido alfa-lipoico | Antioxidante endógeno | Nrf2, metabolismo energético | Regeneração e proteção mitocondrial |
| Quercetina | Flavonoides | GSK-3β, NF-κB | Redução do estresse oxidativo e modulação da proteína tau |
| Vitamina E | Antioxidante lipossolúvel | Peroxidação lipídica | Proteção das membranas neuronais |
| Antocianinas | Flavonoides | BDNF e plasticidade sináptica | Melhora da função cognitiva e neurogênese |
| Carotenoides | Pigmentos antioxidantes | Estresse oxidativo e inflamação | Proteção contra o dano oxidativo neuronal |

**Fonte:** Elaborado pela autora (2026).

## Limitações terapêuticas

Apesar do potencial neuroprotetor, a aplicação clínica dos nutracêuticos ainda apresenta limitações. Compostos como curcumina, resveratrol e quercetina possuem baixa biodisponibilidade, rápida metabolização e limitada capacidade de atravessar a BHE, reduzindo sua eficácia terapêutica. Além disso, diferenças metodológicas entre os estudos, como doses, tempo de tratamento e formas farmacêuticas utilizadas, dificultam a padronização dos resultados. A ausência de formulações padronizadas também pode influenciar a concentração e a atividade dos compostos bioativos. (Reza-Zaldívar *et al*., 2023).

## Considerações Finais

A DA representa um desafio na área da saúde, em virtude de sua elevada prevalência, natureza progressiva e impacto significativo na funcionalidade e qualidade de vida dos indivíduos afetados. A complexidade de sua fisiopatologia, caracterizada pela interação de múltiplos mecanismos, reforça a necessidade de abordagens terapêuticas que atuem de forma integrada sobre essas diferentes vias.

Nesse contexto, os nutracêuticos emergem como uma estratégia promissora, devido à sua capacidade de modular múltiplos alvos moleculares simultaneamente.

Compostos como polifenóis, ácidos graxos ômega-3, vitaminas antioxidantes e carotenoides demonstram potencial para interferir em processos da neurodegeneração, incluindo a redução do estresse oxidativo, a modulação de respostas inflamatórias, a inibição da agregação de proteínas e a preservação da função mitocondrial. Esses efeitos sugerem que os compostos podem contribuir para a neuroproteção e para o retardamento da progressão da doença.

Dessa forma, embora ainda não possam ser considerados substitutos das terapias farmacológicas estabelecidas, os nutracêuticos configuram-se como potenciais estratégias adjuvantes no contexto da neuroproteção. O aprofundamento dos estudos científicos nessa área é fundamental para consolidar o papel desses compostos na prática clínica e ampliar as possibilidades terapêuticas no enfrentamento das doenças neurodegenerativas.

## Referências

AHMED, M. Targeting aging pathways with natural compounds: a review of curcumin, epigallocatechin gallate, thymoquinone, and resveratrol. *Immunity & Ageing*, v. 22, p. 28, 2025. DOI:10.1186/s12979-025-00522-

AL AMIN, M. A. et al. Neuroprotective potential of epigallocatechin gallate in neurodegenerative diseases: insights into molecular mechanisms and clinical relevance. Brain res., v. 1860, p. 149693, 2025. DOI: 10.1016/j.brainres.2025.149693

ARAÚJO, S. R. M. et al. Doença de Alzheimer no Brasil: uma análise epidemiológica entre 2013 e 2022. Res. soc. dev., v. 12, n. 2, e29412240345, 2023. DOI: 10.33448/rsd-v12i2.40345

ARIAS-SÁNCHEZ, R. A.; TORNER, L.; NAVARRO, B. F. Polyphenols and neurodegenerative diseases: potential effects and mechanisms of neuroprotection. Molecules, v. 28, n. 14, p. 5415, 2023. DOI: 10.3390/molecules28145415

ARSHAD, Z.; SHAHID, S.; HASNAIN, A.; YASEEN, E.; RAHIMI, M. Functional foods enriched with bioactive compounds: therapeutic potential and technological innovations. *Food Science & Nutrition*, 2025. DOI: 10.1002/fsn3.71024

ANAND, S.; BHARADVAJA, N. Potential benefits of nutraceuticals for oxidative stress management. Rev. bras. farmacogn., v. 32, n. 2, p. 211-220, 2022. DOI: 10.1007/s43450-022-00246-w

AVALLONE, R.; VITALE, G.; BERTOLOTTI, M. Omega-3 fatty acids and neurodegenerative diseases: new evidence in clinical trials. *International Journal of Molecular Science*, v. 20, n. 17, p. 4256, 2019. DOI: 10.3390/ijms20174256.

BASURTO-ISLAS, G. et al. Natural products against tau hyperphosphorylation-induced aggregates: Potential therapies for Alzheimer's disease. *Archives of Pharmacal Research (Weinheim)*, v. 358, n. 1, e2400721, jan. 2025. DOI: 10.1002/ardp.202400721.

CALFIO, C. et al. The emerging role of nutraceuticals and phytochemicals in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. J. alzheimers dis., v. 77, n. 1, p. 33-51, 2020. DOI: 10.3233/JAD-200443

CIONE, E. et al. Quercetin, epigallocatechin gallate, curcumin, and resveratrol: from dietary sources to human microRNA modulation. Molecules, v. 25, n. 1, p. 63, 2019. DOI: 10.3390/molecules25010063

CUI, Z. et al. Therapeutic application of quercetin in aging-related diseases: SIRT1 as a potential mechanism. *Front. immunol.*, v. 13, p. 943321, 2022. DOI: 10.3389/fimmu.2022.943321

CHAN, D. C. Mitochondrial dynamics and its involvement in disease. *Annual Review of Pathology*, v. 15, p. 235–259, 2020. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032711.

CHANDIMALI, N. et al. Free radicals and their impact on health and antioxidant defenses: a review. Cell death discov., v. 11, n. 1, p. 19, 2025. DOI: 0.1038/s41420-024-02278-8

CHAKRABORTY, R. et al. Conformational distortion in a fibril-forming oligomer arrests alpha-synuclein fibrillation and minimizes its toxic effects. Commun. biol., v. 4, p. 518, 2021. DOI: 10.1038/s42003-021-02026-z

CHIU, H. F. et al. The role of nutraceuticals as a complementary therapy against various neurodegenerative diseases: a mini-review. *J. tradit. complement. med.*, v. 10, n. 5, p. 434-439, 2020. DOI: /10.1016/j.jtcme.2020.03.008

DAI, W. et al. Curcumin provides neuroprotection in a traumatic brain injury model through the Nrf2-ARE signaling pathway. *Brain res. bull.*, v. 140, p. 65-71, 2018. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2018.03.020

DAVÌ, F. et al. Nutraceutical strategies for targeting mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases. Foods, v. 14, n. 13, p. 2193, 2025. DOI: 10.3390/foods14132193

DAVINELLI, S. et al. Carotenoids and cognitive outcomes: a meta-analysis of randomized intervention trials. Antioxidants, v. 10, n. 2, p. 223, 2021. DOI: 10.3390/antiox10020223

DONG, W. et al. Curcumin exerts neuroprotective functions against traumatic brain injury partly through Nrf2 signaling. *Toxicol. appl. pharmacol.*, v. 346, p. 28-36, 2018. DOI: 10.1016/j.taap.2018.03.020

GOMES, B. A. Q. et al. Neuroprotective mechanisms of resveratrol in Alzheimer's disease: role of SIRT1. *Oxid. med. cell. longev.*, v. 2018, p. 8152373, 2018. DOI: 10.1155/2018/8152373

GOMES PINTO, B. et al. Aspectos anatômicos da doença de Alzheimer – uma revisão integrativa. *Journal of Medical and Biosciences Research*, v. 2, n. 1, p. 1253-1267, 2025. Disponível em: https://doi.org/10.70164/jmbr.v2i1.459

GUZMAN-MARTINEZ, L. et al. Interventional study to evaluate the clinical effects and safety of the nutraceutical compound BrainUp-10® in a cohort of patients with Alzheimer's disease: a multicenter, randomized, double-blind, and placebo-controlled trial. J. alzheimers dis., v. 81, n. 3, p. 1231-1241, 2021. DOI:10.3233/JAD-201501

HICKMAN, S. et al. Microglia in neurodegeneration. *Nature Neuroscience*, v. 21, p. 1359–1369, 2018. DOI:10.1038/s41593-018-0242-x

HOULDSWORTH, A. Role of oxidative stress in neurodegenerative disorders: a review of reactive oxygen species and prevention by antioxidants. *Brain commun.*, v. 6, n. 1, p. fcad356, 2024. DOI: 10.1093/braincomms/fcad356

HONG, X. et al. The role and pathogenesis of Tau protein in Alzheimer's disease. *Biomolecules*, v. 15, n. 6, p. 824, 2025. DOI: 10.3390/biom15060824.

ISLAM, M. R. et al. Neuroprotective potential of curcumin in neurodegenerative diseases: clinical insights into cellular and molecular signaling pathways. *J. biochem. mol. toxicol.*, v. 39, n. 8, p. e70369, 2025. DOI: 10.1002/jbt.70369

JELINEK, M. et al. Oxidative stress in the brain: basic concepts and treatment strategies in stroke. *Antioxidants*, v. 10, n. 12, p. 1886, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.3390/antiox10121886

JIA, Y.; WANG, N.; LIU, X. Resveratrol and amyloid-beta: mechanistic insights. Nutrients, v. 9, n. 10, p. 1122, 2017. DOI: 10.3390/nu9101122

JOMOVA, K. et al. Several lines of antioxidant defense against oxidative stress: antioxidant enzymes, nanomaterials with multiple enzyme-mimicking activities, and low-molecular-weight antioxidants. **Arch. toxicol**., v. 98, n. 5, p. 1323-1367, 2024. DOI: 10.1007/s00204-024-03696-4

KAMILA, P.; KAR, K.; CHOWDHURY, S. Effect of neuroinflammation on the progression of Alzheimer's disease and its significant ramifications for novel anti-inflammatory treatments. *IBRO Neuroscience Reports*, v. 18, p. 771–782, 2025.

KOYAMA, S.; et al. Possible combinatorial utilization of phytochemicals and extracellular vesicles for wound healing and regeneration. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 19, p. 10353, 2024. DOI: 10.3390/ijms251910353

KREUTZER, A. G.; NOWICK, J. S. Elucidating the structures of amyloid oligomers with macrocyclic β-hairpin peptides: insights into Alzheimer's disease and other amyloid diseases. *Accounts of Chemical Research*, v. 51, n. 3, p. 706–718, 2018. DOI: 10.1021/acs.accounts.7b00554

LIU, W. et al. Global burden of Alzheimer's disease and other dementias in adults aged 65 years and over, and health inequality related to SDI, 1990–2021: analysis of data

from GBD 2021. BMC public health, v. 25, p. 1256, 2025. DOI: 10.1186/s12889-025-22378-z

MÉNDEZ, L.; MEDINA, I. Polyphenols and fish oils for improving metabolic health: a revision of the recent evidence for their combined nutraceutical effects. *Molecules*, v. 26, n. 9, p. 2438, 2021. DOI: https://doi.org/10.3390/molecules26092438

NESCI, S. Mitochondrial dysfunction in the inflammatory process of neurodegenerative diseases. *Biomedicines*, v. 14, n. 3, p. 682, 2026. DOI: https://doi.org/10.3390/biomedicines14030682

PANDAREESH, M. et al. Nutrition and nutraceuticals in neuroinflammatory and brain metabolic stress: implications for neurodegenerative disorders. *CNS Neurological Disorders Drug Targets*, v. 17, n. 9, p. 680–688, 2018. DOI: 10.2174/1871527317666180625104753.

PAVLOV, S. et al. Advances in bioactive compounds from plants and their applications in Alzheimer's disease. *Biomolecules*, v. 16, n. 1, p. 7, 2026. DOI: 10.3390/biom16010007

PICCININ, E. et al. PGC-1s in the spotlight with Parkinson's disease. *Int. j. mol. sci.*, v. 22, n. 7, p. 3487, 2021. DOI: 10.3390/ijms22073487

PRUTEANU, L. L. et al. The biochemistry and effectiveness of antioxidants in food, fruits, and marine algae. Antioxidants, v. 12, n. 4, p. 860, 2023. DOI:10.3390/antiox12040860

RADEVA-ILIEVA, M. et al. Green tea: current knowledge and issues. Foods, v. 14, n. 5, p. 745, 2025. Disponível em: https://doi.org/10.3390/foods14050745

REYES-FERMÍN, L. M. et al. Natural antioxidants' effects on endoplasmic reticulum stress-related diseases. Food chem. toxicol., v. 138, p. 111229, 2020. DOI:10.1016/j.fct.2020.111229

RICCIARELLI, R.; FEDELE, E. The amyloid cascade hypothesis in Alzheimer's disease: it's time to change our mind. *Curr. neuropharmacol.*, v. 15, n. 6, p. 926-935, 2017. DOI: 10.2174/1570159X15666170116143743

SAFIRI, S. et al. Alzheimer's disease: a comprehensive review of epidemiology, risk factors, symptoms, diagnosis, management, caregiving, advanced treatments and associated challenges. Front. med. (Lausanne), v. 11, p. 1474043, 2024. DOI: 10.3389/fmed.2024.1474043

SANTOS, L. N. et al. Neuroinflamação na doença de Alzheimer: mecanismos patogênicos e implicações terapêuticas. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 8, n. 3, p. 930–936, 2026. DOI: 10.36557/2674-8169.2026v8n3p930-936.

SATYAM, S. M.; BAIRY, L. K. Neuronutraceuticals combating neuroinflammaging: molecular insights and translational challenges—a systematic review. *Nutrients*, v. 14, n. 15, p. 3029, 2022. DOI: 10.3390/nu14153029

SINGH, A. et al. Oxidative stress: a key modulator in neurodegenerative diseases. *Molecules*, v. 24, n. 8, p. 1583, 2019. DOI: 10.3390/molecules24081583

SINSKY, J.; PICHLEROVA, K.; HANES, J. Tau protein interaction partners and their roles in Alzheimer's disease and other tauopathies. *Int. j. mol. sci.*, v. 22, n. 17, p. 9207, 2021. DOI: 10.3390/ijms22179207

SURAWEERA, T. L. et al. Regulation of Nrf2/ARE pathway by dietary flavonoids: a friend or foe for cancer management? *Antioxidants*, v. 9, n. 10, p. 973, 2020. DOI:10.3390/antiox9100973

SHAHCHERAGHI, S. H. et al. Regulation of Nrf2 by curcumin: molecular aspects for therapeutic prospects. *Molecules*, v. 27, n. 1, p. 167, 2022. DOI: 10.3390/molecules27010167

TROFIN, D.-M. et al. Oxidative stress in brain function. *Antioxidants*, v. 14, n. 3, p. 297, 2025. DOI:10.3390/antiox14030297

WALK, A. M. et al. From neuro-pigments to neural efficiency: the relationship between retinal carotenoids and behavioral and neuroelectric indices of cognitive control in childhood. *Int. j. psychophysiol.,* v. 118, p. 1-8, 2017. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2017.05.005

XU, Y. et al. Functional foods and nutraceuticals with anti-aging effects: focus on modifying the enteral microbiome.Journal of Functional Foods, v. 128, p. 106786, 2025.DOI: 10.1016/j.jff.2025.106786

ZHAO, N. et al. Recent advances in the NEK7-licensed NLRP3 inflammasome activation: mechanisms, role in diseases and related inhibitors. *Journal of Autoimmunity*, v. 113, p. 102515, set. 2020. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102515.

ZGÓRZYŃSKA, E.. *et al.* Docosahexaenoic acid reduces IL-1β-induced pro-inflammatory response in astrocytes through inhibition of NF-κB and AP-1 transcription factor activation. *BMC neurosci.*, v. 22, p. 4, 2021. DOI: 10.1186/s12868-021-00611-w

SINGH, P.; et al. SIRT1 ameliorates oxidative stress induced neural cell death and is down-regulated in Parkinson's disease. *BMC Neuroscience*, v. 18, n. 1, p. 46, 2017. DOI: 10.1186/s12868-017-0364-1.

REZA-ZALDÍVAR, E. E. et al. Comprehensive review of nutraceuticals against cognitive decline associated with Alzheimer's disease. *ACS Omega*, v. 8, n. 39, p. 35746–35763, 2023. DOI: 10.1021/acsomega.3c04160.

# CAPÍTULO 10

## DESENVOLVIMENTO E TESTES IN SILICO DE PRIMERS PARA A DOENÇA DE ALZHEIMER UTILIZANDO A BIOINFORMÁTICA

## *DEVELOPMENT AND IN SILICO TESTING OF PRIMERS FOR ALZHEIMER'S DISEASE USING BIOINFORMATICS*

*DOI: https://doi.org/10.56001/25.9786501330570.10*

*Submetido em: 05/05/2026*
*Revisado em: 20/05/2026*
*Publicado em: 25/05/2026*

**José Roberto Vaz Carneiro**
Acadêmico em Enfermagem, Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Unidade Acadêmica de Enfermagem, Cuité-PB
http://lattes.cnpq.br/1161481134219655

**Geyse Laine Flor Santana**
Acadêmica em Enfermagem, Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Unidade Acadêmica de Enfermagem, Cuité-PB
http://lattes.cnpq.br/4040347043202258

**Carliane Rebeca Coelho da Silva**
Pós-Doutorado em Biotecnologia, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife-PE
https://orcid.org/0000-0002-9462-5823

**Igor Luiz Vieira de Lima Santos**
Professor Adjunto, Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Unidade Acadêmica de Biologia e Química, Cuité-PB
https://orcid.org/0000-0003-3438-0446

**Resumo**

A Doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência no mundo, caracterizada por degeneração neuronal progressiva, multifatorial e sem cura, acúmulo de placas β-amiloide e emaranhados neurofibrilares de tau hiperfosforilada (pTau), que promovem disfunção cognitiva, declínio funcional. Os fatores genéticos possuem papel determinante, com destaque para os genes APP, PSEN1, PSEN2, APOE, ABCA7 e CD33, os quais estão associados à forma precoce e tardia da doença. Este estudo tem o objetivo de propiciar a aquisição de informações in silico construindo primers para estudos futuros tendo como alvo genes de potencial interesse neste acometimento. Ademais, foi realizado um estudo tecnológico e exploratório, bem como de revisão bibliográfica, de caráter quali e quantitativo, utilizando as bases de dados de informações genéticas. Quanto aos primers, eles foram construídos com a ferramenta Pick Primers do NCBI, utilizando as sequências modelo indicadas. Com os primers obtidos, os resultados apontaram que é possível realizar estudos de expressão gênica voltadas para técnica de PCR e qPCR, em que o produto normalmente não deve ultrapassar os 200pb. Também foi selecionado o PSEN1 para teste em parceria com laboratório biotecnológico, em que os oligonucleotídeos permitirão a identificação de mutações associadas à forma precoce da doença. Outrossim, destaca-se o papel do enfermeiro no aconselhamento genético, no suporte ao paciente, cuidador e na integração entre ciência e cuidado.

**Palavras-chave:** Doença De Alzheimer, Genética, Primers, Bioinformática, Enfermagem.

**Abstract**

Alzheimer's disease (AD) is the leading cause of dementia worldwide, characterized by progressive, multifactorial, and incurable neuronal degeneration, accumulation of β-amyloid plaques, and neurofibrillary tangles of hyperphosphorylated tau (pTau), which promote cognitive dysfunction and functional decline. Genetic factors play a determining role, particularly the APP, PSEN1, PSEN2, APOE, ABCA7, and CD33 genes, which are associated with both early and late-onset forms of the disease. This study aims to provide in silico information by developing primers for future studies targeting genes of potential interest in this condition. Furthermore, a technological and exploratory study was conducted, as well as a qualitative and quantitative literature review, using genetic information databases. The primers were constructed using NCBI's Pick Primers tool, using the indicated template sequences. The results of the primers obtained indicated that gene expression studies using PCR and qPCR techniques are feasible, in which the product should typically not exceed 200 bp. PSEN1 was also selected for testing in partnership with a biotechnology laboratory, where the oligonucleotides will allow the identification of mutations associated with the early form of the disease. Furthermore, the role of nurses in genetic counseling, patient, caregiver support, and the integration of science and care is highlighted.

**Keywords:** Alzheimer's Disease, Genetics, Primers, Bioinformatics, Nursing.

## Introdução

Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2024), o Brasil envelhece de forma rápida e intensa, estimando que a população com 60 anos ou mais representará mais de 30% da população total até 2060, o que impõe importantes desafios às políticas públicas e aos sistemas de saúde. O resultado mais evidente de tal fenômeno é a elevação significativa deste quantitativo populacional no Brasil e no mundo, somados à redução da taxa de fecundidade e natalidade, além de aumento da expectativa de vida ao nascer, que é decorrente de avanços científicos, tecnológicos e das ações preventivas que estão ampliando o conhecimento dos idosos, oportunizando a reflexão e o aprimoramento das condições de saúde e, consequentemente, melhor qualidade de vida.

Esses fatores promovem o envelhecimento populacional, um processo multidimensional e multideterminado, de caráter universal, progressivo, gradual e dinâmico caracterizado por alterações morfológicas, funcionais, bioquímicas, sociais e psicológicas, no qual essas modificações estão atreladas ao declínio natural de funções fisiológicas, ocasionando maior vulnerabilidade, fragilidade e maior incidência de processos patológicos. Diante disso, este grupo etário tem gerado grandes desafios e preocupações para a saúde pública brasileira devido à disposição das condições crônicas que os acompanham, a exemplo das doenças crônicas degenerativas, como a Doença de Alzheimer (DA).

Diante desse cenário, surge a DA, um distúrbio neurológico complexo e multifatorial, sendo a forma mais comum de demência em idosos. Sua origem é influenciada por fatores genéticos, epigenéticos e ambientais. Sua fisiopatologia é caracterizada pela formação de placas amiloides e emaranhados neurofibrilares no cérebro, levando à morte de neurônios e à atrofia cerebral. Essas alterações resultam em um declínio progressivo das funções cognitivas, como memória e raciocínio, além do aparecimento de quadros neuropsiquiátricos que causam incapacitação. Outrossim, a predisposição genética é um fator crucial, pois alterações em genes podem levar à produção excessiva do peptídeo beta-amiloide, formando as placas que desencadeiam a sintomatologia (Tenchov *et al*., 2024).

Consoante a Associação Brasileira de Alzheimer - ABRAZ (2025), a doença de Alzheimer é a principal causa de demência no mundo, representando cerca de 60% dos casos. Já no Brasil, estima-se que mais de 1.7 milhão de pessoas tenham essa condição. E, infelizmente, a maior parte delas (cerca de 70%) ainda não possui diagnóstico. Diante disso, nos últimos anos, importantes avanços têm sido alcançados na compreensão da Doença de Alzheimer. Contudo, apesar desse progresso, o conhecimento ainda é insuficiente para esclarecer integralmente a interação entre genes e vias moleculares, viabilizar um diagnóstico precoce confiável ou oferecer tratamentos realmente eficazes.

Dessa forma, o presente trabalho é justificado pela relevância científica do tema, uma vez que o conhecimento disponível acerca dos genes envolvidos na Doença de Alzheimer e de seus mecanismos de atuação na progressão da patologia ainda é limitado. Ademais, a elevada prevalência da doença, tanto no Brasil quanto no cenário mundial, reforça seu caráter de problema de saúde pública, dada a magnitude de suas implicações sobre a integridade física, mental e social dos indivíduos acometidos.

Nesse sentido, a presente pesquisa tem como objetivo geral propiciar a aquisição de informações in silico construindo primers para estudos futuros tendo como alvo genes de potencial interesse neste acometimento. Somado a isso, identificar quais os genes que podem estar envolvidos com a presença e progressão da doença de Alzheimer em humanos e discorrer em como as estratégias corretas podem ser empregadas pelos enfermeiros para o aconselhamento genético básico sobre esta desordem são objetivos específicos.

## Metodologia

A priori, foi realizada uma extensa revisão bibliográfica como ferramenta para a compreensão dos fatores genéticos associados à doença de Alzheimer, a qual foi realizada de modo amplamente computacional devido às suas singularidades. Ademais, a revisão abrange um estudo tecnológico e exploratório de caráter quali e quantitativo, como ferramenta subsidiária de informações essenciais para atingir os objetivos propostos. Além disso, quando necessário, utilizam-se as dependências do Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande (CES-UFCG) e do grupo de pesquisa Biotecnologia Aplicada à Saúde e Educação (BASE).

No que se refere à busca bibliográfica, os artigos foram selecionados desde setembro de 2024 até agosto de 2025 nas bases de dados Biblioteca Eletrônica Científica Online (SciELO) e National Library of Medicine (PubMed), Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG). Foram incluídos na pesquisa artigos que apresentaram estruturas textuais completas disponibilizadas na íntegra e gratuitamente, que correspondem ao tema proposto, bem como as estratégias corretas que devem ser empregadas pelos enfermeiros para o aconselhamento genético básico sobre esta desordem nos idiomas inglês e português. Foram excluídos da pesquisa os trabalhos que não atendiam aos critérios de buscas supracitados.

Outrossim, foi construída uma base de dados composta por centenas de sequências dos genes identificados para doença de Alzheimer provenientes dos Bancos de Dados GenBank (NCBI – National Center for Biotechnology Information) (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/), bem como do ALZGENE (https://www.alzforum.org/) e das vias bioquímicas (KEGG – Kyoto Enciclopedya of Genes and Genomes) (http://www.genome.jp/kegg/). Além disso, genes e testes genéticos foram consultados em bases de dados como a GTR e Variation View do NCBI, BLAST, bem como os primers desenvolvidos foram construídos com a ferramenta Pick Primers do NCBI,

utilizando as sequências modelo indicadas. Os dados obtidos servirão de base para a definição dos oligonucleotídeos efetivos para sintetização e para a análise da progressão da doença de Alzheimer com a finalidade de estudos futuros. A etapa prévia de desenvolvimento é essencial para a escolha dos que melhor se apropriem aos testes in vitro. Quanto aos primers, eles foram projetados para serem utilizados em PCR, visando a amplificação eficiente das regiões de interesse. Durante esse processo, critérios rigorosos foram aplicados, como temperatura de anelamento, especificidade da sequência e minimização da formação de estruturas secundárias.

Somado a isso, utilizando os dados desenvolvidos nesta pesquisa, em parceria a empresa privada Biocell Biotecnologia LTDA, Belo Horizonte - MG, foi possível obter um primer (PSEN1) para validação em PCR. Os dados do primer biotecnológico enviados para o laboratório de biologia molecular foram: gene Psen1; Forward primer sequence (5'→3'): ACC----------CA; Forward primer template strand: Plus; Forward primer length: 20; Forward primer start: 2---; Forward primer stop: 3---; Forward primer Tm: 60.03; Forward primer GC%: 50.00; Forward primer self complementarity: 2.00; Forward primer self 3' complementarity: 2.00; Reverse primer sequence (5'→3'): GGC----------TG; Reverse primer template strand: Minus; Reverse primer length: 20; Reverse primer start: 3---; Reverse primer stop: 3---; Reverse primer Tm: 60.04; Reverse primer GC%: 55.00; Reverse primer self complementarity: 2.00; Reverse primer self 3' complementarity: 0.00; Product length: 101. Sequências protegidas por segredo industrial.

Ademais, reuniões periódicas foram realizadas para ajustes metodológicos, permitindo a otimização dos primers gerados. Essas reuniões facilitaram a identificação de desafios técnicos e a definição de estratégias para superá-los, garantindo a confiabilidade dos resultados.

Este trabalho está em acordo com a Lei Nº 13.123, de 20 de maio de 2015 que define "patrimônio genético" como "informação de origem genética de espécies vegetais, animais, microbianas ou espécies de outra natureza, incluindo substâncias oriundas do metabolismo destes seres vivos" e "conhecimento tradicional associado" como "informação ou prática de população indígena, comunidade tradicional ou agricultor tradicional sobre as propriedades e usos diretos ou indiretos associada ao patrimônio genético". Além de seguir as normas do CGEN - Conselho de Gestão do Patrimônio Genético. Dito isto, a presente pesquisa cumpre todos os requisitos estabelecidos pela

referida lei e por ser de prospecção de dados já disponíveis na internet em bancos de dados especializados não requer autorizações prévias.

## Resultados e Discussões

### Doença de Alzheimer: Sintomatologia, fisiopatologia, fatores de risco e genes potenciais

A Doença de Alzheimer é uma enfermidade neurodegenerativa progressiva e sem cura, que evolui em três estágios principais. No estágio leve, predominam esquecimentos recentes, dificuldade de organização de ideias, desorientação e necessidade de supervisão em tarefas complexas, embora ainda haja relativa independência. No estágio moderado, os prejuízos de memória e cognição tornam-se mais evidentes, com perda de autonomia para sair sozinho, surgimento de sintomas neuropsiquiátricos e dependência parcial para atividades cotidianas. Já no estágio grave, há comprometimento acentuado da memória, perda de reconhecimento de pessoas e locais, disfagia, incontinência, limitação motora e necessidade de cuidados contínuos para todas as atividades de vida diária (Abraz, 2025).

Nessa ótica, a DA causa disfunção cognitiva, comprometimento das atividades básicas e instrumentais da vida diária, além de sintomas neuropsiquiátricos graves, como ansiedade e depressão. Sua fisiopatologia envolve o acúmulo de proteínas β-amiloide e tau hiperfosforilada, formando emaranhados neurofibrilares que provocam danos cerebrais, intensivos e morte neuronal, resultando na atrofia de áreas responsáveis pela memória e aprendizagem. A evolução da doença pode levar ao estado vegetativo e óbito entre 10 e 15 anos após o início dos sintomas e é influenciada por fatores genéticos, ambientais e epigenéticos. Embora a predisposição genética corresponda a cerca de 70% do risco, condições como diabetes, hipertensão, obesidade e doenças cerebrovasculares aumentam significativamente sua progressão e gravidade

Nesse viés, de acordo com Associação Brasileira de Alzheimer - ABRAZ (2025), a patologia discutida tem como principal fator de risco a idade, com aumento exponencial após os 65 anos, sendo mais frequente em mulheres (possivelmente pela maior longevidade) e em pessoas com histórico familiar, embora a herança genética seja rara e associada a formas precoces. Além disso, cerca de metade dos casos de demência poderiam ser prevenidos com controle de fatores modificáveis, como baixa escolaridade (Pouca estimulação cognitiva), perda auditiva não tratada (déficit sensorial), colesterol elevado (risco vascular), depressão, traumas cranianos, sedentarismo, tabagismo (dano

vascular), diabetes (dano vascular e inflamação de células nervosas), hipertensão, obesidade, consumo excessivo de álcool (neurotoxicidade), isolamento social, poluição do ar (exposição tóxica) e problemas de visão não corrigidos.

A Doença de Alzheimer é dividida em dois subgrupos conforme o início dos sintomas: a forma precoce ou familiar (DAIP) e a forma tardia ou esporádica (DAIT). A DAIP é rara, representando menos de 1% dos casos, e geralmente se manifesta antes dos 65 anos, sendo causada por alterações nos cromossomos 21 (gene APP), 14 (gene PSEN1) e 1 (gene PSEN 2), o que resulta em um declínio cognitivo acelerado. Por outro lado, a DAIT surge após os 65 anos e é a principal causa de demência em idosos. Ela tem uma origem multifatorial, envolvendo uma combinação de fatores genéticos, ambientais e de estilo de vida.

Nesse contexto, o gene da Apolipoproteína E (APOE), localizado no cromossomo 19, está fortemente associado ao DAIT. O APOE codifica proteínas responsáveis pela redistribuição de lipídios no cérebro e pela formação das placas senis com β-amiloide. Além do mais, existem três alelos desse gene (ε2, ε3 e ε4), sendo que o alelo ε4 está diretamente relacionado ao aumento do risco de desenvolvimento da DAIT. Além disso, os indivíduos que possuem uma cópia do alelo ε4 apresentam um risco três vezes maior de desenvolver a doença, enquanto aqueles com duas cópias apresentam um risco até doze vezes maior. Não obstante, a DA não se limita apenas a esses 4 genes, visto que estudos mostram 695 genes associados, e outros 10 genes potenciais como o APOE ε4, como CLU, PICALM, CR1, BIN1, MS4A, CD2AP, CD33, ABCA7, EPHA e TREM2 (Carneiro; Santos, 2024).

## Genes abordados neste estudo e seus respectivos mecanismos fisiopatológicos na Doença de Alzheimer:

O APP (amyloid precursor protein) codifica a proteína precursora amiloide, uma glicoproteína transmembrana expressa em diversos tecidos, principalmente no sistema nervoso central, além disso é o gene com maior porcentagem de associação a DA (30-70%) em relação aos demais associados a DAIP (PSEN1 - 15% e PSEN2 - 5%). Fisiologicamente, está envolvida no crescimento axonal, na formação e manutenção de sinapses e na sinalização celular. Sua clivagem pela via não amiloidogênica, mediada pela α-secretase, gera fragmentos solúveis neuroprotetores, como o *sAPPα*, que auxiliam na plasticidade sináptica e na sobrevivência neuronal. Assim, o acúmulo patológico da forma Aβ42, mais propensa à agregação, é considerado um evento inicial chave na cascata

amiloide. Mutações no gene APP aumentam a produção ou reduzem a depuração do Aβ, estando diretamente associadas a casos de Doença de Alzheimer de início precoce (Latimer *et al*., 2021).

Os genes PSEN1 e PSEN2 codificam as presenilinas 1 e 2, componentes centrais do complexo γ-secretase, responsável pela clivagem do APP. O PSEN1 é fundamental para a diferenciação celular, o desenvolvimento embrionário e a manutenção da homeostase neuronal, enquanto o PSEN2 está envolvido em vias de sinalização relacionadas à apoptose e ao estresse oxidativo. Mutações em PSEN1 são as causas mais comuns de DA familiar precoce e levam a uma produção aumentada da forma Aβ42 em relação a Aβ40. PSEN2, embora menos frequentemente mutado, exerce papel semelhante, modulando a proporção Aβ42/Aβ40 e contribuindo para a formação de placas amiloides (Kelleher *et al*., 2024).

O APOE (apolipoproteína E) é o gene de maior impacto na DA de início tardio, ele codifica a apolipoproteína E, uma proteína chave no transporte e metabolismo de lipídios, principalmente colesterol e triglicerídeos. No cérebro, é secretada por astrócitos e microglia, participando da redistribuição de lipídios para os neurônios, da reparação da mielina e da manutenção das membranas celulares. Também exerce funções antioxidantes e modula processos inflamatórios, contribuindo para a homeostase cerebral. Sua isoforma ε4 está associada a risco aumentado e início precoce da doença, favorecendo a deposição de Aβ e exacerbando a propagação da patologia tau. Em contrapartida, a isoforma ε2 confere efeito protetor, enquanto ε3 é considerada neutra (Liu *et al*., 2013). Não obstante, avanços recentes mostram que variantes raras do APOE, como ApoE3-Christchurch, podem oferecer resistência significativa à doença (Arboleda-velasquez *et al.*, 2019).

O ABCA7 (ATP-binding cassette transporter A7) participa do transporte lipídico e da fagocitose microglial, influenciando diretamente a depuração de Aβ. Polimorfismos de perda de função nesse gene estão associados à maior acúmulo amiloide e risco elevado de DA de início tardio (Qian *et al*., 2023).

Por fim, o CD33 é um gene que codifica um receptor de superfície expresso em células da microglia, pertencente à família das lectinas tipo siglecs. Sua função é regular a resposta imune, inibindo a ativação excessiva da microglia e prevenindo inflamações descontroladas no cérebro, além de manter o equilíbrio entre a vigilância imunológica e a prevenção de danos neuronais causados por neuroinflamação exacerbada. Sua ativação está ligada à redução da fagocitose de Aβ, promovendo acúmulo do peptídeo no cérebro.

Variantes de risco em CD33 resultam em maior expressão do receptor inibitório, enquanto variantes protetoras reduzem sua expressão, favorecendo a depuração de Aβ (Zhao, 2019).

## Desenvolvimento dos primers biotecnológicos para os genes selecionados

Diante deste cenário, Krishnamurthy (2024) destaca a detecção viável de biomarcadores em diversos fluidos biológicos, mesmo antes da manifestação clínica, evidenciando o potencial de abordagens moleculares precoces em Alzheimer. Esse contexto sustenta a proposta de desenvolver primers com alta especificidade para genes-alvo associados à patologia, visando futuras aplicações diagnósticas.

Quanto aos primers, eles são ferramentas essenciais para estudar e diagnosticar a Doença de Alzheimer, permitindo a detecção de variantes genéticas, a quantificação da expressão de genes, a análise de biomarcadores e até mesmo o desenvolvimento de potenciais terapias genéticas. Nesse sentido, para a realização dos primers, dentro do portal do NCBI, foi utilizado a Reference Sequence XM: 054376420.1 para o gene PSEN1; Reference Sequence: XR_008486112.1 para o PSEN2; Reference Sequence: NM_001136131.3 para o APP; Reference Sequence: NM_001302688.2 para o APOE; Reference Sequence: XR_936149.2 para o ABCA7; Reference Sequence: XM_017027508.2 para o CD33.

Quanto ao desenvolvimento dos pares de primers, foram pontuados a seguir algumas características referentes a eles. Sobre o gene PSEN1: O Primer pair 1 amplifica um fragmento de 951 pares de bases (pb), sugerindo que abrange uma região extensa do gene, possivelmente múltiplos éxons ou regiões regulatórias. O primer pair 3 amplifica um fragmento de 188 pb, indicando foco em uma região mais específica, como um único éxon. Ambos os pares têm uma alta porcentagem de GC, em torno de 50-55%, o que favorece a estabilidade da ligação ao DNA-alvo.

Sobre o PSEN2: apresenta múltiplos pares de primers, incluindo um primer avançado e um reverso com suas respectivas sequências, apresentando fragmentos menores que 200 pb e  outros entre 700 - 800 pb; Sobre o APP: Também apresentou múltiplos pares de primers, alguns com fragmentos menores que 100 pb e outros com 969 pb; Sobre o APOE:  Cada primer é caracterizado por sua sequência, comprimento, posição inicial e final, temperatura de fusão (Tm), porcentagem de GC e grau de auto complementaridade, possui primer pair com fragmentos de 72 pb e primer pair com 986

pb; Sobre o ABCA7: apresentou fragmentos com 78 pb e outros com 982 pb; Sobre o CD33: apresentou primer pair com fragmentos de 118 pb e outros com 417 pb.

Fica claro, portanto, que com o desenvolvimento dos primers, é possível realizar estudos moleculares gerais como genes mais completos, devido a altos produtos (pb). Não obstante, também é possível realizar estudos de expressão gênica voltadas para técnica de PCR em Tempo Real, em que o produto normalmente não deve ultrapassar os 200pb.

## Seleção de primer para validação

Para uma análise científica da eficiência de um primer em amostras humanas sobre a doença de Alzheimer, em termos de pesquisa genética e biomolecular, o tipo de DA escolhida foi a DAIP, visto que, mutações em genes como APP, PSEN1 e PSEN2 têm alta penetrância e causam a doença de forma determinística. Desse modo, é fulcral desenvolver primers altamente específicos para esses genes e suas mutações.

Dentre os genes associados a DAIP, o gene eleito para a testagem foi o PSEN1, uma vez que este gene possui maior frequência de mutação, podendo chegar até 70% dos casos familiares autossômicos dominantes, como supracitado em tópicos anteriores. Além do mais, este gene possui alta penetrância (visto que acomete os indivíduos antes dos 65 anos), o que torna o gene excelente para estudos de triagem e validação diagnóstica. Somado a isso, é importante citar que o PSEN1 possui função clara e envolvimento direto, em que a proteína presenilina-1 é parte essencial do complexo gama-secretase, que cliva a proteína APP, produzindo o peptídeo beta-amiloide, chave na formação das placas senis no cérebro. E sua mutação favorece a formação da forma tóxica Aβ42, que é central na fisiopatologia do Alzheimer.

Após a seleção do gene, foi fornecido suas características biotecnológicas observadas por este trabalho a empresa privada Biocell Biotecnologia LTDA, Belo Horizonte - MG, a qual realizou a síntese e a entrega do produto em um prazo de 30 dias. Ambos os oligonucleotídeos (primers de DNA) em forma liofilizada, cada um com as seguintes especificações:

- Primer 1: Psen1-F

  Sequência: 5'- ACC --- --- --- --- --- CA -3' (Segredo Industrial)

  Quantidade: 0,04 µmol (equivalente a 40 nmol)

  Purificação: Dessalinizado (sem HPLC ou PAGE)

  Qualidade: Conferido por espectrometria de massa (garantia da massa correta)

  Estado físico: Pó seco (dry)

- Primer 2: Psen1-R

  Sequência: 5'- GGC --- --- --- --- --- TG -3' (Segredo Industrial)

  Quantidade: 0,04 µmol (40 nmol)

  Purificação: Dessalinizado

  Qualidade: Espectrometria de massa

  Estado físico: Pó seco (dry)

Ao receber os oligonucleotídeos (primers), deverá ser conferida a etiqueta do tubo, centrifugar rapidamente, e ressuspender com água livre de nucleases ou tampão TE no volume desejado para obter a concentração de estoque (exemplo: 40 nmol em 400 µL = 100 µM). Em seguida, deverão ser utilizadas alíquotas menores para evitar ciclos repetidos de congelamento e reservadas a -20 °C, preparando soluções de trabalho mais diluídas (como 10 µM) quando for utilizá-las em experimentos.

Esses oligonucleotídeos serão usados em técnicas de biologia molecular como PCR, qPCR ou sequenciamento. Outrossim, eles permitem a amplificação seletiva de uma região específica do DNA (no caso, relacionada ao gene Psen1), possibilitando estudos de expressão, genotipagem, identificação de mutações ou clonagem de fragmentos de interesse.

## Assistência de Enfermagem

A atenção à Saúde da pessoa idosa na Atenção Básica ou Unidade de Saúde da Família, seja por demanda espontânea ou por busca ativa, a qual é realizada por meio de visitas domiciliares, deve consistir em um processo diagnóstico multidimensional. Esse diagnóstico é influenciado por diversos fatores, tais como o ambiente onde o idoso vive, a relação profissional de saúde e pessoa idosa e profissional de saúde e familiares, a história clínica com aspectos biológicos, psíquicos, funcionais e sociais.

O cuidado de enfermagem ao idoso com Alzheimer deve ser pautado na compreensão de suas necessidades reais, no respeito à sua cidadania e na elaboração de planos centrados em ações que modifiquem situações indesejadas do cotidiano. Além do paciente, os familiares cuidadores também precisam ser vistos como parte essencial do processo: como co-clientes, merecem atenção e suporte profissional para lidar com o estresse físico e psicológico; e como co-trabalhadores, devem ser incluídos em uma parceria terapêutica, participando das decisões técnicas junto ao enfermeiro, favorecendo uma prática gerontogeriátrica mais humanizada.

Na consulta de enfermagem ao idoso com Alzheimer, o enfermeiro realiza uma abordagem sistematizada que inclui acolhimento, coleta da história de saúde, avaliação clínica, funcional, emocional e social, além da elaboração de diagnósticos de enfermagem. A partir disso, são planejadas intervenções como orientações sobre segurança, alimentação, hidratação, rotinas estáveis, estímulos cognitivos e apoio ao cuidador. Todo o processo deve ser acompanhado e registrado, com foco em promover qualidade de vida, prevenir complicações e oferecer suporte à família e ao cuidador, considerando a progressão da doença e a necessidade de cuidados contínuos.

Exemplos de diagnósticos, resultados e intervenções de enfermagem para a pessoa idosa com Alzheimer, baseados nas classificações internacionais Nanda I, NOC e NIC.

- **Diagnósticos:**

- Memória prejudicada (00131) relacionada a interação social diminuída, evidenciada por dificuldade em lembrar-se de nomes familiares, objetos familiares e acontecimentos.
- Risco de quedas no adulto (00303) relacionado à mobilidade física prejudicada.
- Padrão de sono Ineficaz (00337) relacionado à sintomas depressivos, evidenciado por sonolência diurna.

- **Resultados:**

- Redução da agitação e melhora do padrão de sono.
- Prevenção de quedas e de lesões de pele.
- Manutenção da ingestão alimentar e hídrica adequada.
- Estabilização do humor e interação social preservada em algum nível.
- Cuidador demonstrando compreensão do processo da doença e estratégias de enfrentamento.

- **Intervenções:**

- Orientar família/cuidador sobre cuidados básicos (alimentação, higiene, hidratação, rotina).
- Estimular atividades cognitivas compatíveis (música, fotos, conversas simples).
- Implementar medidas de segurança no domicílio (retirar tapetes, instalar barras de apoio, iluminação adequada).
- Monitorar a integridade da pele e prevenir lesões por pressão (mudança de decúbito, hidratação da pele).

- Orientar higiene do sono (rotina noturna calma, ambiente adequado).
- Encaminhar família e/ou cuidador para grupos de apoio e acompanhamento multiprofissional.

Somado a isso, a Resolução COFEN nº 468/2014 dispõe sobre a atuação do enfermeiro em genética e genômica, reconhecendo o aconselhamento genético como uma atividade de competência privativa deste profissional, desde que possua capacitação adequada. Ademais, o documento reforça que o enfermeiro pode realizar consultas, orientações e encaminhamentos relacionados à genética humana, garantindo qualidade, segurança e ética no cuidado prestado ao paciente e à família.

Diante disso, o enfermeiro tem papel central no aconselhamento genético, atuando no acolhimento, escuta ativa e orientação de pacientes e familiares, elaborando heredogramas, identificando riscos hereditários e esclarecendo sobre exames, prevenção e cuidados. Além disso, oferece apoio emocional e psicossocial, integra a equipe multiprofissional e proporciona um cuidado humanizado que alia conhecimento científico e sensibilidade, respeitando valores e crenças da família. Assim, consolida-se como elo essencial entre paciente, família e profissionais de saúde.

## Conclusões

O envelhecimento populacional, marcado pelo crescimento acelerado da população idosa e pela consequente elevação das doenças crônicas, coloca a Doença de Alzheimer em posição de destaque como um dos maiores desafios da saúde pública contemporânea. A patologia aqui discutida trata-se de uma enfermidade neurodegenerativa complexa, que envolve múltiplos fatores genéticos, ambientais e epigenéticos, cuja fisiopatologia ainda não está totalmente elucidada. Sob essa ótica, o presente trabalho evidencia a importância de aprofundar a investigação sobre os genes associados à DA, como APP, PSEN1, PSEN2, APOE, ABCA7 e CD33, uma vez que suas variantes influenciam diretamente a predisposição, a progressão e a gravidade da doença.

Outrossim, o desenvolvimento de primers específicos para esses genes, especialmente o PSEN1, representa um avanço promissor na biotecnologia aplicada ao diagnóstico precoce, à identificação de mutações e à compreensão das vias moleculares da doença. A etapa realizada *in silico*, seguida pela produção dos oligonucleotídeos, constitui base sólida para futuras validações em laboratório, abrindo caminho para a detecção mais precisa e o acompanhamento clínico de indivíduos em risco, sobretudo em famílias com histórico da forma precoce da doença.

Além dos aspectos técnicos, este estudo reforça a relevância da enfermagem no contexto da genética e do aconselhamento genético, destacando o papel do enfermeiro como mediador entre ciência, paciente e família. Ademais, sua atuação, pautada no cuidado integral, na escuta ativa e no suporte educativo, é essencial para minimizar impactos físicos, emocionais e sociais da doença, fortalecendo a rede de apoio e promovendo qualidade de vida.

Portanto, a integração entre pesquisa biomolecular, avanços tecnológicos e práticas de cuidado de enfermagem constitui um caminho estratégico para enfrentar os desafios impostos pela Doença de Alzheimer. Somado a isso, ainda que persistam lacunas no diagnóstico e no tratamento, estudos como este contribuem para ampliar o conhecimento científico, impulsionar a inovação em saúde e consolidar uma abordagem multidisciplinar capaz de responder às demandas crescentes de uma população que envelhece de forma rápida e intensa.

## Referências

ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL (ADI). **Risk factors and risk reduction**. Disponível em: https://www.alzint.org/about/risk-factors-risk-reduction/. Acesso em: 7 set. 2025.

Arboleda-Velasquez JF. Resistance to autosomal dominant Alzheimer's disease in an APOE3 Christchurch homozygote: a case report. **Nat Med**. 2019 Nov;25(11):1680-1683. doi: 10.1038/s41591-019-0611-3. Epub 2019 Nov 4. PMID: 31686034; PMCID: PMC6898984.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALZHEIMER (ABRAz). **Sobre Alzheimer**. Disponível em: https://abraz.org.br/sobre-alzheimer/. Acesso em: 7 set. 2025.

BRASIL. Lei nº 10.741, de 1º de outubro de 2003. **Dispõe sobre o Estatuto da Pessoa Idosa e dá outras providências**. Atualizada até a Lei nº 14.423, de 2022, que promove alteração terminológica no texto. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, 3 out. 2003.

CARNEIRO, José Roberto Vaz; SANTOS, Igor Luiz Vieira de Lima. Prospecção sistemática e aplicada da herança genética da Doença de Alzheimer utilizando ferramentas de bioinformática. **XX Congresso de Iniciação Científica, Desenvolvimento Tecnológico e Inovação da UFCG – Ciências Agrárias e da Vida**, v. 20, n. 3, 2023. Publicado em: 27 nov. 2024. Disponível em: https://revistas.ufcg.edu.br/cic/article/view/4398. Acesso em: 7 set. 2025.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Panorama do Censo 2022**. Disponível em: https://censo2022.ibge.gov.br/panorama/. Acesso em: 7 set. 2025.

Kelleher RJ; Shen J. Presenilin-1 mutations and Alzheimer's disease. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 2017 Jan 24;114(4):629-631. doi: 10.1073/pnas.1619574114. Epub 2017 Jan 12. PMID: 28082723; PMCID: PMC5278466.

Krishnamurthy HK, *et al*. An overview of the genes and biomarkers in Alzheimer's disease. **Ageing Res Rev**. 2025 Feb;104:102599. doi: 10.1016/j.arr.2024.102599. Epub 2024 Nov 28. PMID: 39612989.

Latimer CS, *et al*. Genetic Insights into Alzheimer's Disease. **Annu Rev Pathol**. 2021 Jan 24;16:351-376. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032551. PMID: 33497263; PMCID: PMC8664069.

Liu CC, *et al*. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. **Nat Rev Neurol**. 2013 Feb;9(2):106-18. doi: 10.1038/nrneurol.2012.263. Epub 2013 Jan 8. Erratum in: Nat Rev Neurol. 2013. doi: 10.1038/nmeurol.2013.32.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Envelhecimento saudável**. Disponível em: https://www.paho.org/pt/envelhecimento-saudavel. Acesso em: 7 set. 2025

PIOVESAN, *et al*. Doença de Alzheimer: uma análise epidemiológica sobre o número de internações e óbitos no Brasil. **Arq. Neuro-psiquiatr.**, v. 6, pág. 577-584, julho de 2023.

Qian XH. ABCA7-Associated Clinical Features and Molecular Mechanisms in Alzheimer's Disease. **Mol Neurobiol**. 2023 Oct;60(10):5548-5556. doi: 10.1007/s12035-023-03414-8. Epub 2023 Jun 16. PMID: 37322288.

SANTANA, M. A, *et al*. Assistência de enfermagem a pessoas com Alzheimer. **Ciências Biológicas e de Saúde Unit**, Alagoas, v. 5, n. 2, p. 51-60; 2019.

SOARES, D.L.; ANDRADE, S.G.E. Assistência de enfermagem ao paciente idoso com Alzheimer. **Rev Inic Cient Ext**. 2018; 1 (Esp): 155-61. Disponível em: < https://revistasfacesa.senaaires.com.br/index.php/iniciacao-cientifica/article/view/67/33>.

Tenchov R, Sasso JM, Zhou QA. Alzheimer's Disease: Exploring the Landscape of Cognitive Decline. **ACS Chem Neurosci**. 2024 Nov 6;15(21):3800-3827. doi: 10.1021/acschemneuro.4c00339. Epub 2024 Oct 11. PMID: 39392435; PMCID: PMC11587518.

Zhao L. CD33 in Alzheimer's Disease - Biology, Pathogenesis, and Therapeutics: A Mini-Review. **Gerontology**. 2019;65(4):323-331. doi: 10.1159/000492596. Epub 2018 Dec 12. PMID: 30541012.

# CAPÍTULO 11

## PROSPECÇÃO SISTEMÁTICA E APLICADA DA HERANÇA GENÉTICA DA DOENÇA DE HUNTINGTON UTILIZANDO FERRAMENTAS DE BIOINFORMÁTICA

## *SYSTEMATIC AND APPLIED PROSPECTION OF THE GENETIC INHERITANCE OF HUNTINGTON'S DISEASE USING BIOINFORMATICS TOOLS*

*DOI: https://doi.org/10.56001/25.9786501330570.11*

*Submetido em: 05/05/2026*
*Revisado em: 20/05/2026*
*Publicado em: 25/05/2026*

**José Roberto Vaz Carneiro**
Acadêmico em Enfermagem, Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Unidade Acadêmica de Enfermagem, Cuité-PB
http://lattes.cnpq.br/1161481134219655

**Geyse Laine Flor Santana**
Acadêmica em Enfermagem, Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Unidade Acadêmica de Enfermagem, Cuité-PB
http://lattes.cnpq.br/4040347043202258

**Carliane Rebeca Coelho da Silva**
Pós-Doutorado em Biotecnologia, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife-PE
https://orcid.org/0000-0002-9462-5823

**Igor Luiz Vieira de Lima Santos**
Professor Adjunto, Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Unidade Acadêmica de Biologia e Química, Cuité-PB
https://orcid.org/0000-0003-3438-0446

**Resumo**

A Doença de Huntington (DH) é uma doença neurodegenerativa hereditária caracterizada por sintomas neuropsiquiátricos, distúrbio do movimento e comprometimento cognitivo progressivo. Esta patologia é manifestada em três estágios distintos, o inicial, tardio e avançado. Esses, apresentam humor depressivo, disfagia, rigidez articular e dificuldades de fala, respectivamente, que levam o paciente acometido ao estado vegetativo e óbito. O presente estudo tem como objetivo analisar sistematicamente os genes envolvidos nas vias de progressão da Doença de Huntington utilizando ferramentas de bioinformática. A metodologia possui caráter quali-quantitativo, baseada em um estudo tecnológico e exploratório, bem como de revisão bibliográfica do tipo sistemática. Foram utilizadas técnicas padronizadas de coleta de dados, utilizando os bancos de informações genéticas. Os resultados apontaram que a DH é um distúrbio monogênico com padrão de herança autossômico e dominante, evidenciado pelo gene HTT mutado (mHTT), localizado no cromossomo 4p16.3, acarretando uma repetição polimórfica de trinucleotídeos (CAG), que possui tendência de se expandir em trasmissões paternas. O mHTT provoca a neurodegeneração de 85% do corpo estriado, ocasionando disfunção mitocondrial, disfunção dopaminérgica, agregação anormal de proteínas, transcrição gênica interrompida. Somado a isso, se destaca o profissional enfermeiro, visto que mantém contato direto com os pacientes, elabora cuidados individualizados, além do aconselhamento genético. Concluiu-se, portanto, que a DH pode se manifestar em ambos sexos, diversas idades, maneiras, não possui cura, seu diagnóstico se dá pelo teste genético e pela RM, tornando a assistência de enfermagem crucial, pois atua no diagnóstico, tratamento, priorizando o apoio a família e promovendo à saúde da população.

**Palavras-chave:** Huntington, Enfermagem, ODS-3.

**Abstract**

Huntington's disease (HD) is an inherited neurodegenerative disease characterized by neuropsychiatric symptoms, movement disorder and progressive cognitive impairment. This pathology manifests itself in three distinct stages, initial, late and advanced. These patients present depressive mood, dysphagia, joint stiffness and speech difficulties, respectively, which lead the affected patient to a vegetative state and death. The present study aims to systematically analyze the genes involved in the progression pathways of Huntington's Disease using bioinformatics tools. The methodology has a qualitative and quantitative nature, based on a technological and exploratory study, as well as a systematic bibliographic review. Standardized data collection techniques were used, using genetic information banks. The results showed that HD is a monogenic disorder with an autosomal and dominant inheritance pattern, evidenced by the mutated HTT gene (mHTT), located on chromosome 4p16.3, causing a polymorphic trinucleotide repeat (CAG), which has a tendency to expand in paternal transmissions. mHTT causes neurodegeneration of 85% of the striatum, causing mitochondrial dysfunction, dopaminergic dysfunction, abnormal protein aggregation, and disrupted gene transcription. Added to this, professional nurses stand out, as they maintain direct contact with patients, provide individualized care, in addition to genetic counseling. It was concluded, therefore, that HD can manifest itself in both sexes, different ages and ways, it has no cure, its diagnosis is made by genetic testing and MRI, making nursing care crucial, as it acts in diagnosis, treatment, prioritizing support for the family, promoting the health of the population.

**Keywords:** Huntington, Nursing, ODS-3.

## Introdução

A Doença de Huntington (DH) foi descrita em 1872 pelo médico de Long Island (EUA), Dr. George Huntington, a qual denominou de “Coréia hereditária”, que mais tarde levou seu nome. Ela é uma doença neurodegenerativa, isto é, que provoca a degeneração progressiva ou a morte das células do sistema nervoso (os neurônios), específica nos gânglios da base do cérebro. Possui herança autossômica e hereditária caracterizada por sintomas neuropsiquiátricos, um distúrbio do movimento (geralmente) e

comprometimento cognitivo progressivo, que levam à demência progressiva e à morte aproximadamente 15 a 20 anos após o início da doença (PAIVA *et al*., 2022).

Outrossim, a Doença de Huntington denota desenvolvimentos específicos, os quais podem ser classificados em três etapas. Sendo assim, no estágio inicial (coreia) é manifestado movimentos involuntários (distonia), irritabilidade e humor depressivo. Durante a segunda fase, a coreia está mais pronunciada, além da presença de disfagia e disfonia, ou seja, dificuldades de comer e falar, devido à tosse, engasgos e sentir a presença de algo preso na garganta, além de habilidades de pensamento e raciocínio lógico serem afetadas. Nesta terceira fase, por a DH ser progressiva, além da denotação de sintomas como rigidez articular e declínio cognitivo grave, os sintomas que foram supracitados são agravados, provocando perda de peso, capacidade de fala, chegando ao estado vegetativo e ao óbito (GONÇALVES *et al.*, 2022).

Somado a isso, a DH tem uma prevalência de 3-10/100.000 em populações de ascendência europeia, mas varia muito em diferentes grupos étnicos e países (BARKER *et al*., 2020). Já no Reino Unido, a prevalência é discrepante, apresenta 12,3/100.000, o que poder-se-ia dizer que a Doença de Huntington é uma das doenças hereditárias mais frequentes (GHOSH; TABRIZI, 2018). No Brasil não existem estatísticas oficiais, mas estima-se que sejam de 13.000 a 19.000 portadores do gene e de 65.000 a 95.000 pessoas em risco (ABH, 2023).

O diagnóstico da DH geralmente é confirmado por meio da identificação de um aumento no comprimento da repetição de Adenina-Citosina-Guanina (CAG) no gene da huntingtina (HTT) contidas no DNA de um paciente com características clínicas da doença. Apesar de o diagnóstico geralmente ser direto, apresentações incomuns podem ocorrer e pode ser difícil saber quando alguém passou de um portador assintomático para o estado da doença (STOKER *et al*., 2021). Por esse motivo, hodiernamente, o uso de terapias modificadoras de doenças putativas (imaginárias) tornou-se indispensável, visto que um número crescente de condições pode imitar a DH, incluindo causas genéticas raras, que devem ser consideradas no caso de um teste genético de DH negativo.

Desse modo, torna-se imperioso a análise de novos genes que estão relacionados à DH, uma vez que essa é uma condição que acomete tanto pessoas do sexo feminino como também do sexo masculino, com desenvolvimento contínuo, lento e irreversível, bem como o estudo sistematizado dos componentes genéticos desse acometimento, favorecendo assim a aquisição de conhecimento prévio para otimizar os prognósticos dos indivíduos afetados por este problema.

Diante desse cenário, a enfermagem como ciência da área da saúde, se dedica ao cuidado integral do ser humano em todas as fases da vida, em diferentes contextos e cenários. Ela envolve o planejamento, a execução e a avaliação de ações que visam promover, manter e restabelecer a saúde, bem como prevenir doenças e complicações. Para Wanda de Aguiar Horta, precursora dessa ciência, o processo de enfermagem é uma ferramenta fundamental para a prática profissional, visto que envolve as etapas de avaliação, diagnóstico, planejamento, implementação e avaliação das intervenções de enfermagem, com o objetivo de proporcionar uma assistência de qualidade e individualizada, promovendo o bem-estar e a qualidade de vida das pessoas atendidas.

Dessa forma, a enfermagem pode cumprir funções essenciais em várias etapas do processo da doença de Huntington, uma vez que essa anomalia pode ser identificada por um enfermeiro treinado em estudos genéticos familiares, utilizando como ferramenta principal a análise de heredogramas para o aconselhamento genético. Nesse sentido, o projeto tem como principal desígnio analisar os genes envolvidos na Doença de Huntington, utilizando ferramentas de bioinformática, além de discorrer sobre a importância do profissional de enfermagem no aconselhamento genético.

Portanto, este projeto é justificado por ser um assunto de grande relevância para a ciência, visto que o seu conhecimento científico ainda é limitado, pois pouco se conhece sobre qual ou quais são os genes encontrados e como eles podem atuar na progressão da doença de Huntington. Ademais, é fulcral apontar que essa escassez de conhecimentos podem acarretar consequências na assistência ao paciente com huntington, bem como para os seus familiares, uma vez que esta patologia é progressiva e irreversível, de aparecimento insidioso e se desenvolve lenta e continuamente por vários anos.

Nesse viés, é imperioso compreender os genes que estão associados nesse acometimento, bem como sua progressão e epidemiologia (prevalência e incidência) acerca da DH, que sem dúvidas são fatores extremamente importantes para a ciência. Somado a isso, esta análise também contribuirá para o aprimoramento dos conhecimentos do enfermeiro em genética e genômica, acarretando melhorias na profilaxia, diagnóstico e tratamento, favorecendo a redução nos índices de morbimortalidade, além de garantir melhores cuidados aos pacientes, promovendo melhorias na qualidade de vida e saúde pública.

## Materiais e Métodos

- **Local e Equipe de Estudo:**

A elaboração desta pesquisa está sendo realizada de modo amplamente computacional devido às suas singularidades. Juntamente, quando necessário, utiliza-se as dependências do Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande (CES-UFCG) e do grupo de pesquisa Biotecnologia Aplicada à Saúde e Educação (BASE). Destarte, o discente, a Universidade e o grupo de pesquisa oferecem todos os instrumentos necessários para que este trabalho seja executado, seja infraestrutura computacional ou rede necessária.

- **Metodologia Geral**

O presente trabalho possui uma metodologia de caráter quali-quantitativo, uma vez que os seus objetivos são identificar genes, isto é, quantificá-los, bem como apontar suas características bioquímicas. Desse modo, a pesquisa em questão baseia-se em estudo exploratório, descritivo e explicativo com potencial biotecnológico. Não obstante, para que isso seja possível, estão sendo realizadas coletas de dados em bancos de dados de informações genéticas.

Diante da análise desses bancos, foram identificados artigos que correspondem ao tema proposto, bem como as estratégias corretas que devem ser empregadas pelos enfermeiros para o aconselhamento genético básico sobre esta desordem. Nesse viés, na base de dados mais sólida consultada até o momento foram catalogados 6.022 artigos, versando sobre o referido tema, utilizando o termo "Huntington Chronic Progressive Hereditary Chorea". Destes, foram selecionados os artigos mais recentes e representativos da influência genética sobre o tema.

- **Análises das Sequências Envolvidas com a Doença De Huntington**

O estudo dos genes envolvidos nas vias de progressão da doença de Huntington foi realizado por meio de uma análise em sites de referência em bioinformática. Nesse viés, para a identificação dos genes, foi utilizado o site "National Center for Biotechnology Information" - NCBI (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/) nos bancos de dados das vias bioquímicas "Kyoto Enciclopedya of Genes and Genomes" - KEGG (http://www.genome.jp/kegg/) e "The Comprehensive Enzyme Information System"- BRENDA (https://www.brenda-enzymes.org/index.php). Além desses, as

análises de relações funcionais e interações enzimáticas foram realizadas no STRING (https://stringdb.org/cgi/input.pl?sessionId=j1pdzCzBqhTE&input_page_show_search=on).

Ademais, genes e testes genéticos foram consultados nas bases de dados GTR e Variation View do NCBI, BLAST, bem como os primers desenvolvidos foram construídos com a ferramenta Pick Primers do NCBI, utilizando as sequências modelo indicadas. Desse modo, os dados obtidos servirão de base para a definição dos oligonucleotídeos efetivos para sintetização e para a análise da progressão da doença de Huntington com a finalidade de estudos futuros. Portanto, é crucial detacar a etapa prévia de desenvolvimento, a qual é essencial para a escolha dos que melhores se adequariam aos testes *in vitro*.

- **Viabilidade**

A presente pesquisa está acordante com a Lei Nº 13.123, de 20 de maio de 2015 que define "patrimônio genético" como "informação de origem genética de espécies vegetais, animais, microbianas ou espécies de outra natureza, incluindo substâncias oriundas do metabolismo destes seres vivos" e "conhecimento tradicional associado" como "informação ou prática de população indígena, comunidade tradicional ou agricultor tradicional sobre as propriedades e usos diretos ou indiretos associada ao patrimônio genético". Ademais, portando- se de modo a conservar a biodiversidade brasileira, este trabalho segue as normas do CGEN - Conselho de Gestão do Patrimônio Genético.

## Resultados e Discussões

A fisiopatologia inicial presente em cerca de 90% dos casos da doença de Huntington é marcada por comprometimento motor, como coreia, associado a outros sintomas oculomotores, por exemplo, movimentos sacádicos lentos, deficiência da função motora voluntária, reflexos hiper-reativos, marcha anormal, déficits de fala, levando a mutismo com linguagem preservada, disfagia e problemas de deglutição. (MARTÍN-MARTÍNEZ; VALOR, 2022).

Ainda é válido pontuar que a patologia em questão é progressiva, e por esse motivo, todos os problemas supracitados tendem a se agravar, surgindo também problemas cognitivos como déficits de atenção, memória insuficiente, além de sintomas psiquiátricos como ansiedade, depressão, irritabilidade, esquizofrenia, entre outros

sintomas nos estágios intermediário e final. Sendo assim, na tabela 1 é possível observar uma classificação mais abrangente e detalhada acerca da classificação dos estágios da DH.

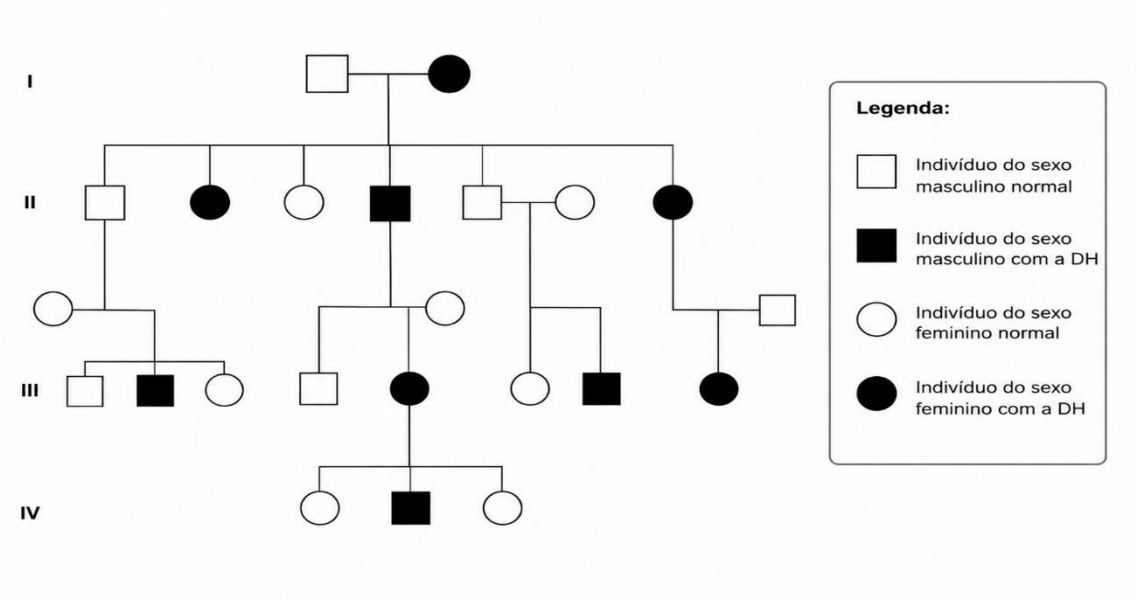
**Tabela 1**: Estágios da Doença de Huntington.

| Classificação de Estágio | Conceito |
|---|---|
| **Inicial** | Diagnóstico de DH confirmado, mas com funcionalidades preservadas. |
| **Intermédio – inicial** | Capacidade levemente prejudicada. Apresenta dificuldades em algumas tarefas. Ainda consegue trabalhar. |
| **Intermédio - tardio** | Capacidade prejudicada. Necessita de ajuda para gerir algumas tarefas e supervisão finaceira. Não consegue trabalhar. |
| **Avançado inicial** | Necessita de ajuda para tarefas diárias. A presença de cuidadores é necessária. |
| **Avançado** | Capacidade comprometida. O cuidado pelos profissionais de enfermagem se torna indispensável. |

**Fonte:** Adaptado de Ehdn (2016).

A doença de Huntington (DH) é um distúrbio monogênico caracterizado por sintomas motores, cognitivos e psiquiátricos, além de ser a mais comum das doenças neurodegenerativas autossômicas dominantes com início na idade adulta, entretanto pode acometer indivíduos mais jovens (MARTELLI, 2023). Desse modo, por a DH possuir o padarão de herança autossômico e dominante, independente do sexo, se um dos genitores apresenta a característa, a prole terá, pelo menos, 50% de chance de herdar o gene. Além de que, uma vez herdado, o filho desenvolverá o fenótipo em algum momento de sua vida. Veja a figura 1 abaixo.

**Figura 1:** Herança genética da DH.

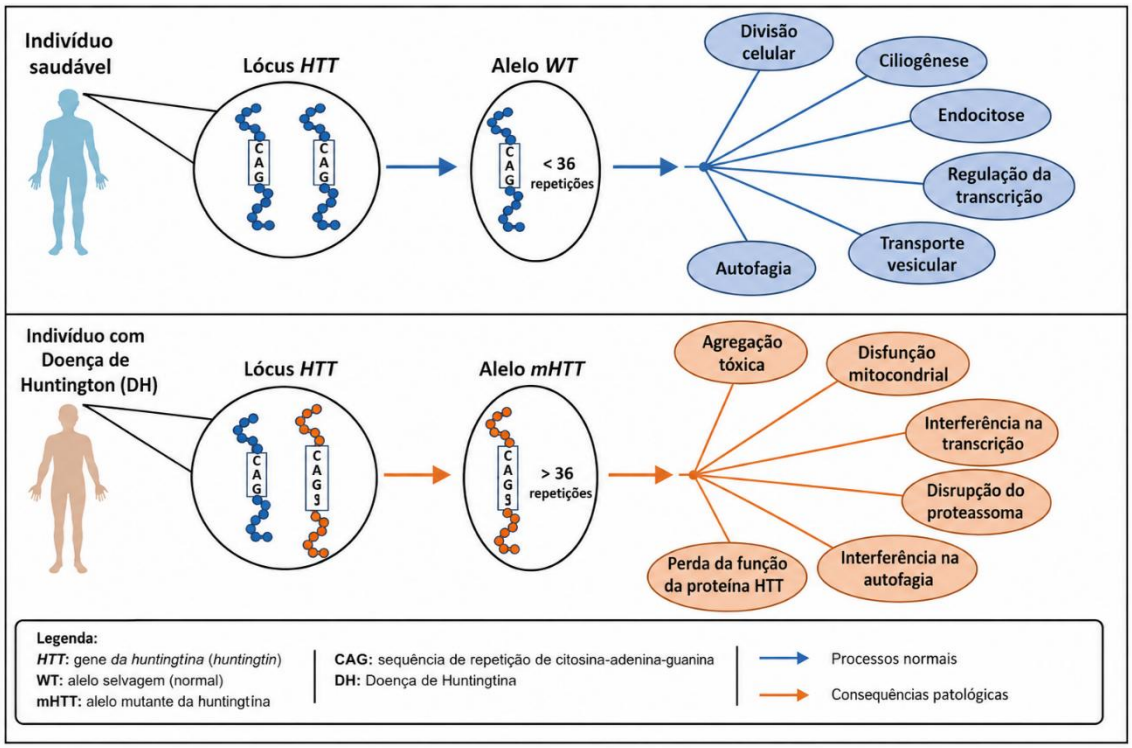



**Fonte:** Autoria própria (2024).

Sua causa advém da expansão de uma repetição polimórfica de trinucleotídeos (CAG)n, codificadora de glutamina, localizada no éxon 1, na região N-terminal codificadora do gene huntingtina (HTT), localizado no cromossomo 4p16.3 (Nance, 2017). Outrossim, testes genéticos apontam que, de acordo com o comprimento da repetição de CAG do gene HTT, a dependência genótipo e fenótipo é: alelo normal (menos de 27 repetições de CAG, gerando um fenótipo normal), alelo intermediário (27-35 repetições CAG, alelo normal mutável, gerando um fenótipo normal), alelo DH com penetrância reduzida (36-39 repetições CAG, gerando um fenótipo normal ou DH) e alelo DH (mais de 39 repetições CAG, gerando um fenótipo DH) (RASKIN *et al*., 2000).

Na meiose, a repetição tri nucleotídica é relativamente instável na transmissão, e comumente se expande ou contrai em algumas unidades, com tendência a se expandir na transmissão paterna. O grau de instabilidade difere de indivíduo para indivíduo e as expansões podem ser bastante extremas. Além de que, a variação no comprimento da repetição explica aproximadamente 70% da variação populacional na idade de início. No entanto, indivíduos da mesma família com repetição semelhante aos comprimentos podem ter idades de início muito variadas, visto que, os sintomas psiquiátricos estão menos relacionados com o tamanho da repetição, e assim, apesar da forte relação entre o comprimento da repetição e a idade de início, o comprimento da repetição de um indivíduo não pode ser usado para prever com precisão a idade de início na faixa de tamanho de início adulto (TIPPET *et a*l., 2017).

**Figura 2:** Comparativo de funções e disfunções do HTT e mHTT.




**Fonte:** Adaptado de Fields *et al*. (2021) utilizando IA.

A huntingtina mutante (mHTT) exerce vários efeitos de neurodegeneração na DH. Estes, foram elucidados através de numerosos estudos in vitro, in vivo e post-mortem conduzidos nas últimas duas décadas. Além disso, esses processos patológicos incluem, mas não estão restritos a excitotoxicidade mediada pelo receptor N-Metil-D-Aspartato (NMDA), disfunção dopaminérgica, disfunção mitocondrial e estresse oxidativo, autofagia desregulada, agregação anormal de proteínas e transcrição gênica interrompida, bem como perda de suporte trófico, como visto na figura 2 (Kim et al., 2021 a).

Outrossim, o mHTT está intimamente ligado à um ganho tóxico de função ou a perda de função da HTT, dentre essas consequências, pode-se citar que neurodegeneração estriatal na DH afeta principalmente a população de neurônios espinhosos médios GABAérgicos (MSN), que corresponde a cerca de 85% do corpo estriado, além disso, estudos em cérebros humanos com DH mostraram níveis aumentados de dopamina, durante o estágio inicial da progressão da doença e níveis esgotados durante o estágio tardio. Além do mais, também inclui modificações na taxa de consumo de oxigênio, alterações nos vários complexos enzimáticos da cadeia de transporte de elétrons e alterações na regulação da transcrição mitocondrial, bem como na biogênese, renovação e degradação mitocondrial, dentre outros fatores (Kim et al., 2021 b).

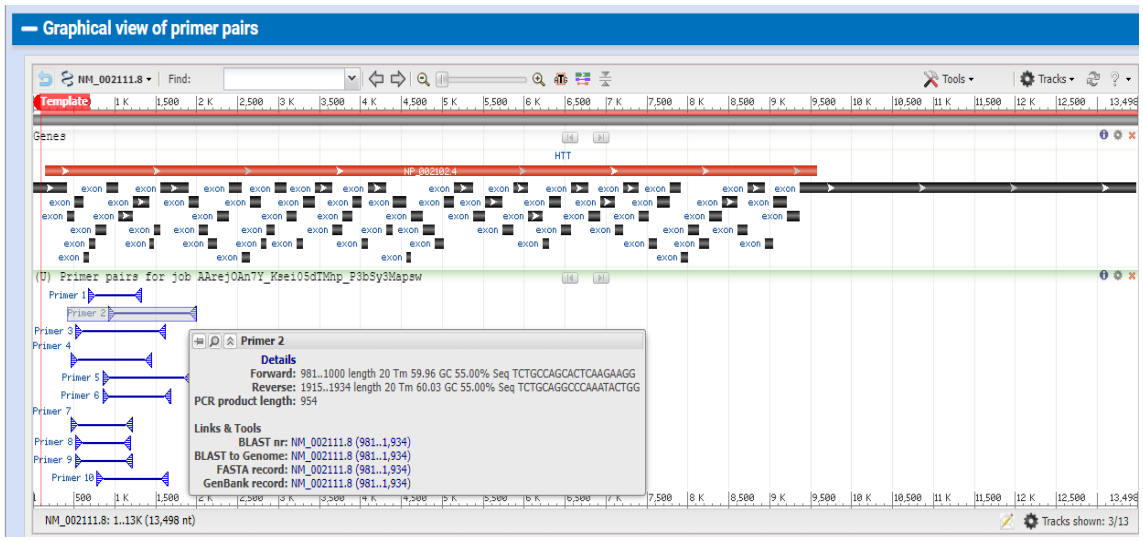
Devido a essas singularidades da DH, urge a necessidade da utilização dos Polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs), visto que são variações genéticas importantes, uma vez que desempenham papéis essenciais na diversidade genética, evolução e na predisposição a doenças, além de serem cruciais para a medicina personalizada, permitindo tratamentos baseados no perfil genético de um indivíduo. Sob essa ótica, o presente trabalho catalogou 80.012 SNPs presentes no gene HTT, sendo que 99 dessas são consideradas variantes genéticas patogênicas potencialmente causadoras da Doença de Huntington, como visto na figura 3.

**Figura 3:** Figura exemplar dos SNPs patogênicos para o gene HTT.

**Fonte:** https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/view

Ademais, o primer é uma ferramenta essencial para direcionar a síntese de DNA a partir de um ponto específico, garantindo que uma região alvo do DNA seja copiada ou amplificada de maneira eficiente, sendo amplamente utilizado em uma variedade de técnicas biotecnológicas, desde PCR, sequenciamento de DNA, até diagnóstico molecular, fazendo o seu uso indispensável na DH. Dessa forma, foram criados pares de primers, utilizando o programa Pick Primers dentro do portal NCBI adotando a Reference Sequence: NM_002111.8 para o gene HTT. Os primers construídos e exemplificados na figura 4 serão sintetizados para pretensos testes in vitro da análise de alguma variante genética com implicação clínica. Mas, Nem todos os dados serão mostrados devido ao espaço ocupado impossibilitando sua reprodução completa, contudo abaixo foi colocado um modelo de resultado para observação das ferramentas utilizadas.

**Figura 4:** Exemplo de construção de pares de primers para análises do gene HTT.




**Fonte:** Autoria própria (2024), com auxílio da ferramenta Probe Match NCBI.

É importante destacar que é possível a construção de primers para estudos moleculares gerais com genes mais completos, a exemplo deste, com um produto de 954pb, como mostrado da figura 5.

**Figura 5:** Primer pair 2.

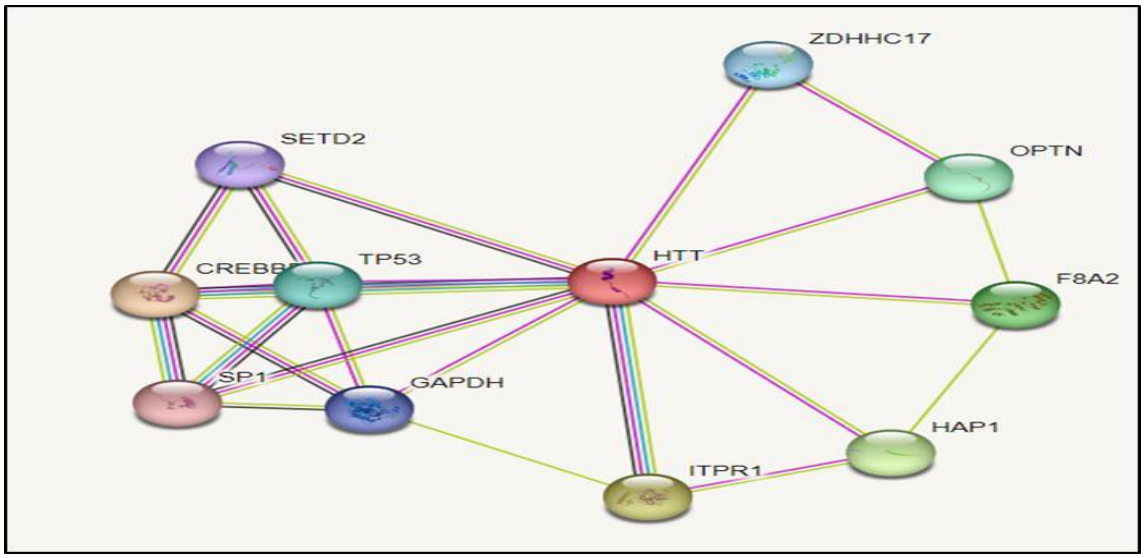
Primer pair 2

| | Sequence (5'->3') | Template strand | Length | Start | Stop | Tm | GC% | Self complementarity | Self 3' complementarity |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Forward primer | TCTGCCAGCACTCAAGAAGG | Plus | 20 | 981 | 1000 | 59.96 | 55.00 | 5.00 | 0.00 |
| Reverse primer | TCTGCAGGCCCAAATACTGG | Minus | 20 | 1934 | 1915 | 60.03 | 55.00 | 6.00 | 2.00 |
| Product length | 954 | | | | | | | | |

**Fonte:** Autoria própria (2024).

Nesse contexto, faz-se necessário citar a importância dos biomarcadores para a detecção da DH. Sob esse viés, esses, são definidos como qualquer característica ou traço biológico que pode ser medido para avaliar processos fisiológicos ou patológicos ou para avaliar respostas a intervenções terapêuticas. Entretanto, apesar de estudos versarem sobre as poucas sequências do HTT com outras proteínas conhecidas, este estudo captou a homologia deste gene com 10 proteínas. Veja a figura 6 .

**Figura 6:** Rede de proteínas interligadas ao gene HTT.




**Fonte:**https://stringdb.org/cgi/network?taskId=bKwji8LCXheQ&sessionId=bYTVnI6ACke

A figura supracitada evidencia possíveis vias biológicas e moleculares em que a proteína Huntingtin está envolvida, o que pode ser relevante para entender as funções normais da proteína e as disfunções associadas à Doença de Huntington. Sendo assim, a TP53 é Uma proteína reguladora chave envolvida na apoptose e no controle do ciclo celular; CREBBP: Um coativador transcricional que interage com várias proteínas associadas à transcrição; GAPDH: Uma proteína envolvida no metabolismo celular, frequentemente usada como controle em estudos de expressão gênica; ITPR1 e HAP1: São proteínas envolvidas na regulação de cálcio e vias neuroprotetoras, o que é de suma importânia para o papel neurodegenerativo da Huntingtin na doença de Huntington.

. Não obstante, diversos genes que podem ser biomarcadores para a DH também foram encontrados, como, MAOB, MAOA, DIABLO, ATF5, AIFM1, CNR1, SLC29A1, RCAN1, OGG1, IP6K2, FAAH e PRNP.

**Tabela 2:** Exemplos de Genes Biomarcadores para a DH com (dis) funções e alvos terapêuticos.

| Genes | Função | Disfunção na DH | Alvo terapêutico |
|---|---|---|---|
| **MAOB** | Decompõe neurotransmissores, como a dopamina. | Está associado ao estresse oxidativo, que contribui para a morte neuronal | Inibidores da MAOB, que aumentem os níveis de dopamina, como |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | Selergilina e Rosagilina. |
| **MAOA** | Degradação de neurotransmissores, como serotonina e norepinefrina | Sintomas psiquiátricos, como ansiedade e depressão | Inibidores de MAOA, que controlem a serotonina e norepinefrina, como a moclobemida. |
| **DIABLO** | Promove a apoptose, antagonizando as proteínas inibidoras da apoptose (IAPs). | Alteração do equilíbrio entre proteínas pró-apoptóticas e antiapoptóticas, levando à morte celular neuronal acelerada | Desenvolver terapias que bloqueiem sua função, como moléculas miméticas de IAP, terapias mitocondriais e antioxidantes. |
| **ATF5** | Resposta ao estresse celular | estresse celular crônico causado pela acumulação da proteína Huntingtin mutante. | Aumentar a expressão de ATF5, protegendo os neurônios contra os efeitos tóxicos da proteína huntingtina mutante. |

**Fonte:** Autoria própria (2024).

Esses genes e proteínas estão envolvidos em muitos dos mecanismos celulares que são afetados na Doença de Huntington, como estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, apoptose, excitotoxicidade e neurotransmissão. Eles oferecem potenciais alvos terapêuticos e são de interesse para a compreensão dos processos degenerativos na DH. Manipular as vias reguladas por esses genes pode ajudar a desenvolver estratégias para retardar ou prevenir a progressão da doença. Por esses motivos, com a utilização deles, medições que devem ser objetivas, reprodutíveis, sensíveis, específicas e obtidas com o mínimo de invasão poderão ser fornecidas, causando o menor desconforto possível ao paciente (MARTÍN-MARTÍNEZ; VALOR, 2022).

Não obstante, a doença de Huntington não possui cura, e devido à falta de disponibilidade de tratamentos, curativos ou modificadores da doença, grande parte da prática clínica nos cuidados de DH até à data tem se centrado no tratamento sintomático

(WIGGINS; FEIGIN, 2021). Desse modo, o uso de ressonância magnética (MRI) tem sido cada vez mais usado para quantificar alterações cerebrais durante os estágios iniciais da doença, haja vista que os portadores do gene da DH mostram perda neuronal proeminente por doença em estágio terminal (JOHNSON; GREGORY, 2019).

Outrossim, é crucial destacar a importância da utilização da Deep Brain Stimulation (DBS), isto é, Estimulação Cerebral Profunda (ECP) na doença de Huntington. Trata-se de uma técnica cirúrgica neurológica que envolve a implantação de eletrodos no cérebro, os quais são conectados a um dispositivo de estimulação elétrica, semelhante a um marcapasso. Esses eletrodos enviam impulsos elétricos a áreas específicas do cérebro para modular a atividade neural. O DBS é utilizado principalmente para o tratamento de doenças neurológicas e distúrbios de movimento, como é o caso da DH, quando outras terapias não são eficazes. É um procedimento ajustável e reversível, ou seja, a intensidade da estimulação pode ser ajustada, e o dispositivo pode ser desligado ou removido se necessário, além de promover Melhora da qualidade de vida dos pacientes, permitindo maior independência e mobilidade.

Foram identificados 20 estudos que incluíram 42 pacientes com Doença de Huntington (DH). O impacto da estimulação cerebral profunda (DBS) no globus pallidus internus (GPi) foi avaliado por meio da pontuação total da Escala Unificada de Avaliação da Doença de Huntington (do inglês, Unified Huntington's Disease Rating Scale - UHDRS) em 10 desses estudos, demonstrando uma melhoria entre 5,4% e 34,5%. Além disso, 4 estudos relataram um aumento na pontuação motora, que variou de 3,8% a 97,8%. O DBS-GPi bilateral também foi eficaz na redução da subpontuação da coreia em todos os estudos analisados, com uma redução percentual média entre 21,4% e 73,6% (BONOMO *et al*., 2021)

Outrossim, no Brasil, a Resolução do Conselho Federal de Enfermagem (COFEN) n°468/2014, estabelece com atuação privativa do enfermeiro em aconselhamento genético, no âmbito da equipe de enfermagem (Cofen, 2014). Com a finalidade de difundir a atuação do enfermeiro na área de genética e genômica, desde 2017, a Sociedade Brasileira de Enfermagem em Genética e Genômica (SBEGG) congrega enfermeiros ligados à área na assistência, ensino e pesquisa com enfoque transdisciplinar entre a ciências humanas, exatas e biológicas. A interação da enfermagem com a genética e a genômica nasce como uma nova especialidade e uma nova tecnologia de cuidado aos pacientes possibilitando refletir como as informações genéticas influenciam as decisões em saúde.

Sendo assim, o aprimoramento dos conhecimentos do enfermeiro em genética e genômica pode ser uma excelente estratégia para melhoria na profilaxia, diagnóstico e tratamento, pois papeis importantes podem ser feitos, como informar o indivíduo sobre a DH, explicando de maneira solícita e cautelosa que não existe cura e nem prevenção, o que são os graus de risco, quais são suas opções de testes, entre outros fatores que atenuem os impactos psicológicos, podendo contribuir para a diminuição nos índices de morbidade e mortalidade ligados às doenças genéticas, como a aludida neste projeto.

Ademais, é fulcral destacar a importância da utilização da Escala de Barthel, uma vez que esta é uma ferramenta útil para avaliar a funcionalidade do paciente, monitorar o progresso durante o tratamento e planejar intervenções de reabilitação, pois analisa capacidade de alimentação, transferência para o banheiro, banho, higiene pessoal, vestir-se, controle de intestino e bexiga, uso do vaso sanitário, movimentação (mobilidade), subir e descer escada e deambulação. No entanto, é importante notar que a interpretação dos resultados deve levar em consideração as necessidades individuais do paciente e o contexto clínico específico.

Sob essa ótica, diante da interpretação correta da Escala de Barthel, é possível construir diagnósticos efetivos e focados no paciente acometido pela Doença de Huntington a partir da NANDA I, em que cada diagnóstico é descrito de forma padronizada, incluindo uma definição, fatores relacionados (etiologia ou causas) e características definidoras (sinais e sintomas). Somando a isso, os diagnósticos de enfermagem da NANDA-I são projetados para fornecer uma linguagem comum e uma estrutura consistente para os enfermeiros comunicarem suas observações clínicas, avaliações e planos de cuidados.

Não obstante, saber a intervenção correta e posteriormente analisar a eficácia dos resultados é indispensável ao paciente com DH. Sob esse viés, é crucial destacar a utilização da NIC (Classificação das Intervenções em Enfermagem), por esta possuir uma classificação padronizada que descreve as intervenções de enfermagem, ou seja, apresenta as atividades realizadas pelos enfermeiros para promover a saúde, prevenir doenças, tratar condições de saúde ou ajudar os pacientes a lidar com problemas de saúde. Ademais, é de suma importância citar a NOC (Classificação dos Resultados em Enfermagem), visto que esta classificação ajuda os enfermeiros a avaliarem a eficácia de suas intervenções, monitorar o progresso do paciente ao longo do tempo e comunicar os resultados do cuidado de forma clara e objetiva.

## Conclusão

A Doença de Huntington (DH) continua a ser um dos maiores desafios no campo das doenças neurodegenerativas, devido à sua progressão lenta e irreversível, afetando múltiplos sistemas e levando à perda da qualidade de vida dos pacientes. Embora a compreensão dos mecanismos genéticos e moleculares tenha avançado, ainda há uma lacuna significativa no desenvolvimento de terapias eficazes que possam modificar o curso da doença. A análise de biomarcadores genéticos e o estudo de novas vias moleculares oferecem caminhos promissores para a identificação de alvos terapêuticos, como evidenciado pelos genes envolvidos nas vias apoptóticas, estresse oxidativo e disfunções mitocondriais.

Além disso, o papel da Estimulação Cerebral Profunda (DBS) mostrou-se eficaz na redução de sintomas motores em pacientes com DH, demonstrando o potencial das terapias neuromoduladoras. Apesar dessas inovações, o manejo da doença ainda é predominantemente sintomático, reforçando a importância de estratégias integradas que envolvam aconselhamento genético, cuidado interdisciplinar e intervenções personalizadas.

Somado a isso, a atuação do enfermeiro no aconselhamento genético, aliada ao conhecimento em genética e genômica, desempenha um papel essencial na detecção precoce, orientação e cuidado integral dos pacientes e suas famílias. A utilização de ferramentas diagnósticas, como a Escala de Barthel, e classificações padronizadas, como NANDA, NIC e NOC, também reforçam a necessidade de uma abordagem sistemática e centrada no paciente. Dessa forma, promover o aprimoramento do conhecimento genético no âmbito da enfermagem pode contribuir de forma significativa para a profilaxia, diagnóstico e, principalmente, para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes com DH.

## Agradecimentos

Primeiramente, agradeço a Deus pela força, determinação e saúde que tem me dado, à minha família e amigos pelo constante incentivo, amor e compreensão durante todo o processo de pesquisa, e por último à minha namorada por sempre se fazer presente e por estar comigo durante as madrugadas para que eu não dormisse enquanto realizava este trabalho. Ademais, gostaria de expressar minha sincera gratidão ao meu orientador Igor Luiz Vieira de Lima Santos pela orientação privilegiada e sólida. Sua experiência e

visão foram fundamentais para o sucesso deste projeto. No mais, estendo minha gratidão ao Centro de Educação e Saúde e ao PIVIC/UFCG.

## Referências

AHB, Associação Huntington Brasil (2023). "O que é Huntington."

BARKER, R.A. *et al*. Huntingtin-lowering strategies for Huntington's disease. **Expert Opin Investig Drugs**. 2020 Oct;29(10):1125-1132. doi: 10.1080/13543784.2020.1804552. Epub 2020 Aug 14. PMID: 32745442.

BONOMO, R. *et al*. Deep brain stimulation in Huntington's disease: a literature review. **Neurol Sci.** 2021 Nov;42(11):4447-4457. doi: 10.1007/s10072-021-05527-1. Epub 2021 Sep 1. PMID: 34471947.

BULECHEK, G. M. *et al*. **Classificação das Intervenções de Enfermagem (NIC)** . Louis, Missouri: Elsevier, 2016.

CARDOSO, M. C. V. *et al*. ENFERMAGEM EM GENÔMICA: O ACONSELHAMENTO GENÉTICO NAS PRÁTICAS ASSISTENCIAIS. Reme : **Rev. Min. Enferm**., Belo Horizonte, v. 20, e956, 2016. acessos em 13 maio 2023. Epub 04-Maio-2017.

EHDN, European Huntington's Disease Network (2023). "O que é Huntington."

FIELDS, E. *et al*. Gene targeting techniques for Huntington's disease. **Ageing Res Rev**. 2021 Sep;70:101385. doi: 10.1016/j.arr.2021.101385. Epub 2021 Jun 5. PMID: 34098113; PMCID: PMC8373677.

GONÇALVES, T. L. P. *et al*. Doença neurodegenerativa rara: sistematização da assistência de enfermagem em pacientes acometidos pela doença de Huntington. **Revista de Saúde Pública do Paraná**, v. 5, n. 2, 6 jun. 2022.

GHOSH, R.; TABRIZI, S. J. Huntington disease. **Handb Clin Neurol**. 2018;147:255-278. doi: 10.1016/B978-0-444-63233-3.00017-8. PMID: 29325616.

HERDMAN, H. **Nanda Diagnósticos Internacionais De Enfermagem: definições e classificação**. 12. ed. SL: Thieme Medical Publishers, 2021.

JAMWAL, S.; KUMAR, P. Insight Into the Emerging Role of Striatal Neurotransmitters in the Pathophysiology of Parkinson's Disease and Huntington's Disease: **A Review. Curr Neuropharmacol**. 2019;17(2):165-175. doi: 10.2174/1570159X16666180302115032. PMID: 29512464; PMCID: PMC6343208.

JOHNSON, E. B.; GREGORY, S. Huntington's disease: Brain imaging in Huntington's disease. **Prog Mol Biol Transl Sci**. 2019;165:321-369. doi: 10.1016/bs.pmbts.2019.04.004. Epub 2019 May 15. PMID: 31481169.

KIM, A. *et al*. Novos caminhos para o tratamento da doença de Huntington. **Jornal Internacional de Ciências Moleculares** . 2021; 22(16):8363.

LANDLES, C.; BATES, G. P. Huntingtin and the molecular pathogenesis of Huntington's disease. **Fourth in molecular medicine review series**. EMBO Rep. 2004 Oct;5(10):958-63. doi: 10.1038/sj.embor.7400250. PMID: 15459747; PMCID: PMC1299150.

MARTELLI, A. Aspectos clínicos e fisiopatológicos da Doença de Huntington. **Archives of Health Investigation**, [S. l.], v. 3, n. 4, 2014. Disponível em: https://www.archhealthinvestigation.com.br/ArcHI/article/view/687..

MARTÍ-MARTÍNEZ, S.; VALOR, L. M. A Glimpse of Molecular Biomarkers in Huntington's Disease. **Int J Mol Sci**. 2022 May 12;23(10):5411. doi: 10.3390/ijms23105411. PMID: 35628221; PMCID: PMC9142992.

MEEM, T. M. *et al*.; A Comprehensive Bioinformatics Approach to Identify Molecular Signatures and Key Pathways for the Huntington Disease. **Bioinform Biol Insights**. 2023 Nov 27;17:11779322231210098. doi: 10.1177/11779322231210098. PMID: 38033382; PMCID: PMC10683407.

MOORHEAD, S. *et al*. **Classificação dos resultados de enfermagem (NOC): mensuração dos resultados de saúde** . Louis, Missouri: Elsevier, 2018.

MORENA, E. *et al*. Peripheral Biomarkers in Manifest and Premanifest Huntington's Disease. **Int J Mol Sci**. 2023 Mar 23;24(7):6051. doi: 10.3390/ijms24076051. PMID: 37047023; PMCID: PMC10094222.

NANCE, M. A. Genetics of Huntington disease. **Handb Clin Neurol**. 2017;144:3-14. doi: 10.1016/B978-0-12-801893-4.00001-8. PMID: 28947123

PAIVA, D. P. L. *et al*. General characteristics of Huntington's disease and the challenges with everyday life: a literature review. **J Health Biol Sci**. 2022; 10(1):1-11.

RASKIN, S. *et al*. Doença de Huntington: análise de DNA na população brasileira. **Arq. Neuro-Psiquiatr**. 2000;58(4):977-85

SAVITT, D.; JANKOVIC, J. Fenótipo clínico em portadores de alelos intermediários no gene Huntington. **J Neurol Sci**. 2019;42:57–61

STOKER, T. B. *et al*. Huntington's disease: diagnosis and management. **Pract Neurol**. 2022 Feb;22(1):32-41. doi: 10.1136/practneurol-2021-003074. Epub 2021 Aug 19. PMID: 34413240.

TABRIZI, S. J. *et al*. Huntington disease: new insights into molecular pathogenesis and therapeutic opportunities. **Nat Rev Neurol**. 2020 Oct;16(10):529-546. doi: 10.1038/s41582-020-0389-4. Epub 2020 Aug 14. PMID: 32796930.

TIPPETT, L. J. **et al**. The Complexity of Clinical Huntington's Disease: Developments in Molecular Genetics, Neuropathology and Neuroimaging Biomarkers. **Adv Neurobiol**. 2017;15:129-161. doi: 10.1007/978-3-319-57193-5_5. PMID: 28674980.

WIGGINS, R.; FEIGIN, A. Emerging therapeutics in Huntington's disease. **Expert Opin Emerg Drugs**. 2021 Sep;26(3):295-302. doi:10.1080/14728214.2021.1962285. Epub 2021 Aug 6. PMID: 34319843

# CAPÍTULO 12

## SISTEMA COLINÉRGICO: DA NEUROQUÍMICA À ORGANIZAÇÃO FUNCIONAL

## *THE CHOLINERGIC SYSTEM: FROM NEUROCHEMISTRY TO FUNCTIONAL ORGANIZATION*

*DOI: https://doi.org/10.56001/25.9786501330570.12*

*Submetido em: 26/05/2026*
*Revisado em: 05/06/2026*
*Publicado em: 09/06/2026*

**Natália Hentschke**
Universidade Federal de Santa Maria, Departamento de Enfermagem, Santa Maria-RS
https://lattes.cnpq.br/7388411381669528

**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, Curso de Farmácia, Santa Maria – RS
http://lattes.cnpq.br/7312380567761561

**Beatriz Noal de Campos**
Universidade Federal de Santa Maria, Departamento de Enfermagem, Santa Maria-RS
https://lattes.cnpq.br/0317493976886476

**Ana Carolina Martini Benicio**
Universidade Federal de Santa Maria, Departamento de Enfermagem, Santa Maria-RS
http://lattes.cnpq.br/8463664445400279

**Renata de Freitas Valau Greff**
Universidade Federal de Santa Maria, Departamento de Enfermagem, Santa Maria-RS

http://lattes.cnpq.br/3338737819901556

**Caroline Kemmerich**

Universidade Federal de Santa Maria, Departamento de Farmácia, Santa Maria-RS

https://lattes.cnpq.br/0856240561084274

**Fernanda Barbisan**

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

http://lattes.cnpq.br/1428674947616182

**Sofia Laura Thom**

Universidade Federal de Santa Maria, Departamento de Farmácia, Santa Maria-RS

https://lattes.cnpq.br/2380530874654568

**Gustavo Figueiredo Prestes**

Universidade Federal de Santa Maria, Departamento de Medicina, Santa Maria-RS

http://lattes.cnpq.br/5161235433538317

## Introdução

O sistema nervoso central (SNC) é constituído pelo encéfalo e pela medula espinhal, desempenhando papel fundamental na recepção, transmissão, integração e processamento de informações. Sua atividade funcional ocorre por meio dos neurônios, células especializadas na condução de impulsos nervosos e na comunicação sináptica, bem como das células da glia, que exercem funções de suporte estrutural, proteção, nutrição e modulação da atividade neuronal (Free *et al.*, 2024). As sinapses funcionam como pontos de conexão especializada entre um neurônio transmissor e uma célula receptora, que pode ser outro neurônio ou um tecido efetor. O processo de comunicação tem início quando um impulso elétrico, conhecido como potencial de ação, atinge a terminação do neurônio pré-sináptico, nesse local, as substâncias químicas responsáveis pela sinalização, os neurotransmissores, permanecem armazenados no interior de pequenas estruturas chamadas vesículas sinápticas. Uma vez liberados no espaço intercelular, os neurotransmissores se difundem até encontrarem e ativarem receptores específicos na membrana da célula pós-sináptica, convertendo o sinal químico novamente em uma resposta biológica (Poole *et al.*, 2020; Meldolesi, 2025).

Nesse contexto, destacam-se os sistemas de neurotransmissão presentes no SNC, entre os quais o sistema nervoso colinérgico central desempenha papel essencial na modulação

das funções cerebrais. Esse sistema constitui um dos principais mecanismos de comunicação neuronal, sendo formado por neurônios colinérgicos capazes de sintetizar acetilcolina (ACh). Esses neurônios distribuem-se predominantemente no córtex cerebral, no hipocampo e no prosencéfalo basal, projetando fibras para outros neurônios que apresentam receptores nicotínicos (nAChRs) e muscarínicos (mAChRs). Em todos os níveis, essas células estão interligadas por sinapses, formando circuitos neurais amplos e complexos, envolvidos em funções como aprendizagem, memória, emoção, linguagem e outras habilidades cognitivas (He *et al*., 2023). Dessa forma, a compreensão detalhada do sistema colinérgico é fundamental, dado que ele atua como um dos principais eixos de modulação da homeostase do sistema nervoso central e periférico.

Além disso, a ACh não é apenas o primeiro neurotransmissor identificado, mas o mediador crítico de processos cognitivos superiores, conforme já citados acima. Do ponto de vista clínico, o domínio do conhecimento de sua organização e funcionamento é o que permite compreender a fisiopatologia de desordens neurodegenerativas severas, como a Doença de Alzheimer, além de condições neuromusculares. Portanto, detalhar sua arquitetura molecular, receptores (nicotínicos e muscarínicos), vias de projeção e a sua relação com os processos cognitivos é o passo inicial indispensável para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas e para a interpretação de dados experimentais em neurofarmacologia.

Diante desse contexto, o objetivo desse capítulo foi fornecer uma visão integrada da biologia do sistema colinérgico, explorando desde a síntese e degradação da acetilcolina até a distribuição neuroanatômica de seus principais núcleos e vias, evidenciando a sua função.

## Síntese, liberação e degradação da acetilcolina

A acetilcolina (ACh) é produzida no citoplasma a partir da colina e da acetil-CoA, por ação catalítica da enzima colina acetiltransferase (ChAT). A acetil-CoA, por sua vez, é formada nas mitocôndrias, que se encontram em grande quantidade nas terminações nervosas (Katzung, 2023). Já a colina é captada no espaço extracelular por duas vias, um sistema de transporte de baixa afinidade, independente de Na+ e um sistema de alta afinidade, dependente de Na+ e Cl- (CHT1, do inglês choline transporter), sendo recaptada pelo terminal pré-sináptico e reutilizada no processo de síntese de nova ACh. Após a ACh ser liberada pelo neurônio colinérgico, ela é degradada rapidamente pela

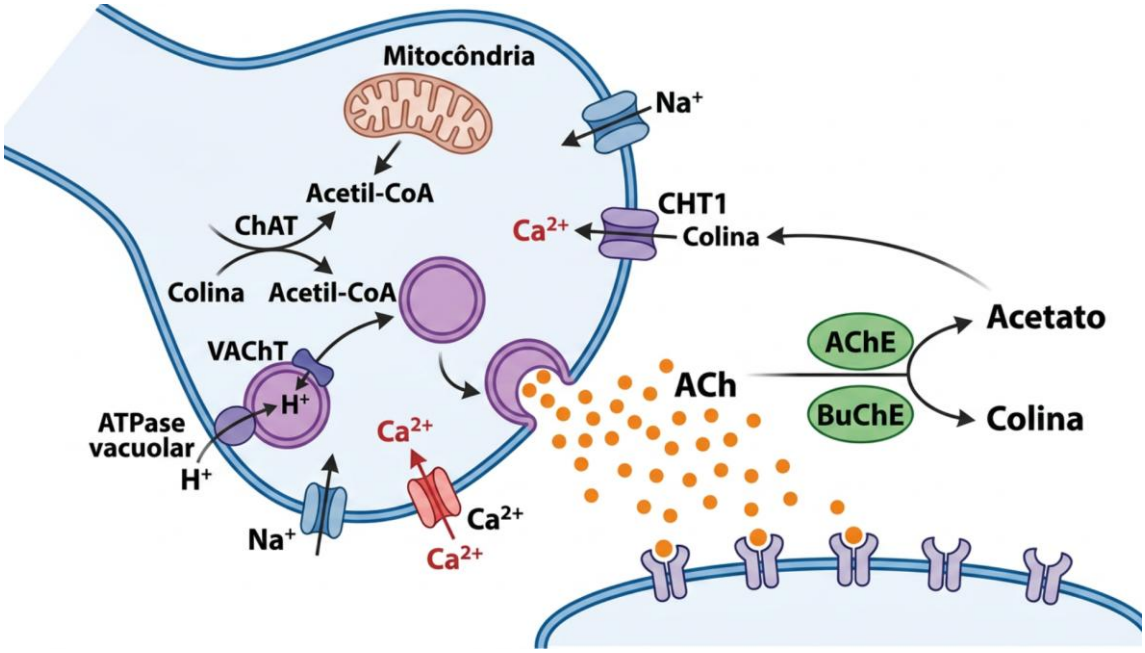
enzima acetilcolinesterase (AChE), originando acetato e colina, que serão reutilizados para a síntese de ACh novamente (Sullivan; Houser; Koch, 2025).

A acetilcolina é armazenada em vesículas sinápticas, onde suas moléculas são transportadas pelo VAChT (Vesicular Acetylcholine Transporter) por meio de um gradiente eletroquímico de prótons ($H^+$). Esse gradiente é estabelecido pela ATPase vacuolar, e o efluxo de prótons da vesícula está acoplado à captação de ACh para o seu interior, ocorrendo contra o gradiente de concentração. (Sullivan; Houser; Koch, 2025).

A liberação da acetilcolina (ACh) no terminal nervoso é desencadeada pela chegada de um impulso elétrico, conduzido por canais de sódio sensíveis à voltagem. Quando esse potencial de ação alcança a extremidade do neurônio, ele promove a abertura de canais de cálcio voltagem-dependentes, permitindo que íons Ca2 entrem no citoplasma pré-sináptico. Esse aumento na concentração interna de cálcio atua como um sinal químico que força as vesículas carregadas de neurotransmissores a se fundirem com a membrana celular, despejando a ACh na fenda sináptica (Poku; Amissah, 2025).

A sinalização no sítio pós-juncional é rapidamente interrompida pela ação da AChE e da butirilcolinesterase (BuChE), enzimas responsáveis pela hidrólise da ACh, atuando, assim, como correguladoras da neurotransmissão colinérgica (Xu *et al.*, 2023).

**Figura 1.** Via metabólica da acetilcolina em neurônios colinérgicos, destacando os processos de síntese, exocitose, hidrólise e recaptação de colina.




*Neurotransmissão colinérgica. A colina é captada pelo transportador de colina de alta afinidade (CHT1) e utilizada pela colina acetiltransferase (ChAT) para sintetizar acetilcolina (ACh) a partir de colina e acetil-CoA. A ACh é armazenada em vesículas sinápticas pelo transportador vesicular de acetilcolina (VAChT) e liberada na fenda sináptica após o influxo de $Ca^{2+}$. Na fenda, a acetilcolina é hidrolisada pela acetilcolinesterase (AChE) e pela butirilcolinesterase (BuChE), produzindo colina e acetato. A colina

liberada é então recaptada pelo terminal pré-sináptico para reutilização na síntese de novas moléculas de ACh. **Fonte:** Elaborada pelo autor (2026).

## Receptores colinérgicos

- **Nicotínicos (ionotrópicos)**

Os canais controlados por ligantes, também chamados de receptores ionotrópicos, são formados por múltiplas subunidades proteicas e permitem a abertura direta de canais iônicos após a ligação de neurotransmissores, promovendo transmissão sináptica rápida no sistema nervoso central (Gray, 2023). Entre esses receptores, destacam-se os receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs), especialmente os subtipos α4β2 (heteromérico) e α7 (homomérico), amplamente distribuídos em regiões como hipocampo, córtex e gânglios da base (ElNebrisi *et al.*, 2025). Esses receptores desempenham papéis fundamentais em funções como cognição, humor, dor e neuroproteção, o que justifica seu interesse como alvos terapêuticos em condições como Doença de Alzheimer, TDAH, esquizofrenia e depressão maior (Yang *et al.*, 2017).

Na Doença de Alzheimer, evidências indicam que a coativação dos receptores α7 e α4β2 pode reverter efeitos neurotóxicos induzidos pela proteína β-amiloide, como a disfunção dos receptores AMPA e o comprometimento da potenciação de longo prazo (LTP), processo essencial para a formação da memória (Roberts *et al.*, 2021). Além disso, estudos com alcaloides do tabaco demonstram que esses compostos interagem diretamente com nAChRs, especialmente com os subtipos α4β2 e α7, atuando como agonistas com diferentes graus de potência e eficácia. No entanto, diferentemente dos moduladores alostéricos positivos (PAMs), esses alcaloides não potencializam a ação da acetilcolina e, em determinadas condições, podem até exercer efeitos inibitórios sobre a função do canal (Alijevic *et al.*, 2020).

Nesse cenário, a plasticidade neural, definida como a capacidade do sistema nervoso de modificar suas conexões em resposta a experiências e estímulos, emerge como um processo central para a compreensão dessas interações (Goto, 2022). Em consonância com esse conceito, estudos experimentais demonstram que a acetilcolina pode induzir depressão sináptica, contribuindo para o enfraquecimento de conexões previamente estabelecidas e já obsoletas, esse processo pode ser posteriormente revertido em potenciação por sinais de recompensa, evidenciando seu papel fundamental na modulação da plasticidade sináptica (Ang *et al.*, 2021). Em estudo sobre o papel dos receptores nicotínicos de acetilcolina α4β2 em tecido cortical humano de pacientes com epilepsia do

lobo temporal, os resultados sugerem que esses receptores regulam o equilíbrio entre excitação e inibição no córtex por meio da modulação da liberação de neurotransmissores, evidenciando um papel relevante na dinâmica sináptica e, potencialmente, na plasticidade neural em condições patológicas (Martinello, 2025). Já o receptor α7-nAChR atua como um modulador crítico da plasticidade sináptica no hipocampo, convertendo a sinalização colinérgica em influxo de cálcio que regula mecanismos de LTP, LTD e o equilíbrio excitação–inibição. Paralelamente, evidências in vivo sugerem alterações na disponibilidade desse receptor em estágios iniciais da neurodegeneração, indicando seu potencial como alvo de investigação e biomarcador funcional (Letsinger *et al.*, 2021; Coughlin *et al.*, 2020).

- **Muscarínicos (metabotrópicos)**

Existem cinco subtipos de mAChR (M1, M2, M3, M4 e M5) que são acoplados à proteína G (GPCRs, do inglês G protein-coupled receptors), que atuam promovendo o aumento de mensageiros secundários no interior da célula, como o AMP cíclico (AMPc), o cálcio ($Ca^{2+}$) e os fosfoinositídeos. Esse processo se inicia quando o ligante se liga de forma seletiva a um receptor presente na membrana plasmática. A ativação do receptor desencadeia, então, a ativação de uma proteína G localizada na face interna da membrana, que passa a se ligar ao GTP (Zastrow, 2023). Esses receptores desempenham papel fundamental na transdução de sinais, convertendo estímulos extracelulares em respostas intracelulares específicas (Zhang *et al.*, 2023).

Os subtipos M1, M3 e M5 acoplam-se preferencialmente a proteínas Gq/11, promovendo a ativação da fosfolipase C e o aumento do cálcio intracelular. Em contraste, os receptores M2 e M4 associam-se a proteínas Gi/o, levando à inibição da adenilil ciclase e à redução dos níveis intracelulares de AMP cíclico (Nelic *et al.*, 2024). Cada subtipo de mAChR apresenta características farmacológicas próprias e um padrão específico de distribuição tanto no sistema nervoso central quanto em tecidos periféricos. O receptor M1, está amplamente distribuído no sistema nervoso central, incluindo o córtex cerebral e o hipocampo, estando relacionado principalmente ao funcionamento cognitivo (Brown *et al.*, 2021). O receptor M2, encontra-se predominantemente no átrio cardíaco e no nó sinoatrial. Sua ativação promove a inibição da atividade simpática sobre o coração, resultando na redução da contratilidade e da frequência cardíaca (Dolejší *et al.*, 2024). Já o receptor M3, está presente em diversos tecidos de musculatura lisa, como brônquios, trato gastrointestinal, pupilas e vasos sanguíneos. Ele desempenha funções como a

constrição brônquica, a contração da musculatura gastrointestinal, a miose e a vasodilatação. Além disso, também está presente nas glândulas sudoríparas, sendo um caso particular de ativação colinérgica sob controle simpático (Urso *et al.*, 2020; Chen *et al.*, 2020). O receptor M4, localiza-se no sistema nervoso central e está envolvido na modulação da liberação de dopamina (Brown *et al.*, 2021). Por fim, o receptor M5, encontra-se principalmente na substância negra e em células endoteliais cerebrais, participando da regulação da liberação de dopamina e de vias de sinalização intracelular envolvendo cálcio e óxido nítrico (Zuccolo *et al.*, 2019).

Dentre esses subtipos, aqueles expressos no sistema nervoso central, especialmente o receptor M1, têm despertado grande interesse devido à sua participação em processos cognitivos e à sua possível implicação em doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer. Esta é caracterizada pelo acúmulo de proteína $\beta$-amiloide fora dos neurônios e de proteína tau no interior das células, formando alterações que levam à morte neuronal e a danos ao tecido cerebral. Trata-se da principal causa de demência, responsável por cerca de 60% a 80% dos casos diagnosticados (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2025).

Nesse contexto, estudos sobre a ativação e modulação dos receptores muscarínicos M1 apontam potenciais benefícios terapêuticos no tratamento de distúrbios neurológicos (Naznin *et al.*, 2022), produzindo efeitos pró-cognitivos, particularmente em testes de memória de curto prazo, aprendizagem e cognição (Bakker *et al.*, 2021). Além de contribuir para a redução da formação de placas β-amiloides em modelos de camundongos fêmeas (ABD-Elrahman *et al*., 2024). Estudos em camundongos também mostraram que a ativação de M1 torna as respostas neuronais mais rápidas e consistentes, reduz a sincronia da rede neural e melhora a transmissão de informações sensoriais (Qi; Feldmeyer, 2022).

Entretanto, apesar dos efeitos benéficos observados, a baixa seletividade dos fármacos disponíveis pode resultar na ativação de outros subtipos muscarínicos, levando ao surgimento de efeitos adversos. Dessa forma, busca-se o desenvolvimento de compostos mais seletivos, que possibilitem explorar de forma mais segura o potencial terapêutico do receptor M1 (Nathan *et al.,* 2022; Montejo-López *et al.*, 2024).

## Organização anatômica

Os neurônios colinérgicos do prosencéfalo basal são a principal fonte de ACh para o córtex e o hipocampo, inervando grandes territórios corticais envolvidos na atenção,

aprendizagem e memória (Geula *et al.*, 2025). No córtex, a ACh atua como um neuromodulador, ajustando a excitabilidade neuronal, a liberação de neurotransmissores, as oscilações e o acoplamento neurovascular, coordenando assim as redes distribuídas e necessárias para a cognição (Chen *et al.*, 2022).

O sistema colinérgico do prosencéfalo basal é organizado em grupos neuronais que projetam para o hipocampo, o córtex e outras estruturas, desempenhando papel fundamental na modulação da atenção, memória e estados comportamentais (Ananth *et al.*, 2023). Esses grupos são classicamente denominados Ch1–Ch4 e incluem estruturas como o Septo medial e o Núcleo Basal de Meynert como principais polos de projeção (Geula *et al.*, 2025).

Os grupos Ch1–Ch2, localizados na região septal medial e banda diagonal, projetam-se predominantemente para o hipocampo e o córtex entorrinal, estando associados a uma modulação mais focal, especialmente relacionada à memória e aos ritmos hipocampais (Nuñez; Buño, 2021). Já o grupo Ch4, correspondente ao núcleo basal de Meynert, apresenta projeções amplas e organizadas em gradientes topográficos, alcançando extensas áreas do córtex frontal, parietal e temporal, além da ínsula e da amígdala, o que reflete seu papel difuso na modulação cortical (Chakraborty *et al.*, 2024)

Essas estruturas tem sido amplamente investigada no contexto das doenças neurodegenerativas, especialmente na Doença de Alzheimer, na qual o Núcleo Basal de Meynert apresenta alterações como atrofia, associadas a prejuízos de memória e cognição (Xu *et al.*, 2021). Estudos com ressonância magnética ponderada em T1 demonstram a possibilidade de quantificar alterações volumétricas no NBM, no córtex entorrinal (EC) e no hipocampo (HC). Evidências transversais indicam que, embora as alterações estruturais no EC e no HC se tornem mais evidentes com a progressão do comprometimento cognitivo leve (CCL), o NBM apresenta sinais mais precoces de degeneração, com atrofia detectável já nas fases iniciais. Além disso, a redução da densidade de neurônios colinérgicos tem sido associada à diminuição da integridade do núcleo e de suas projeções para o lobo temporal, especialmente em direção ao polo temporal do giro temporal superior e ao giro parahipocampal (Shafiee *et al.*, 2024; Lin *et al.*, 2022).

## Sistema Colinérgico e sua relação com os processos cognitivos e emocionais

No sistema nervoso central, o sistema colinérgico está relacionado principalmente à aprendizagem, memória, linguagem, plasticidade neural, regulação do humor e resposta ao estresse. A acetilcolina modula a excitabilidade neuronal e a comunicação entre diferentes regiões cerebrais, especialmente no hipocampo, córtex pré-frontal, amígdala e córtex cerebral, favorecendo a codificação e recuperação de informações. Alterações nesse sistema estão associadas a doenças neurodegenerativas e transtornos psiquiátricos, como doença de Alzheimer, ansiedade e depressão.

Em modelos biofísicos compostos por redes excitatórias e inibitórias interconectadas, a ação da ACh pode ser representada por alterações na excitabilidade neuronal, demonstrando que a sinalização colinérgica espacialmente restrita contribui para a formação de padrões específicos de plasticidade neural. Esse mecanismo exerce papel importante na integração de informações e na adaptação funcional das redes cerebrais durante o processo de aprendizagem (Yang *et al.*, 2023). Evidências experimentais reforçam a relevância da ACh na memória e no aprendizado, uma vez que estudos em camundongos demonstraram que a perda da inervação colinérgica entre o prosencéfalo basal e o hipocampo está associada a déficits de memória observados na Doença de Alzheimer. Em contrapartida, a ativação quimiogenética desse circuito foi capaz de restaurar a memória espacial e o reconhecimento de objetos em modelos experimentais da doença (Liu *et al.*, 2022). Além disso, níveis elevados de ACh favorecem o armazenamento de novas memórias por meio do fortalecimento das conexões sinápticas, enquanto níveis reduzidos permitem a recuperação de informações previamente armazenadas, evidenciando a importância da neurotransmissão colinérgica nos mecanismos de codificação e evocação da memória (Gabriele *et al.*, 2025).

Adicionalmente, a acetilcolina desempenha função relevante nos processos de linguagem ao modular funções cognitivas relacionadas à atenção, memória, aprendizagem e plasticidade neural. A sinalização colinérgica atua em regiões cerebrais envolvidas no processamento da linguagem, como os córtices pré-frontal, temporal e parietal, favorecendo a compreensão, a produção da fala e a aprendizagem linguística. A ACh também contribui para o direcionamento da atenção a estímulos linguísticos relevantes, facilita a codificação de novas informações verbais e promove a adaptação das redes neurais envolvidas na comunicação. Dessa forma, alterações no sistema

colinérgico podem estar associadas a déficits de linguagem observados em doenças neurodegenerativas, como a Doença de Alzheimer, resultando em prejuízos na compreensão, nomeação e fluência verbal (Dávila *et al.*, 2023).

Além de sua participação nos processos cognitivos, a ACh também exerce papel importante na regulação emocional. A neurotransmissão colinérgica influencia o humor, a ansiedade e a resposta ao estresse por meio da modulação de circuitos límbicos, especialmente no hipocampo, amígdala e córtex pré-frontal. O aumento da sinalização colinérgica pode intensificar respostas ao estresse e favorecer comportamentos semelhantes à ansiedade e depressão, uma vez que a ACh altera a excitabilidade neuronal e a plasticidade sináptica nessas regiões, além de influenciar a atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), responsável pela liberação de hormônios relacionados ao estresse (McCutcheon *et al.*, 2023).

## Referências

ABD-ELRAHMAN, Khaled S.; COLSON, Tash-Lynn L.; SARASIJA, Shaarika; FERGUSON, Stephen S. G. A M1 muscarinic acetylcholine receptor-specific positive allosteric modulator VU0486846 reduces neurogliosis in female Alzheimer's mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 173, 116388, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116388

Ang GWY, Tang CS, Hay YA, Zannone S, Paulsen O, Clopath C. The functional role of sequentially neuromodulated synaptic plasticity in behavioural learning. *PLoS Comput Biol*. 2021 Jun 10;17(6):e1009017. doi: 10.1371/journal.pcbi.1009017. PMID: 34111110; PMCID: PMC8192019.

Ananth, M.R., Rajebhosale, P., Kim, R. *et al.* Basal forebrain cholinergic signalling: development, connectivity and roles in cognition. *Nat Rev Neurosci* **24**, 233–251 (2023). https://doi.org/10.1038/s41583-023-00677-x

ALIJEVIC, Omar; MCHUGH, Damian; RUFENER, Lucien; MAZUROV, Anatoly; HOENG, Julia; PEITSCH, Manuel. An electrophysiological characterization of naturally occurring tobacco alkaloids and their action on human α4β2 and α7 nicotinic acetylcholine receptors. *Phytochemistry*, v. 170, 2020, 112187. DOI: https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2019.112187

ALZHEIMER'S ASSOCIATION. *Alzheimer's disease facts and figures 2025.* Chicago: Alzheimer's Association, 2025.

Bakker C, Tasker T, Liptrot J, et al. Safety, pharmacokinetics and exploratory pro-cognitive effects of HTL0018318, a selective M1 receptor agonist, in healthy younger adult and elderly subjects: a multiple ascending dose study. *Alzheimers Res Ther.* 2021;13(1):87. doi:10.1186/s13195-021-00816-5.

Brown AJH, Bradley SJ, Marshall FH, et al. From structure to clinic: Design of a muscarinic M1 receptor agonist with potential to treatment of Alzheimer's disease. *Cell.* 2021;184(24):5886-5901.e22. doi:10.1016/j.cell.2021.11.001.

Chakraborty, S., Haast, R.A.M., Onuska, K.M. *et al.* Multimodal gradients of basal forebrain connectivity across the neocortex. *Nat Commun* **15**, 8990 (2024). https://doi.org/10.1038/s41467-024-53148-x

Chen S, Liao B, Jin X, Wei T, He Q, Lin Y, Ai J, Gong L, Li H, Wang K. M3 receptor modulates extracellular matrix synthesis via ERK1/2 signaling pathway in human bladder smooth muscle cells. *J Cell Biochem.* 2020 Nov;121(11):4496-4504. doi: 10.1002/jcb.29688. Epub 2020 Feb 17. PMID: 32065420.

Chen, Z.-R.; Huang, J.-B.; Yang, S.-L.; Hong, F.-F. Role of Cholinergic Signaling in Alzheimer's Disease. *Molecules* **2022**, *27*, 1816. https://doi.org/10.3390/molecules27061816

Coughlin JM, Rubin LH, Du Y, Rowe SP, Crawford JL, Rosenthal HB, Frey SM, Marshall ES, Shinehouse LK, Chen A, Speck CL, Wang Y, Lesniak WG, Minn I, Bakker A, Kamath V, Smith GS, Albert MS, Azad BB, Dannals RF, Horti A, Wong DF, Pomper MG. High Availability of the α7-Nicotinic Acetylcholine Receptor in Brains of Individuals with Mild Cognitive Impairment: A Pilot Study Using $^{18}$F-ASEM PET. *J Nucl Med.* 2020 Mar;61(3):423-426. doi: 10.2967/jnumed.119.230979. Epub 2019 Aug 16. PMID: 31420499; PMCID: PMC9374031.

Dávila, G., Torres-Prioris, M.J., López-Barroso, D. *et al.* Turning the Spotlight to Cholinergic Pharmacotherapy of the Human Language System. *CNS Drugs* **37**, 599–637 (2023). https://doi.org/10.1007/s40263-023-01017-4

Dolejší E, Janoušková A, Jakubík J. Muscarinic Receptors in Cardioprotection and Vascular Tone Regulation. *Physiol Res.* 2024 Apr 18;73(Suppl 1):S389-S400. doi: 10.33549/physiolres.935270. Epub 2024 Apr 18. PMID: 38634650; PMCID: PMC11412339.

GEULA, Changiz; AYALA, Ivan; GEFEN, Tamar; MESULAM, M.-Marsel. Organization of the basal forebrain cholinergic system in the human brain. In: CUELLO, A. Claudio (ed.). *Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam: Elsevier, 2025. v. 211, p. 11–21. DOI: https://doi.org/10.1016/B978-0-443-19088-9.00009-3.

GRAY, John A. Introdução à farmacologia dos fármacos que agem no sistema nervoso central. In: KATZUNG, Bertram G.; TREVOR, Anthony J. *Farmacologia básica e clínica*. 15. ed. Porto Alegre: AMGH, 2021. cap. 21.

Goto A. Synaptic plasticity during systems memory consolidation. *Neurosci Res.* 2022 Oct;183:1-6. doi: 10.1016/j.neures.2022.05.008. Epub 2022 Jun 3. PMID: 35667493.

ElNebrisi E, Lozon Y, Oz M. The Role of α7-Nicotinic Acetylcholine Receptors in the Pathophysiology and Treatment of Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci.* 2025 Mar 30;26(7):3210. doi: 10.3390/ijms26073210. PMID: 40244021; PMCID: PMC11990008.

FREE, R. Benjamin; UNDERHILL, Suzanne M.; AMARA, Susan G.; SIBLEY, David R. Neurotransmissão no sistema nervoso central. In: BRUNTON, Laurence L.;

KNOLLMANN, Björn C. *As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman*. 14. ed. Porto Alegre: ArtMed, 2024. E-book. p. 302.

Gabriele Pirazzini, Mauro Ursino, Septohippocampal acetylcholine and theta oscillations can modulate memory encoding and retrieval: Insights from a neural masses network, *Brain Research Bulletin*, Volume 229, 2025, 111465, ISSN 0361-9230, https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2025.111465.

KATZUNG, Bertram G. Introdução: natureza, desenvolvimento e regulação de fármacos. In: KATZUNG, Bertram G.; VANDERAH, Todd W. *Farmacologia básica e clínica*. 15. ed. Porto Alegre: ArtMed, 2023.

Letsinger AC, Gu Z, Yakel JL. α7 nicotinic acetylcholine receptors in the hippocampal circuit: taming complexity. *Trends Neurosci.* 2022 Feb;45(2):145-157. doi: 10.1016/j.tins.2021.11.006. Epub 2021 Dec 13. PMID: 34916082; PMCID: PMC8914277.

Lin CP, Frigerio I, Boon BDC, Zhou Z, Rozemuller AJM, Bouwman FH, Schoonheim MM, van de Berg WDJ, Jonkman LE. Structural (dys)connectivity associates with cholinergic cell density in Alzheimer's disease. *Brain.* 2022 Aug 27;145(8):2869-2881. doi: 10.1093/brain/awac093. PMID: 35259207; PMCID: PMC9420016.

Liu, W., Li, J., Yang, M. *et al.* Chemical genetic activation of the cholinergic basal forebrain hippocampal circuit rescues memory loss in Alzheimer's disease. *Alz Res Therapy* **14**, 53 (2022). https://doi.org/10.1186/s13195-022-00994-w

Martinello K, Mascia A, Casciato S, Di Gennaro G, Esposito V, Zoli M, Gotti C, Fucile S. α4β2* nicotinic acetylcholine receptors drive human temporal glutamate/GABA balance toward inhibition. *J Physiol*. 2025 Mar;603(6):1645-1662. doi: 10.1113/JP285689. Epub 2025 Mar 1. PMID: 40022644; PMCID: PMC11908476.

Meldolesi J. Brain Synapses: Neurons, Astrocytes, and Extracellular Vesicles in Health and Diseases. Int *J Mol Sci.* 2025 Dec 23;27(1):159. doi: 10.3390/ijms27010159. PMID: 41516049; PMCID: PMC12785563.

McCutcheon, R.A., Keefe, R.S.E. & McGuire, P.K. Cognitive impairment in schizophrenia: aetiology, pathophysiology, and treatment. *Mol Psychiatry* **28**, 1902–1918 (2023). https://doi.org/10.1038/s41380-023-01949-9

Montejo-López W, Sampieri-Cabrera R, Nicolás-Vázquez MI, Aceves-Hernández JM, Razo-Hernández RS. Analysing the effect caused by increasing the molecular volume in M1-AChR receptor agonists and antagonists: a structural and computational study. *RSC Adv*. 2024 Mar 14;14(13):8615-8640. doi: 10.1039/d3ra07380g. PMID: 38495977; PMCID: PMC10938299.

Nathan PJ, Millais SB, Godwood A, Dewit O, Cross DM, Liptrot J, Ruparelia B, Jones SP, Bakker G, Maruff PT, Light GA, Brown AJH, Weir MP, Congreve M, Tasker T. A phase 1b/2a multicenter study of the safety and preliminary pharmacodynamic effects of selective muscarinic M1 receptor agonist HTL0018318 in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y).* 2022 Feb 23;8(1):e12273. doi: 10.1002/trc2.12273. PMID: 35229025; PMCID: PMC8864442.

Naznin F, Waise TMZ, Fernyhough P. Antagonism of the Muscarinic Acetylcholine Type 1 Receptor Enhances Mitochondrial Membrane Potential and Expression of Respiratory Chain Components via AMPK in Human Neuroblastoma SH-SY5Y Cells and Primary Neurons. *Mol Neurobiol.* 2022 Nov;59(11):6754-6770. doi: 10.1007/s12035-022-03003-1. Epub 2022 Aug 25. PMID: 36002781; PMCID: PMC9525428.

Nelic D, Chetverikov N, Hochmalová M, Diaz C, Doležal V, Boulos J, Jakubík J, Martemyanov K, Janoušková-Randáková A. Agonist-selective activation of individual G-proteins by muscarinic receptors. *Sci Rep*. 2024 Apr 26;14(1):9652. doi: 10.1038/s41598-024-60259-4. PMID: 38671143; PMCID: PMC11053168.

Nuñez A and Buño W (2021) The Theta Rhythm of the Hippocampus: From Neuronal and Circuit Mechanisms to Behavior. Front. *Cell. Neurosci.* 15:649262. doi: 10.3389/fncel.2021.649262

HE, G.; LI, Y.; DENG, H.; ZUO, H. Advances in the study of cholinergic circuits in the central nervous system. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, v. 10, n. 12, p. 2179–2191, 2023. DOI: 10.1002/acn3.51920.

POKU, Rosemary A.; AMISSAH, Felix. Agonistas colinérgicos. In: WHALEN, Karen L.; LERCHENFELDT, Sarah M.; GIORDANO, Chris R. *Farmacologia ilustrada*. 8. ed. Porto Alegre: ArtMed, 2025.

POOLE, Benjamin; OZBAY, B.; KHODAGHOLI, F.; et al. Synaptic mechanisms of cholinergic signaling in the cortex. *Current Opinion in Neurobiology*, [S.l.], v. 64, p. 1–8, 2020.

Qi G, Feldmeyer D. Cell-Type Specific Neuromodulation of Excitatory and Inhibitory Neurons *via* Muscarinic Acetylcholine Receptors in Layer 4 of Rat Barrel Cortex. Front *Neural Circuits.* 2022 Feb 18;16:843025. doi: 10.3389/fncir.2022.843025. PMID: 35250496; PMCID: PMC8894850.

ROBERTS, Jessica P.; STOKOE, Sarah A.; SATHLER, Matheus F.; NICHOLS, Robert A.; KIM, Seonil. Selective coactivation of α7- and α4β2-nicotinic acetylcholine receptors reverses beta-amyloid–induced synaptic dysfunction. *Journal of Biological Chemistry*, v. 296, 2021, 100402. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100402

Shafiee N, Fonov V, Dadar M, Spreng RN, Collins DL. Degeneration in Nucleus basalis of Meynert signals earliest stage of Alzheimer's disease progression. *Neurobiol Aging*. 2024 Jul;139:54-63. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2024.03.003. Epub 2024 Mar 15. PMID: 38608458.

SULLIVAN, Rebecca Petre; HOUSER, Steven R.; KOCH, Walter J. Neurotransmissão: os sistemas nervosos autônomo e somático motor. In: BRUNTON, Laurence L.; KNOLLMANN, Björn C. *As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman*. 14. ed. Porto Alegre: ArtMed, 2024.

Urso A, D'Ovidio F, Xu D, Emala CW Sr, Bunnett NW, Perez-Zoghbi JF. Bile acids inhibit cholinergic constriction in proximal and peripheral airways from humans and rodents. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2020 Feb 1;318(2):L264-L275. doi:

Xu T, Li S, Li AJ, Zhao J, Sakamuru S, Huang W, Xia M, Huang R. Identification of Potent and Selective Acetylcholinesterase/Butyrylcholinesterase Inhibitors by Virtual Screening. J *Chem Inf Model.* 2023 Apr 24;63(8):2321-2330. doi: 10.1021/acs.jcim.3c00230. Epub 2023 Apr 3. PMID: 37011147; PMCID: PMC10688023.

Xu W, Rao J, Song Y, Chen S, Xue C, Hu G, Lin X, Chen J. Altered Functional Connectivity of the Basal Nucleus of Meynert in Subjective Cognitive Impairment, Early Mild Cognitive Impairment, and Late Mild Cognitive Impairment. *Front Aging Neurosci.* 2021 Jun 25;13:671351. doi: 10.3389/fnagi.2021.671351. PMID: 34248603; PMCID: PMC8267913.

Yang Y, Booth V and Zochowski M (2023) Acetylcholine facilitates localized synaptic potentiation and location specific feature binding. *Front. Neural Circuits* 17:1239096. doi: 10.3389/fncir.2023.1239096

YANG, Taoyi; XIAO, Ting; SUN, Qi; WANG, Kewei. The current agonists and positive allosteric modulators of α7 nAChR for CNS indications in clinical trials. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, v. 7, n. 6, p. 611–622, 2017. DOI: https://doi.org/10.1016/j.apsb.2017.09.001

ZASTROW, Mark von. Receptores de fármacos e farmacodinâmica. In: KATZUNG, Bertram G.; VANDERAH, Todd W. *Farmacologia básica e clínica*. 15. ed. Porto Alegre: ArtMed, 2023.

Zhang JJ, Fu H, Lin R, Zhou J, Haider A, Fang W, Elghazawy NH, Rong J, Chen J, Li Y, Ran C, Collier TL, Chen Z, Liang SH. Imaging Cholinergic Receptors in the Brain by Positron Emission Tomography. *J Med Chem*. 2023 Aug 24;66(16):10889-10916. doi: 10.1021/acs.jmedchem.3c00573. Epub 2023 Aug 15. PMID: 37583063; PMCID: PMC10461233.

Zuccolo E, Laforenza U, Negri S, Botta L, Berra-Romani R, Faris P, Scarpellino G, Forcaia G, Pellavio G, Sancini G, Moccia F. Muscarinic M5 receptors trigger acetylcholine-induced Ca2+ signals and nitric oxide release in human brain microvascular endothelial cells. *J Cell Physiol.* 2019 Apr;234(4):4540-4562. doi: 10.1002/jcp.27234. Epub 2018 Sep 7. PMID: 30191989.

# CAPÍTULO 13

## ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA E ULTRASSOM FOCAL GUIADO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NA DOENÇA DE PARKINSON: SELEÇÃO DE PACIENTES, EFICÁCIA, SEGURANÇA E PERSPECTIVAS

## *DEEP BRAIN STIMULATION AND MAGNETIC RESONANCE-GUIDED FOCUSED ULTRASOUND IN PARKINSON'S DISEASE: PATIENT SELECTION, EFFICACY, SAFETY AND FUTURE PERSPECTIVES*

*DOI: https://doi.org/10.56001/25.9786501330570.13*

*Submetido em: 28/08/2026*
*Revisado em: 15/09/2026*
*Publicado em: 21/09/2026*

**Nicolas Victor Camargo Chon**

Discente – Graduando em Medicina na Universidade de Santo Amaro (UNISA), São Paulo – SP

https://orcid.org/0009-0007-7167-4714

**Chung Won Chon**

Médico – Graduado pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); Especialização em Cardiologia pelo Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da FMUSP; Mestre em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

**Resumo**

A Doença de Huntington (DH) é uma doença neurodegenerativa hereditária caracterizada por sintomas neuropsiquiátricos, distúrbio do movimento e comprometimento cognitivo progressivo. Esta patologia é manifestada em três estágios distintos, o inicial, tardio e avançado. Esses, apresentam humor depressivo, disfagia, rigidez articular e dificuldades de fala, respectivamente, que levam o paciente acometido ao estado vegetativo e óbito. O presente estudo tem como objetivo analisar sistematicamente os genes envolvidos nas vias de progressão da Doença de Huntington utilizando ferramentas de bioinformática. A metodologia

possui caráter quali-quantitativo, baseada em um estudo tecnológico e exploratório, bem como de revisão bibliográfica do tipo sistemática. Foram utilizadas técnicas padronizadas de coleta de dados, utilizando os bancos de informações genéticas. Os resultados apontaram que a DH é um distúrbio monogênico com padrão de herança autossômico e dominante, evidenciado pelo gene HTT mutado (mHTT), localizado no cromossomo 4p16.3, acarretando uma repetição polimórfica de trinucleotídeos (CAG), que possui tendência de se expandir em trasmissões paternas. O mHTT provoca a neurodegeneração de 85% do corpo estriado, ocasionando disfunção mitocondrial, disfunção dopaminérgica, agregação anormal de proteínas, transcrição gênica interrompida. Somado a isso, se destaca o profissional enfermeiro, visto que mantém contato direto com os pacientes, elabora cuidados individualizados, além do aconselhamento genético. Concluiu-se, portanto, que a DH pode se manifestar em ambos os sexos, diversas idades, maneiras, não possui cura, seu diagnóstico se dá pelo teste genético e pela RM, tornando a assistência de enfermagem crucial, pois atua no diagnóstico, tratamento, priorizando o apoio a família e promovendo à saúde da população.

**Palavras-chave:** Huntington, Enfermagem, ODS-3.

**Abstract**

Huntington's disease (HD) is an inherited neurodegenerative disease characterized by neuropsychiatric symptoms, movement disorder and progressive cognitive impairment. This pathology manifests itself in three distinct stages, initial, late and advanced. These patients present depressive mood, dysphagia, joint stiffness and speech difficulties, respectively, which lead the affected patient to a vegetative state and death. The present study aims to systematically analyze the genes involved in the progression pathways of Huntington's Disease using bioinformatics tools. The methodology has a qualitative and quantitative nature, based on a technological and exploratory study, as well as a systematic bibliographic review. Standardized data collection techniques were used, using genetic information banks. The results showed that HD is a monogenic disorder with an autosomal and dominant inheritance pattern, evidenced by the mutated HTT gene (mHTT), located on chromosome 4p16.3, causing a polymorphic trinucleotide repeat (CAG), which has a tendency to expand in paternal transmissions. mHTT causes neurodegeneration of 85% of the striatum, causing mitochondrial dysfunction, dopaminergic dysfunction, abnormal protein aggregation, and disrupted gene transcription. Added to this, professional nurses stand out, as they maintain direct contact with patients, provide individualized care, in addition to genetic counseling. It was concluded, therefore, that HD can manifest itself in both sexes, different ages and ways, it has no cure, its diagnosis is made by genetic testing and MRI, making nursing care crucial, as it acts in diagnosis, treatment, prioritizing support for the family, promoting the health of the population.

**Keywords:** Huntington, Nursing, ODS-3.

## Introdução

A doença de Parkinson é a segunda condição neurodegenerativa mais comum e a de crescimento mais rápido em escala global: mais de 6 milhões de pessoas vivem com a doença, contingente projetado para cerca de 25,2 milhões em 2050, impulsionado sobretudo pelo envelhecimento populacional (ARMSTRONG; OKUN, 2020; SU *et al*., 2025). O diagnóstico permanece clínico, ancorado na bradicinesia associada a tremor de repouso ou rigidez (POSTUMA *et al*., 2015), e a levodopa segue como pedra angular do tratamento sintomático, uma vez que nenhuma terapia disponível modifica comprovadamente o curso da doença (BLOEM; OKUN; KLEIN, 2021).

A eficácia farmacológica, entretanto, é corroída pela progressão. Com o avançar da doença, a janela terapêutica da levodopa estreita-se e emergem flutuações motoras,

discinesias e sintomas resistentes, como o tremor refratário — cenário para o qual consensos de especialistas definiram indicadores práticos do momento de considerar terapias assistidas por dispositivo (ANTONINI *et al*., 2018). É nesse território que as terapias intervencionistas se estabeleceram.

A trajetória das terapias intervencionistas descreve um arco que vai das lesões ablativas estereotáxicas à neuromodulação elétrica. A estimulação cerebral profunda (*deep brain stimulation*, DBS) do núcleo subtalâmico (NST) ou do globo pálido interno (GPi) tornou-se, a partir do final da década de 1990, o padrão intervencionista para a doença avançada, sustentada por ensaios randomizados multicêntricos que demonstraram superioridade sobre a melhor terapia medicamentosa (LIMOUSIN *et al*., 1998; DEUSCHL *et al*., 2006; WEAVER *et al*., 2009; SCHUEPBACH *et al*., 2013). Na última década, o círculo completou-se de modo tecnologicamente inédito: o ultrassom focal guiado por ressonância magnética (*magnetic resonance-guided focused ultrasound*, MRgFUS) ressuscitou o princípio da lesão ablativa, agora produzida por energia acústica transcraniana, sem incisão e com monitorização térmica em tempo real (MENG; HYNYNEN; LIPSMAN, 2021). Ensaios randomizados de talamotomia, subtalamotomia e palidotomia por MRgFUS na doença de Parkinson (BOND *et al*., 2017; MARTÍNEZ-FERNÁNDEZ *et al*., 2020; KRISHNA *et al*., 2023) e aprovações regulatórias sucessivas ampliaram rapidamente o alcance clínico da técnica.

O problema contemporâneo, portanto, já não é a escassez de opções, mas a ausência de uma opção única ideal para todos os perfis de pacientes. DBS e MRgFUS diferem em invasividade, reversibilidade, ajustabilidade, bilateralidade, durabilidade documentada, eventos adversos, exigências de seguimento e disponibilidade — e não existem ensaios randomizados que as comparem diretamente na doença de Parkinson, de modo que as comparações disponíveis são indiretas (LIN *et al*., 2021). A lacuna abordada por este capítulo é precisamente a necessidade de traduzir um corpo de evidências heterogêneo em uma lógica explícita de seleção de pacientes.

Justifica-se o tema pela relevância assistencial imediata — a indicação inadequada compromete o benefício de ambas as técnicas — e pela atualidade, dado o ritmo de expansão do MRgFUS. O objetivo deste capítulo é sintetizar criticamente as evidências de eficácia e segurança da DBS e do MRgFUS na doença de Parkinson e propor, a partir delas, um arcabouço de seleção de pacientes e de tomada de decisão compartilhada, explicitando os cenários que favorecem cada estratégia e aqueles em que a evidência permanece insuficiente.

## Metodologia

Trata-se de revisão integrativa da literatura com busca estruturada, desenho escolhido por permitir a síntese crítica de estudos com delineamentos heterogêneos em torno de uma pergunta clínica definida: em quais perfis de pacientes com doença de Parkinson a DBS e o MRgFUS apresentam maior benefício, e quais fatores devem orientar a escolha entre as estratégias?

A busca foi conduzida na base PubMed/MEDLINE, contemplando o período de janeiro de 1998 a agosto de 2026, nos idiomas inglês e português. Utilizaram-se descritores MeSH e termos livres combinados por operadores booleanos, segundo a estratégia central: ("Parkinson Disease"[MeSH] OR parkinson*) AND ("Deep Brain Stimulation"[MeSH] OR DBS OR "subthalamic stimulation" OR "pallidal stimulation") OR ("High-Intensity Focused Ultrasound Ablation"[MeSH] OR "MR-guided focused ultrasound" OR MRgFUS OR "focused ultrasound thalamotomy" OR "focused ultrasound subthalamotomy" OR "focused ultrasound pallidotomy"), com refinamentos sucessivos pelos termos* patient selection*,* motor outcomes*,* adverse events*,* quality of life*,* cognition*,* tremor*,* dyskinesia *e* motor fluctuations*. A busca eletrônica foi complementada pelo rastreamento manual das listas de referências dos artigos incluídos, por diretrizes de sociedades internacionais e por documentos regulatórios da* Food and Drug Administration* (FDA) relativos ao MRgFUS.

Foram incluídos: (a) ensaios clínicos randomizados de DBS ou MRgFUS na doença de Parkinson; (b) estudos prospectivos e seguimentos de longo prazo dessas coortes; (c) revisões sistemáticas e metanálises comparando as técnicas, ainda que indiretamente; (d) diretrizes e consensos sobre indicação e seleção de pacientes; e (e) estudos técnicos sobre viabilidade do MRgFUS. Admitiram-se, para contextualização, o ensaio pivotal de talamotomia por MRgFUS no tremor essencial e estudos clássicos fundadores da área. Foram excluídos relatos de caso isolados, estudos em animais, aplicações não ablativas do ultrassom focal e publicações sem revisão por pares.

A seleção ocorreu em duas etapas — triagem de títulos e resumos, seguida de leitura integral —, e os dados bibliográficos e quantitativos dos estudos incluídos foram conferidos individualmente nos registros originais (PubMed/DOI). As variáveis analisadas foram: população e elegibilidade, alvo anatômico, desfechos motores, qualidade de vida, redução medicamentosa, efeitos cognitivos e neuropsiquiátricos, eventos adversos, durabilidade e fatores de seleção de pacientes. A síntese foi qualitativa

e orientada à construção de um arcabouço decisório, sem metanálise própria, dada a heterogeneidade de desenhos e desfechos.

## Resultados e Discussão

- **DOENÇA DE PARKINSON E INDICAÇÃO DE TERAPIAS AVANÇADAS**

O tratamento farmacológico controla satisfatoriamente os sintomas motores por anos, mas a progressão da denervação dopaminérgica e a farmacocinética pulsátil da levodopa produzem, na doença avançada, um padrão previsível: encurtamento do efeito de cada dose, períodos *off* incapacitantes e discinesias de pico de dose (BLOEM; OKUN; KLEIN, 2021). O consenso Delphi multinacional que originou a regra prática "5-2-1" — cinco ou mais tomadas de levodopa, duas ou mais horas *off* e uma ou mais horas de discinesia incômoda por dia — acrescentou a esses indicadores a resposta preservada à levodopa, a idade inferior a 70 anos e a cognição íntegra como características do bom candidato a terapias assistidas por dispositivo (ANTONINI *et al*., 2018). O tremor refratário constitui via de indicação paralela, mesmo sem flutuações (DEUSCHL *et al*., 2022). O momento da indicação importa: retardá-la expõe o paciente a incapacidade evitável e, no limite, permite que complicações se tornem irreversíveis ou que contraindicações emergentes — sobretudo cognitivas — fechem a janela terapêutica (AQUINO *et al*., 2024).

- **ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA: EFICÁCIA, ALVOS E SEGURANÇA**

A DBS consiste na implantação estereotáxica de eletrodos cerebrais profundos conectados a um gerador de pulsos, permitindo neuromodulação elétrica contínua, ajustável e reversível. A demonstração de que a estimulação bilateral do NST melhora em cerca de 60% os escores motores e as atividades de vida diária em *off*, com redução da dose de levodopa à metade, estabeleceu o paradigma moderno (LIMOUSIN *et al*., 1998), reproduzido em série multicêntrica com ambos os alvos (THE DEEP-BRAIN STIMULATION FOR PARKINSON'S DISEASE STUDY GROUP, 2001).

Os ensaios randomizados subsequentes consolidaram a superioridade da DBS sobre a melhor terapia medicamentosa na doença avançada. No ensaio alemão com 156 pacientes, a neuroestimulação subtalâmica foi superior à medicação isolada em qualidade de vida (melhora média de 9,5 pontos no PDQ-39) e em função motora (19,6 pontos na UPDRS-III) aos 6 meses (DEUSCHL *et al*., 2006). No ensaio norte-americano com 255 pacientes — um quarto deles com 70 anos ou mais —, a DBS proporcionou ganho médio

de 4,6 horas diárias de tempo *on* sem discinesias incômodas, contra nenhum ganho com terapia medicamentosa, e melhora motora clinicamente significativa em 71% contra 32% dos casos (WEAVER *et al*., 2009). O ensaio EARLYSTIM estendeu o benefício a pacientes com complicações motoras precoces: em 251 participantes seguidos por 2 anos, a neuroestimulação foi superior em qualidade de vida (diferença de 8,0 pontos no PDQ-39), incapacidade motora, atividades de vida diária e complicações induzidas pela levodopa (SCHUEPBACH *et al*., 2013). O ensaio INTREPID, duplo-cego e controlado por estimulação simulada, confirmou o efeito com dispositivo de corrente constante multicanal, com diferença de 3,03 horas de tempo *on* de boa qualidade em favor do grupo ativo (VITEK *et al*., 2020). A durabilidade é ponto forte da técnica: a melhora motora em *off* mantinha-se em 54% aos 5 anos na coorte pioneira de Grenoble (KRACK *et al*., 2003), e há benefício motor documentado por até 10 anos, ainda que a qualidade de vida tenda a declinar no longo prazo com a progressão de sintomas resistentes — axiais, cognitivos e autonômicos (LIMOUSIN; FOLTYNIE, 2019).

A escolha do alvo é decisão de segunda ordem, mas clinicamente relevante. Dois ensaios randomizados compararam NST e GPi: não houve diferença no desfecho motor primário aos 24 meses, mas a estimulação subtalâmica permitiu maior redução medicamentosa, com discreto custo em velocidade de processamento e humor (FOLLETT *et al*., 2010), e mostrou vantagem em desfechos motores secundários em *off* no estudo NSTAPS (ODEKERKEN *et al*., 2013). Na prática, o NST tende a ser preferido quando a redução de medicação é prioritária, e o GPi quando predominam discinesias ou há maior vulnerabilidade cognitivo-comportamental (FOLLETT *et al*., 2010; DEUSCHL *et al*., 2022).

A segurança da DBS deve ser apresentada ao paciente sem eufemismos. Nos ensaios randomizados, eventos adversos graves foram mais frequentes no braço cirúrgico (13% contra 4% no estudo alemão, incluindo uma hemorragia cerebral fatal), embora o total de eventos adversos tenha sido maior com terapia medicamentosa isolada (DEUSCHL *et al*., 2006). Em série de 728 pacientes operados, houve hemorragia sintomática em 1,1%, infecção de ferida operatória em 1,7% e complicações de *hardware* em cerca de 1% a 3% cada (FENOY; SIMPSON, 2014). No plano neuropsiquiátrico, ensaio randomizado dedicado não demonstrou declínio cognitivo global aos 6 meses, mas documentou piora seletiva da fluência verbal e de medidas executivas, ao lado de melhora de ansiedade e de qualidade de vida (WITT *et al*., 2008) — razão pela qual a avaliação neuropsicológica pré-operatória é componente obrigatório da seleção, formalizada desde

o protocolo CAPSIT-PD (DEFER *et al*., 1999). Acrescente-se a dependência estrutural: a DBS exige programação especializada, seguimento continuado e trocas de gerador, condicionando sua indicação ao vínculo real do paciente com um centro habilitado.

- **ULTRASSOM FOCAL GUIADO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA: MECANISMO, ALVOS E EVIDÊNCIA**

O MRgFUS concentra centenas de feixes de ultrassom através do crânio intacto sobre um alvo submilimétrico, produzindo termoablação monitorizada em tempo real por termometria de ressonância magnética; a possibilidade de sonicações subablativas de teste, com avaliação clínica imediata antes da lesão definitiva, é singular entre as técnicas ablativas (MENG; HYNYNEN; LIPSMAN, 2021). Não há incisão, trepanação nem dispositivo implantável, e o procedimento é realizado com o paciente acordado. A contrapartida é dupla: a lesão é irreversível e, na prática corrente, unilateral.

A prova de conceito clínica veio do tremor essencial: no ensaio randomizado controlado por procedimento simulado, a talamotomia unilateral do núcleo ventral intermédio reduziu o escore de tremor da mão contralateral em 47%, sem mudança significativa no grupo submetido a procedimento simulado, com benefício mantido aos 12 meses e com distúrbio de marcha e parestesias como eventos adversos típicos, persistentes em minoria dos casos (ELIAS *et al*., 2016). Esse resultado levou à aprovação regulatória inicial da plataforma e abriu o caminho para a doença de Parkinson.

Na doença de Parkinson, três alvos concentram a evidência randomizada. Na forma tremor-dominante refratária, a talamotomia por MRgFUS melhorou os escores de tremor em 62% (mediana), contra 22% no grupo simulado, em ensaio com 27 pacientes; hemiparesia leve por aquecimento precoce da cápsula interna ocorreu em dois casos, e parestesias orofaciais persistiram em 20% (BOND *et al*., 2017). Na doença marcadamente assimétrica, a subtalamotomia unilateral — testada primeiro em estudo piloto com melhora de 53% dos escores motores do hemicorpo tratado (MARTÍNEZ-FERNÁNDEZ *et al*., 2018) — foi validada em ensaio randomizado com 40 pacientes: a pontuação motora do lado mais afetado em *off* caiu de 19,9 para 9,9 pontos aos 4 meses, com diferença de 8,1 pontos em relação ao grupo simulado; discinesias, fraqueza contralateral, alterações de fala e de marcha ocorreram no período inicial, persistindo em minoria dos casos (MARTÍNEZ-FERNÁNDEZ *et al*., 2020). O seguimento prospectivo dessa coorte documentou manutenção de 52,3% de melhora do hemicorpo tratado aos 3 anos, sem eventos adversos tardios ou incapacitantes (MARTÍNEZ-FERNÁNDEZ *et al*., 2023). Por

fim, na doença avançada com discinesias, a palidotomia unilateral por MRgFUS alcançou o desfecho primário em ensaio randomizado com 94 pacientes — resposta motora ou de discinesia em 69%, contra 32% no grupo simulado —, com manutenção da resposta em 30 de 39 respondedores avaliados aos 12 meses; disartria, distúrbio de marcha, alterações visuais e do paladar e paresia facial figuraram entre os eventos relacionados ao procedimento (KRISHNA *et al*., 2023).

A trajetória regulatória acompanhou a evidência: após a aprovação para tremor essencial (2016), a FDA estendeu a indicação ao tremor da doença de Parkinson (2018) e à palidotomia unilateral na doença avançada com complicações motoras refratárias (2021), seguindo-se as aprovações do tratamento do segundo lado no tremor essencial (2022) e do tratamento bilateral estagiado na doença de Parkinson avançada (2025) (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2021; MENG; HYNYNEN; LIPSMAN, 2021). No tremor essencial, a talamotomia bilateral estagiada mostrou-se factível em ensaio de fase 2, com ganho clinicamente significativo de qualidade de vida e eventos adversos leves (IORIO-MORIN *et al*., 2021), mas a experiência bilateral na doença de Parkinson ainda é incipiente e carece de dados publicados robustos de eficácia e segurança em longo prazo.

Duas limitações técnicas merecem registro. Primeira: a eficiência da entrega de energia acústica depende de propriedades individuais do crânio, e a razão de densidade óssea (*skull density ratio*, SDR) correlaciona-se com a temperatura máxima atingida no alvo — pacientes com SDR desfavorável podem ser tecnicamente inelegíveis (CHANG *et al*., 2016). Segunda: por se tratar de lesão, não há titulação posterior do efeito nem reversão de eventos adversos permanentes, o que desloca para a seleção pré-procedimento todo o peso da decisão (MENG; HYNYNEN; LIPSMAN, 2021).

- **COMPARAÇÃO CRÍTICA ENTRE DBS E MRgFUS**

Não existem ensaios randomizados comparando diretamente DBS e MRgFUS na doença de Parkinson; a comparação disponível é indireta e deve ser interpretada como tal. Metanálise em rede com 24 estudos e 784 participantes concluiu que as duas técnicas suprimem o tremor parkinsoniano com eficácia semelhante, com a estimulação subtalâmica ranqueada em primeiro lugar para os sintomas motores globais, e recomendou explicitamente a individualização da escolha (LIN *et al*., 2021). A diretriz conjunta da Academia Europeia de Neurologia e da Movement Disorder Society reflete a assimetria de maturidade das evidências: recomenda oferecer DBS do NST na doença

avançada com flutuações não controladas ou tremor refratário, enquanto posiciona a subtalamotomia por MRgFUS como intervenção a ser realizada preferencialmente em estudos clínicos ou registros (DEUSCHL *et al*., 2022).

A comparação estruturada dos atributos das duas técnicas está sintetizada na Tabela 1. Três assimetrias concentram o essencial da decisão. A primeira é a da abrangência: a DBS bilateral trata o espectro completo das complicações motoras bilaterais e permite titulação contínua ao longo da progressão; o MRgFUS, na prática corrente, oferece tratamento unilateral definitivo, ideal quando a incapacidade é assimétrica e dominada por um sintoma-alvo. A segunda é a do risco: a DBS concentra riscos precoces (hemorragia, infecção) e crônicos (*hardware*, revisões), enquanto o MRgFUS elimina os riscos do implante ao preço de eventos adversos lesionais — em geral transitórios, mas potencialmente permanentes. A terceira é a da durabilidade documentada: décadas de seguimento para a DBS, contra horizonte publicado de 3 anos para a subtalamotomia e de 12 meses para a palidotomia por MRgFUS (KRACK *et al*., 2003; LIMOUSIN; FOLTYNIE, 2019; MARTÍNEZ-FERNÁNDEZ *et al*., 2023; KRISHNA *et al*., 2023).

**Tabela 1** – Comparação estruturada entre estimulação cerebral profunda (DBS) e ultrassom focal guiado por ressonância magnética (MRgFUS) na doença de Parkinson.

| Característica | DBS | MRgFUS | Implicação clínica |
|---|---|---|---|
| Natureza da intervenção | Neuromodulação elétrica contínua por eletrodos implantados e gerador de pulsos | Termoablação transcraniana por energia acústica, sem incisão e sem implante | Perfis distintos de risco: implante crônico × lesão definitiva |
| Reversibilidade e ajustabilidade | Reversível e titulável ao longo da progressão da doença | Irreversível e não ajustável após a lesão | No MRgFUS, todo o peso da decisão recai sobre a seleção pré-procedimento |
| Bilateralidade | Bilateral em tempo único (padrão) | Unilateral; bilateral estagiado de incorporação recente | Doença bilateral incapacitante favorece DBS |
| Eficácia demonstrada | Superior à melhor terapia clínica em ensaios randomizados multicêntricos (ganho de 3,0–4,6 h/dia de tempo *on* de boa | Superior ao procedimento simulado em ensaios randomizados (tremor, hemicorpo tratado e discinesias) | Eficácia estabelecida para ambas, em populações distintas |

| Característica | DBS | MRgFUS | Implicação clínica |
|---|---|---|---|
| | qualidade; melhora de qualidade de vida) | | |
| Durabilidade documentada | Benefício motor por 5–10 anos | 3 anos (subtalamotomia); 12 meses (palidotomia) | Assimetria do horizonte de evidência |
| Eventos adversos típicos | Hemorragia (≈1%), infecção (≈2%), complicações de *hardware*; piora seletiva de fluência verbal | Parestesias, distúrbio de marcha, disartria, fraqueza contralateral — em geral transitórios, por vezes permanentes | Naturezas de risco distintas exigem aconselhamento específico |
| Seguimento e manutenção | Programação especializada, trocas de gerador e vínculo com centro habilitado | Sem manutenção de dispositivo | Logística e adesão do paciente pesam na escolha |
| Restrições técnicas | Aptidão clínico-cirúrgica e anestésica | Razão de densidade óssea (SDR) desfavorável pode inviabilizar o procedimento | Filtros técnicos precedem a preferência clínica |

**Fonte:** Elaborado pelos autores com base nos estudos incluídos.

- **SELEÇÃO DE PACIENTES E TOMADA DE DECISÃO**

A seleção de pacientes é o verdadeiro campo de convergência entre as duas técnicas — e o terreno em que a decisão se ganha ou se perde. Os princípios gerais herdados da era cirúrgica permanecem válidos: confirmação diagnóstica segundo critérios estabelecidos (POSTUMA *et al*., 2015), resposta documentada à levodopa como preditor central de benefício motor (exceto para o tremor, que pode responder à intervenção mesmo quando resistente ao fármaco), avaliação neuropsicológica e psiquiátrica formal e discussão em equipe multidisciplinar de distúrbios do movimento (DEFER *et al*., 1999; DEUSCHL *et al*., 2022; AQUINO *et al*., 2024).

Sobre essa base comum, os fatores discriminantes entre DBS e MRgFUS podem ser organizados em um arcabouço explícito, apresentado na Tabela 2 e operacionalizado na Figura 1. Classificam-se os cenários em quatro categorias: favorece DBS, favorece MRgFUS, decisão individualizada e evidência insuficiente — reconhecendo que grande parte das recomendações deriva de evidência indireta, e não de comparações diretas.

Favorecem a DBS: doença bilateral com flutuações motoras e discinesias relevantes — o fenótipo dos grandes ensaios randomizados (DEUSCHL *et al*., 2006; WEAVER *et al*., 2009; SCHUEPBACH *et al*., 2013); idade fisiológica mais jovem com longa expectativa de progressão, em que a ajustabilidade da estimulação permite acompanhar a evolução da doença; necessidade prioritária de redução medicamentosa, mais bem documentada com o alvo subtalâmico (FOLLETT *et al*., 2010; ODEKERKEN *et al*., 2013); e valorização, pelo paciente, da reversibilidade e da possibilidade de titulação.

Favorecem o MRgFUS, predominantemente por evidência indireta e por racional clínico: sintomatologia marcadamente assimétrica com incapacidade dominada por um hemicorpo (MARTÍNEZ-FERNÁNDEZ *et al*., 2020); tremor incapacitante como sintoma-alvo em paciente que recusa implante ou craniotomia (BOND *et al*., 2017; LIN *et al*., 2021); contraindicações ou riscos proibitivos ao implante — imunossupressão, alto risco infeccioso, necessidade de anticoagulação contínua ou comorbidades que elevem o risco anestésico-cirúrgico —, cenário em que a ausência de incisão e de corpo estranho é vantagem estrutural; e impossibilidade prática de seguimento frequente em centro programador, dado que a lesão não exige manutenção (MENG; HYNYNEN; LIPSMAN, 2021). Cumpre sublinhar que nenhum desses cenários foi testado em comparação direta; trata-se de extrapolação criteriosa, e não de evidência comparativa.

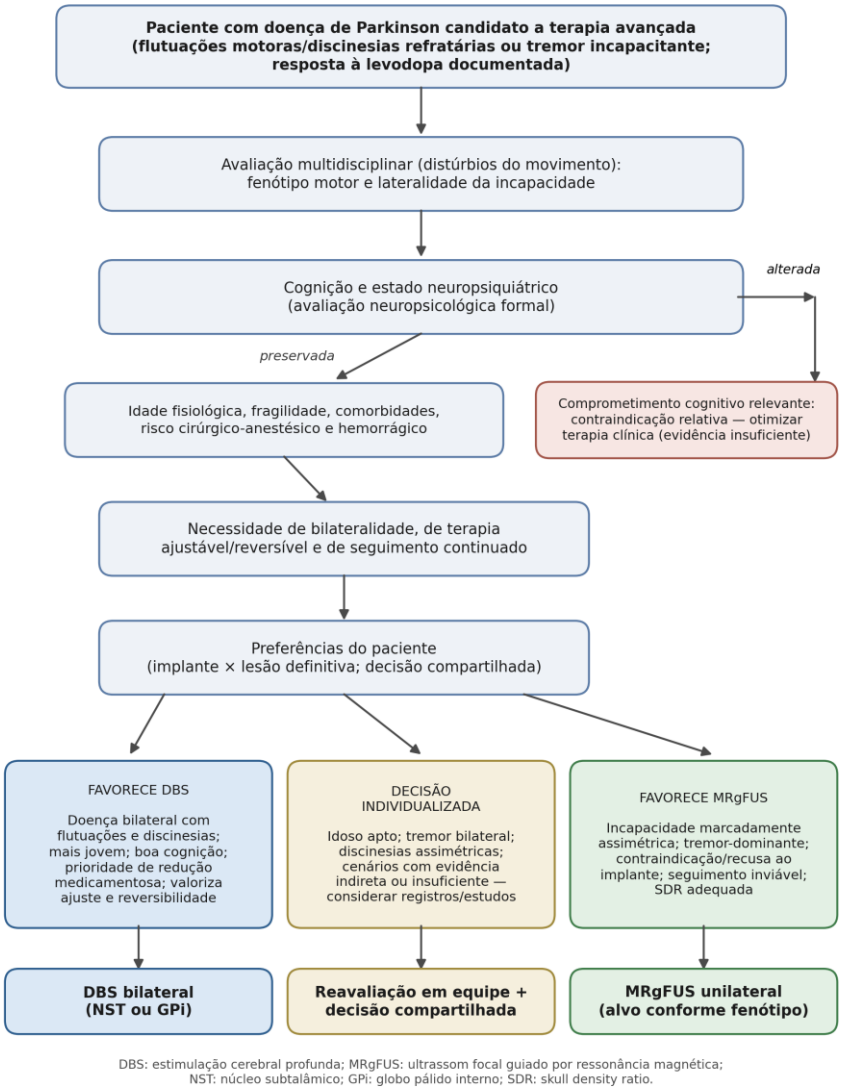
Exigem decisão individualizada: o paciente idoso — os ensaios de DBS incluíram participantes com 70 anos ou mais, com benefício preservado (WEAVER *et al*., 2009), e a idade cronológica isolada não deve excluir a técnica, embora o consenso aponte o corte pragmático de 70 anos como característica do candidato típico a dispositivo (ANTONINI *et al*., 2018); o tremor bilateral grave, em que a DBS oferece solução em tempo único e o MRgFUS exigiria estagiamento ainda pouco estudado na doença de Parkinson; e as discinesias assimétricas, para as quais a palidotomia unilateral por MRgFUS emergiu como alternativa randomizada (KRISHNA *et al*., 2023).

Permanece com evidência insuficiente: o desempenho do MRgFUS no comprometimento cognitivo leve — população sistematicamente excluída dos ensaios de ambas as técnicas —, a custo-efetividade em horizonte longo, a durabilidade do MRgFUS além de 3 anos e a segurança da abordagem bilateral estagiada na doença de Parkinson. Nesses cenários, a formulação honesta ao paciente é a de incerteza, e a inclusão em

registros e estudos prospectivos deve ser ativamente considerada (DEUSCHL *et al.*, 2022).

Dois filtros técnicos antecedem qualquer preferência: a elegibilidade ao MRgFUS depende de características cranianas individuais, aferidas pela SDR (CHANG *et al.*, 2016), e a elegibilidade à DBS depende da aptidão clínica ao procedimento cirúrgico e ao manejo crônico do sistema. A decisão final é, por construção, compartilhada: o mesmo perfil clínico pode conduzir legitimamente a escolhas diferentes conforme o peso que o paciente atribua à reversibilidade, ao caráter incisional, à necessidade de seguimento e à aceitação de um implante permanente. Os principais ensaios clínicos que fundamentam este arcabouço estão consolidados na Tabela 3.

**Figura 1** – Algoritmo de seleção entre DBS e MRgFUS na doença de Parkinson, com base na síntese das evidências.




**Fonte:** Elaborada pelos autores com base nos estudos incluídos.

**Tabela 2** – Arcabouço de seleção de pacientes entre DBS e MRgFUS na doença de Parkinson.

| Característica | Favorece DBS | Favorece MRgFUS | Observações |
|---|---|---|---|
| Idade | Mais jovem, longa expectativa de progressão | Idade avançada com risco cirúrgico elevado (evidência indireta) | Idade cronológica isolada não exclui DBS; benefício demonstrado inclusive em ≥70 anos |
| Lateralidade | Doença bilateral | Incapacidade marcadamente assimétrica | Fenótipo assimétrico foi o dos ensaios de subtalamotomia |
| Tremor | Tremor bilateral grave | Tremor unilateral incapacitante refratário | Eficácia antitremor semelhante em comparação indireta — decisão individualizada |
| Flutuações motoras | Flutuações bilaterais relevantes | — | Fenótipo central dos ensaios randomizados de DBS |
| Discinesias | Discinesias bilaterais | Discinesias assimétricas (palidotomia unilateral) | Decisão individualizada; dados de 12 meses para o MRgFUS |
| Cognição | Cognição íntegra (pré-requisito) | Cognição íntegra (pré-requisito) | Comprometimento relevante: contraindicação relativa a ambas — evidência insuficiente |
| Comorbidades / risco cirúrgico | Baixo risco cirúrgico-anestésico | Comorbidades que elevam o risco do implante (evidência indireta) | Avaliação anestésica individualizada |
| Risco hemorrágico / anticoagulação | — | Necessidade de anticoagulação contínua (evidência indireta) | Sem comparação direta; racional clínico |
| Necessidade de reversibilidade | Sim | — | A lesão do MRgFUS é definitiva |

| Característica | Favorece DBS | Favorece MRgFUS | Observações |
|---|---|---|---|
| Necessidade de ajustabilidade | Sim (titulação com a progressão) | — | DBS é a única opção titulável |
| Possibilidade de seguimento frequente | Necessária e disponível | Inviável (distância do centro programador) | MRgFUS não exige manutenção de dispositivo |
| Preferência do paciente | Aceita implante e manutenção | Recusa implante/craniotomia; prefere procedimento único | Eixo da tomada de decisão compartilhada |

Fonte: Elaborado pelos autores com base nos estudos incluídos.

**Tabela 3** – Principais ensaios clínicos de DBS e MRgFUS na doença de Parkinson incluídos nesta revisão.

| Autor/Ano | Desenho | N | Intervenção | População | Desfecho principal e resultado | Limitações |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Deuschl *et al*. (2006) | ECR multicêntrico | 156 | DBS NST vs. melhor terapia clínica | DP avançada | PDQ-39: melhora de 9,5 pontos; UPDRS-III: 19,6 pontos (6 meses) | Aberto; seguimento de 6 meses |
| Weaver *et al*. (2009) | ECR multicêntrico | 255 | DBS (NST ou GPi) vs. terapia clínica | DP avançada (25% com ≥70 anos) | Ganho de 4,6 h/dia de tempo *on* sem discinesia incômoda vs. 0 h | Cegamento parcial; 6 meses |
| Follett *et al*. (2010) | ECR | 299 | DBS NST vs. GPi | DP avançada | Sem diferença motora aos 24 meses; maior redução medicamentosa com NST | Sem braço clínico |
| Odekerken *et al*. (2013) | ECR (NSTAPS) | 128 | DBS NST vs. GPi | DP avançada | Desfechos primários semelhantes; secundários motores em | Amostra menor |

| Autor/Ano | Desenho | N | Intervenção | População | Desfecho principal e resultado | Limitações |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | *off* favoreceram o NST | |
| Schuepbach *et al*. (2013) | ECR (EARLYSTIM) | 251 | DBS NST vs. terapia clínica | DP com complicações motoras precoces | PDQ-39: diferença de 8,0 pontos a favor da DBS (2 anos) | População jovem e selecionada |
| Vitek *et al*. (2020) | ECR duplo-cego com estimulação simulada (INTREPID) | 196 implantados; 160 analisados | DBS NST (corrente constante multicanal) | DP avançada | Diferença de 3,03 h de tempo *on* de boa qualidade vs. controle | Período cego de 3 meses |
| Bond *et al*. (2017) | ECR com procedimento simulado | 27 | Talamotomia MRgFUS unilateral | DP tremor-dominante refratária | Melhora mediana do tremor de 62% vs. 22% no grupo simulado | Amostra pequena |
| Martínez-Fernández *et al*. (2020) | ECR com procedimento simulado | 40 | Subtalamotomia MRgFUS unilateral | DP marcadamente assimétrica | MDS-UPDRS III do lado tratado: melhora de 9,8 vs. 1,7 ponto (4 meses) | Unilateral; fase cega de 4 meses |
| Krishna *et al*. (2023) | ECR com procedimento simulado | 94 | Palidotomia MRgFUS unilateral | DP avançada com discinesias | Resposta em 69% vs. 32% (3 meses); mantida em 30/39 aos 12 meses | Desfecho composto; 12 meses |
| Martínez-Fernández *et al*. (2023) | Coorte prospectiva | 32 | Subtalamotomia MRgFUS | Coorte do ensaio de 2020 | Melhora de 52,3% do hemicorpo tratado | Classe IV; sem grupo controle |

| Autor/Ano | Desenho | N | Intervenção | População | Desfecho principal e resultado | Limitações |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | (seguimento) | | mantida aos 3 anos | |

Legenda: ECR = ensaio clínico randomizado; DP = doença de Parkinson; NST = núcleo subtalâmico; GPi = globo pálido interno; DBS = estimulação cerebral profunda; MRgFUS = ultrassom focal guiado por ressonância magnética.

**Fonte:** Elaborado pelos autores com base nos estudos incluídos.

- **LIMITAÇÕES DA LITERATURA**

A leitura crítica do conjunto exige reconhecer limitações estruturais. A ausência de ensaios comparativos diretos entre DBS e MRgFUS é a mais importante: todas as recomendações comparativas deste capítulo derivam de evidência indireta, com populações não intercambiáveis — os ensaios de DBS recrutaram predominantemente doença bilateral avançada, e os de MRgFUS, doença assimétrica ou fenótipos específicos. Somam-se a heterogeneidade de alvos e desfechos, o seguimento ainda curto das coortes de MRgFUS em contraste com décadas de experiência com DBS, o viés de seleção inerente a centros de alta especialização, a rápida evolução tecnológica de ambas as plataformas e as disparidades de acesso entre sistemas de saúde. Os ensaios controlados por procedimento simulado do MRgFUS, embora metodologicamente valiosos, tiveram amostras modestas e seguimento cego de poucos meses. Essas limitações não invalidam a síntese, mas delimitam seu alcance: o arcabouço proposto deve ser lido como instrumento de organização do raciocínio clínico, sujeito a revisão à medida que evidências comparativas diretas se acumulem.

## Considerações Finais

A pergunta que orientou este capítulo comporta resposta objetiva, ainda que matizada. A DBS permanece a referência intervencionista para o paciente com doença bilateral, flutuações motoras e discinesias, resposta preservada à levodopa e condição clínica e cognitiva adequadas — perfil no qual dispõe da evidência randomizada mais robusta, da maior durabilidade documentada e da flexibilidade de titulação ao longo da progressão. O MRgFUS consolidou-se como alternativa relevante para o paciente com incapacidade marcadamente assimétrica ou tremor-dominante, com contraindicações ou recusa fundamentada ao implante, ou para quem o seguimento continuado em centro

programador é inviável — sempre condicionado à elegibilidade técnica craniana e à aceitação da irreversibilidade da lesão.

Entre esses polos estende-se uma zona intermediária legítima, na qual a escolha depende menos da técnica e mais do paciente: de sua idade fisiológica, cognição, comorbidades, geografia e preferências informadas. Nessa zona, a decisão compartilhada, conduzida por equipe multidisciplinar de distúrbios do movimento, não é formalidade ética, mas instrumento técnico de adequação da terapia ao doente. As lacunas a preencher são claras — comparações diretas, durabilidade do MRgFUS além do médio prazo, segurança da bilateralidade estagiada e desempenho em populações hoje excluídas dos ensaios —, e sua resolução definirá se as duas estratégias seguirão complementares ou passarão a concorrer em territórios hoje distintos.

## Referências

ANTONINI, A. et al. Developing consensus among movement disorder specialists on clinical indicators for identification and management of advanced Parkinson's disease: a multi-country Delphi-panel approach. Current Medical Research and Opinion, v. 34, n. 12, p. 2063-2073, 2018. DOI: 10.1080/03007995.2018.1502165.

AQUINO, C. et al. Fundamentals of deep brain stimulation for Parkinson's disease in clinical practice: part 1. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 82, n. 4, p. 1-9, 2024. DOI: 10.1055/s-0044-1786026.

ARMSTRONG, M. J.; OKUN, M. S. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: a review. JAMA, v. 323, n. 6, p. 548-560, 2020. DOI: 10.1001/jama.2019.22360.

BLOEM, B. R.; OKUN, M. S.; KLEIN, C. Parkinson's disease. The Lancet, v. 397, n. 10291, p. 2284-2303, 2021. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00218-X.

BOND, A. E. et al. Safety and efficacy of focused ultrasound thalamotomy for patients with medication-refractory, tremor-dominant Parkinson disease: a randomized clinical trial. JAMA Neurology, v. 74, n. 12, p. 1412-1418, 2017. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.3098.

CHANG, W. S. et al. Factors associated with successful magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment: efficiency of acoustic energy delivery through the skull. Journal of Neurosurgery, v. 124, n. 2, p. 411-416, 2016. DOI: 10.3171/2015.3.JNS142592.

DEFER, G. L. et al. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). Movement Disorders, v. 14, n. 4, p. 572-584, 1999. DOI: 10.1002/1531-8257(199907)14:4<572::AID-MDS1005>3.0.CO;2-C.

DEUSCHL, G. et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. New England Journal of Medicine, v. 355, n. 9, p. 896-908, 2006. DOI: 10.1056/NEJMoa060281.

DEUSCHL, G. et al. European Academy of Neurology/Movement Disorder Society – European Section guideline on the treatment of Parkinson's disease: I. Invasive therapies. European Journal of Neurology, v. 29, n. 9, p. 2580-2595, 2022. DOI: 10.1111/ene.15386.

ELIAS, W. J. et al. A randomized trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. New England Journal of Medicine, v. 375, n. 8, p. 730-739, 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1600159.

FENOY, A. J.; SIMPSON, R. K. Risks of common complications in deep brain stimulation surgery: management and avoidance. Journal of Neurosurgery, v. 120, n. 1, p. 132-139, 2014. DOI: 10.3171/2013.10.JNS131225.

FOLLETT, K. A. et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. New England Journal of Medicine, v. 362, n. 22, p. 2077-2091, 2010. DOI: 10.1056/NEJMoa0907083.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Summary of safety and effectiveness data (SSED): ExAblate Model 4000 – PMA P150038/S014 (unilateral pallidotomy in advanced Parkinson's disease). Silver Spring: FDA, 2021. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf15/P150038S014B.pdf. Acesso em: 28 ago. 2026.

IORIO-MORIN, C. et al. Bilateral focused ultrasound thalamotomy for essential tremor (BEST-FUS phase 2 trial). Movement Disorders, v. 36, n. 11, p. 2653-2662, 2021. DOI: 10.1002/mds.28716.

KRACK, P. et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. New England Journal of Medicine, v. 349, n. 20, p. 1925-1934, 2003. DOI: 10.1056/NEJMoa035275.

KRISHNA, V. et al. Trial of globus pallidus focused ultrasound ablation in Parkinson's disease. New England Journal of Medicine, v. 388, n. 8, p. 683-693, 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2202721.

LIMOUSIN, P. et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. New England Journal of Medicine, v. 339, n. 16, p. 1105-1111, 1998. DOI: 10.1056/NEJM199810153391603.

LIMOUSIN, P.; FOLTYNIE, T. Long-term outcomes of deep brain stimulation in Parkinson disease. Nature Reviews Neurology, v. 15, n. 4, p. 234-242, 2019. DOI: 10.1038/s41582-019-0145-9.

LIN, F. et al. Comparison of efficacy of deep brain stimulation and focused ultrasound in parkinsonian tremor: a systematic review and network meta-analysis. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, v. 92, n. 4, p. 434-443, 2021. DOI: 10.1136/jnnp-2020-323656.

MARTÍNEZ-FERNÁNDEZ, R. et al. Focused ultrasound subthalamotomy in patients with asymmetric Parkinson's disease: a pilot study. The Lancet Neurology, v. 17, n. 1, p. 54-63, 2018. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30403-9.

MARTÍNEZ-FERNÁNDEZ, R. et al. Randomized trial of focused ultrasound subthalamotomy for Parkinson's disease. New England Journal of Medicine, v. 383, n. 26, p. 2501-2513, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2016311.

MARTÍNEZ-FERNÁNDEZ, R. et al. Prospective long-term follow-up of focused ultrasound unilateral subthalamotomy for Parkinson disease. Neurology, v. 100, n. 13, p. e1395-e1405, 2023. DOI: 10.1212/WNL.0000000000206771.

MENG, Y.; HYNYNEN, K.; LIPSMAN, N. Applications of focused ultrasound in the brain: from thermoablation to drug delivery. Nature Reviews Neurology, v. 17, n. 1, p. 7-22, 2021. DOI: 10.1038/s41582-020-00418-z.

ODEKERKEN, V. J. et al. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. The Lancet Neurology, v. 12, n. 1, p. 37-44, 2013. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70264-8.

POSTUMA, R. B. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. Movement Disorders, v. 30, n. 12, p. 1591-1601, 2015. DOI: 10.1002/mds.26424.

SCHUEPBACH, W. M. et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. New England Journal of Medicine, v. 368, n. 7, p. 610-622, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1205158.

SU, D. et al. Projections for prevalence of Parkinson's disease and its driving factors in 195 countries and territories to 2050: modelling study of Global Burden of Disease Study 2021. BMJ, v. 388, e080952, 2025. DOI: 10.1136/bmj-2024-080952.

THE DEEP-BRAIN STIMULATION FOR PARKINSON'S DISEASE STUDY GROUP. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. New England Journal of Medicine, v. 345, n. 13, p. 956-963, 2001. DOI: 10.1056/NEJMoa000827.

VITEK, J. L. et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation with a multiple independent constant current-controlled device in Parkinson's disease (INTREPID): a multicentre, double-blind, randomised, sham-controlled study. The Lancet Neurology, v. 19, n. 6, p. 491-501, 2020. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30108-3.

WEAVER, F. M. et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. JAMA, v. 301, n. 1, p. 63-73, 2009. DOI: 10.1001/jama.2008.929.

WITT, K. et al. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. The Lancet Neurology, v. 7, n. 7, p. 605-614, 2008. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70114-5.

.

# 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-CNPA. 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 imunodetecção. 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.

CIÊNCIAS DA SAÚDE

# 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

© 2025 Editora Science
Av. Marechal Floriano Peixoto. 5000.
Campina Grande, PB, 58434-500.
CNPJ: 42.754.503/0001-00
Todos os Direitos Reservados

ISBN: 978-65-01-33057-0
9 786501 330570

EDITORA SCIENCE
ANO 2025