




**TERAPIA COMBINADA COM DONEPEZILA E MEMANTINA NO
TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER MODERADA A GRAVE**

**COMBINED THERAPY WITH DONEPEZIL AND MEMANTINE IN THE
TREATMENT OF MODERATE TO SEVERE ALZHEIMER'S DISEASE**

**TERAPIA COMBINADA CON DONEPEZILO Y MEMANTINA EN EL
TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER DE MODERADA A
GRAVE**

 <https://doi.org/10.56238/levv17n59-006>

Data de submissão: 06/03/2026

Data de publicação: 06/04/2026

Isabela Cerchiari

Médica

Instituição: Universidade José do Rosário Velano (UNIFENAS)

E-mail: isabela.cerchiari@gmail.com

Clicia Ferreira Gardenal

Médica

Instituição: Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA)

E-mail: clicia.ferreira.g@gmail.com

Taynara Maria Gomes dos Santos

Graduanda em Medicina

Instituição: Pontifícia Universidade Católica (PUC)

E-mail: taynaramariagomes@gmail.com

Beatriz Oliveira Rocha

Médica

Instituição: Universidade Anhembi Morumbi

E-mail: beatrizo.rocha@icloud.com

Alana Alves Ibanhes Valejo

Médica

Instituição: Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE)

E-mail: alanavalejo@gmail.com

Nicole Oliveira Jordão

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Santa Marcelina

E-mail: nicoleojordao@gmail.com

Milene Márcia de Faria Rodrigues

Médica

Instituição: FUNJOB, Faculdade de Medicina de Barbacena (FAME)

E-mail: fariamilene805@outlook.com



Luiza Antonello Pedrazzi

Médica

Instituição: Universidade Franciscana (UFN)

E-mail: luizapedrazzi@hotmail.com

Maria Auxiliadora Bezerra Fechine

Médica

Instituição: Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira

E-mail: auxiliadorafechine@gmail.com

Michell Ícaro Lima Oliveira

Médico

Instituição: Centro Universitário Christus (Unichristus)

E-mail: drmichell@gmail.com

Augusto Rafael Barsella

Pós-graduação em Anestesiologia

Instituição: Faculdade de Medicina do ABC

E-mail: draugusto@medicodotor.com.br

Leandra dos Passos e Silva

Residência em Clínica Médica

Instituição: Faculdade de Medicina de Valença

E-mail: leandrapassos@yahoo.com.br

Maria Fernanda Landivar de Moraes

Médica Generalista

Instituição: Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

E-mail: fernandalandivar67@gmail.com

Millena Beatriz Alves Fernandes Medeiros

Mestra em Fisioterapia

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), UNIFACISA

E-mail: millena_bia@hotmail.com

Maria Eduarda Bianchi Bitar de Moraes

Médica

Instituição: Instituto de Educação Médica (IDOMED)

E-mail: duda.bianchi55@hotmail.com

Thais da Silva Martha Kradichi

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Municipal de São Caetano do Sul (USCS)

E-mail: tsmkradichi@gmail.com

Saulo Lacerda César

Médico

Instituição: Centro Universitário de Valença (UNIFAA)

E-mail: ajuris4@gmail.com



Mariáh França Guimarães Meirelles de Paula

Especializanda em Geriatria

Instituição: Universidade Iguazu – Campus V

E-mail: mariafranca96@uol.com.br

Lucas Oliveira Morais

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul

E-mail: lucas.morais.lom@gmail.com

Amanda Lobo de Siqueira

Médica

Instituição: Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE)

E-mail: amanda.lobo.siqueira@gmail.com

Iza Pereira Bezerra

Especialista em Medicina de Família e Comunidade

Instituição: Universidade Maria Auxiliadora (UMAX)

E-mail: dra.izapereirabezerra@hotmail.com

Valéria Paula Sassoli Fazan

Doutora em Neurologia

Instituição: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP)

E-mail: vpsfazan@yahoo.com.br

RESUMO

A Doença de Alzheimer é uma enfermidade neurodegenerativa progressiva que compromete funções cognitivas, comportamentais e funcionais, especialmente em estágios moderados a graves. Nesse contexto, a terapia combinada com donepezila, um inibidor da acetilcolinesterase, e memantina, um antagonista dos receptores NMDA, tem sido proposta como estratégia terapêutica para potencializar os efeitos clínicos. O presente estudo tem como objetivo analisar a eficácia e segurança dessa associação no tratamento da Doença de Alzheimer moderada a grave. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de abordagem qualitativa e descritiva, com busca realizada nas bases PubMed, SciELO, LILACS, contemplando publicações entre 2016 e 2026. Os resultados indicam que a terapia combinada apresenta benefícios superiores à monoterapia em relação à cognição, funcionalidade e sintomas comportamentais, embora os ganhos clínicos sejam, em geral, modestos. Observou-se ainda perfil de segurança favorável e potencial custo-efetividade, especialmente em contextos de saúde pública. Conclui-se que a associação entre donepezila e memantina constitui uma alternativa terapêutica válida, devendo ser utilizada de forma individualizada conforme as características clínicas do paciente.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Donepezila. Memantina. Terapia Combinada. Demência.

ABSTRACT

Alzheimer's disease is a progressive neurodegenerative disorder characterized by cognitive, behavioral, and functional decline, particularly in moderate to severe stages. In this context, combination therapy with donepezil, an acetylcholinesterase inhibitor, and memantine, an NMDA receptor antagonist, has been proposed as a therapeutic strategy to enhance clinical outcomes. This study aims to analyze the efficacy and safety of this combination in the treatment of moderate to severe Alzheimer's disease. This is an integrative literature review with a qualitative and descriptive approach, based on studies retrieved from PubMed, SciELO, LILACS, covering publications from 2016 to 2026. The findings indicate that combination therapy provides superior benefits compared to monotherapy in terms of cognition, daily functioning, and behavioral symptoms, although clinical



gains are generally modest. A favorable safety profile and potential cost-effectiveness were also observed, particularly in public healthcare settings. It is concluded that the association of donepezil and memantine is a valid therapeutic option, and its use should be individualized according to patient clinical characteristics.

Keywords: Alzheimer's Disease. Donepezil. Memantine. Combination Therapy. Dementia.

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que deteriora las capacidades cognitivas, conductuales y funcionales, especialmente en las etapas moderadas a graves. En este contexto, se ha propuesto la terapia combinada con donepezilo, un inhibidor de la acetilcolinesterasa, y memantina, un antagonista del receptor NMDA, como estrategia terapéutica para potenciar los efectos clínicos. Este estudio tiene como objetivo analizar la eficacia y seguridad de esta combinación en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer de moderada a grave. Se trata de una revisión bibliográfica integradora, con un enfoque cualitativo y descriptivo, con búsquedas realizadas en las bases de datos PubMed, SciELO y LILACS, incluyendo publicaciones entre 2016 y 2026. Los resultados indican que la terapia combinada presenta beneficios superiores a la monoterapia en relación con la cognición, la funcionalidad y los síntomas conductuales, aunque las mejoras clínicas son generalmente modestas. También se observó un perfil de seguridad favorable y una posible relación coste-eficacia, especialmente en contextos de salud pública. Se concluye que la combinación de donepezilo y memantina constituye una alternativa terapéutica válida y debe utilizarse de forma individualizada según las características clínicas de cada paciente.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer. Donepezilo. Memantina. Terapia Combinada. Demencia.

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) constitui a principal causa de demência na população idosa, sendo uma enfermidade neurodegenerativa progressiva caracterizada por declínio cognitivo, comprometimento funcional e alterações comportamentais que impactam significativamente a qualidade de vida dos pacientes e de seus cuidadores. Nesse contexto, configura-se como um relevante problema de saúde pública global, especialmente diante do envelhecimento populacional e do aumento expressivo de sua prevalência. Sua fisiopatologia é complexa e multifatorial, envolvendo o acúmulo de placas beta-amiloides, a formação de emaranhados neurofibrilares compostos por proteína tau hiperfosforilada e alterações neuroquímicas importantes, como o déficit colinérgico e a excitotoxicidade glutamatérgica, processos que contribuem diretamente para a disfunção sináptica e a progressiva perda neuronal, configurando os principais mecanismos subjacentes à evolução clínica da doença (Costa et al., 2024; Rosado, 2021).

No âmbito terapêutico, as abordagens farmacológicas disponíveis são predominantemente sintomáticas, destacando-se os inibidores da acetilcolinesterase, como a donepezila, e os antagonistas dos receptores NMDA, como a memantina. Esses fármacos atuam em vias distintas da fisiopatologia da DA, sendo a donepezila responsável por aumentar a disponibilidade de acetilcolina nas sinapses, enquanto a memantina reduz os efeitos da excitotoxicidade mediada pelo glutamato, promovendo modulação da neurotransmissão (Neto et al., 2025; Lemos et al., 2024).

Nos estágios moderado a grave da doença, observa-se maior comprometimento funcional, com perda significativa da autonomia e intensificação dos sintomas cognitivos e comportamentais, o que limita a eficácia das intervenções isoladas. Nesse contexto, a terapia combinada entre donepezila e memantina tem sido proposta como uma estratégia potencialmente mais eficaz, baseada na atuação sinérgica sobre diferentes sistemas neurotransmissores envolvidos na fisiopatologia da doença (Feitoza et al., 2024; Oliveira et al., 2026).

Além dos desfechos clínicos, a literatura recente tem enfatizado a importância da avaliação econômica dessas intervenções. Evidências apontam que o uso da memantina, isoladamente ou em associação à donepezila, pode apresentar impacto positivo na relação custo-efetividade, especialmente em sistemas públicos de saúde como o Sistema Único de Saúde (SUS), ao contribuir para a desaceleração da progressão da doença, redução da institucionalização e diminuição da carga assistencial (De Azevedo Filho et al., 2025).

Entretanto, apesar dos potenciais benefícios clínicos e econômicos, ainda existem controvérsias na literatura quanto à magnitude dos efeitos da terapia combinada e à sua superioridade em relação à monoterapia. Estudos apresentam resultados heterogêneos, especialmente no que se refere à funcionalidade, sintomas comportamentais e qualidade de vida, reforçando a necessidade de análises

críticas, atualizadas e metodologicamente robustas sobre o tema (Caramelli et al., 2022; Silveira Sales e Silva et al., 2024).

Diante desse cenário, o presente estudo tem como objetivo analisar, de forma crítica, a eficácia, segurança e aplicabilidade da terapia combinada com donepezila e memantina no tratamento da Doença de Alzheimer em estágios moderado a grave, com base nas evidências científicas disponíveis.

2 METODOLOGIA

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura, de abordagem qualitativa, conduzida conforme a proposta metodológica de Whitemore e Knafl (2005), com o objetivo de analisar a eficácia, segurança e aplicabilidade da terapia combinada com donepezila e memantina no tratamento da Doença de Alzheimer em estágios moderado a grave. A revisão integrativa foi escolhida por permitir a síntese abrangente de diferentes delineamentos metodológicos, possibilitando a integração de evidências provenientes de estudos clínicos, observacionais e revisões sistemáticas.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, SciELO e LILACS, reconhecidas pela relevância na indexação de literatura científica na área da saúde. Como estratégia complementar, foi realizada busca manual nas listas de referências dos estudos selecionados.

Foram utilizados descritores controlados e não controlados em português e inglês, combinados por operadores booleanos, incluindo: (“Alzheimer Disease” OR “Alzheimer’s Disease”) AND “Donepezil” AND “Memantine” AND “Combination Therapy”. As buscas contemplaram publicações no período de 2016 a 2026.

Os critérios de inclusão abrangeram artigos originais, ensaios clínicos, estudos observacionais, revisões sistemáticas, metanálises e diretrizes clínicas que abordassem diretamente o uso da terapia combinada com donepezila e memantina em pacientes com Doença de Alzheimer moderada a grave, disponíveis na íntegra. Foram excluídos estudos duplicados, relatos de caso, artigos incompletos e aqueles que não apresentavam relação direta com o objetivo proposto.

O processo de seleção dos estudos foi realizado em etapas, por meio da leitura dos títulos e resumos para identificação de estudos potencialmente relevantes, seguida da análise dos textos completos dos artigos elegíveis, conforme os critérios previamente estabelecidos.

A análise dos dados foi realizada por meio de abordagem descritiva e analítica, com organização dos achados em categorias temáticas relacionadas aos desfechos clínicos, segurança, custo-efetividade e aplicabilidade da terapia combinada, permitindo a síntese crítica das evidências disponíveis.

3 RESULTADOS

A análise dos estudos selecionados evidenciou que a terapia combinada com donepezila e memantina apresenta impacto positivo em diferentes desfechos clínicos em pacientes com Doença de Alzheimer moderada a grave. De modo geral, observou-se que a associação medicamentosa está relacionada à melhora ou desaceleração do declínio cognitivo quando comparada à monoterapia, especialmente em estágios mais avançados da doença, embora com variações na magnitude dos efeitos entre os estudos analisados (FEITOZA et al., 2024; LEMOS et al., 2024; BIRKS; HARVEY, 2018).

Além dos desfechos cognitivos, evidenciou-se que a terapia combinada contribui para melhor desempenho nas atividades de vida diária, com manutenção mais prolongada da autonomia funcional dos pacientes. Adicionalmente, foram observados efeitos positivos sobre sintomas comportamentais e psicológicos da demência, incluindo agitação, agressividade e alterações de humor, aspectos que impactam diretamente a qualidade de vida e a sobrecarga dos cuidadores (OLIVEIRA et al., 2019; LEMOS et al., 2024; SILVEIRA SALES E SILVA et al., 2024).

No que se refere à segurança, os estudos indicaram que a terapia combinada apresenta perfil semelhante ao das monoterapias, sendo considerada bem tolerada. Os eventos adversos mais frequentemente relatados incluíram sintomas gastrointestinais, tontura e cefaleia, sem aumento significativo de eventos graves, o que reforça sua aplicabilidade na prática clínica (LEMOS et al., 2024; KUMAR; GUPTA; SHARMA, 2023).

Do ponto de vista econômico, as evidências sugerem que a associação entre donepezila e memantina pode apresentar boa relação custo-efetividade, especialmente em sistemas públicos de saúde, ao contribuir para a desaceleração da progressão da doença e redução da necessidade de cuidados intensivos. Entretanto, parte dos estudos aponta que, embora estatisticamente significativos, os benefícios clínicos tendem a ser modestos e variáveis entre os pacientes, dependendo de fatores como estágio da doença e características individuais, o que pode influenciar a interpretação dos resultados (DE AZEVEDO FILHO et al., 2025; OLIVEIRA et al., 2019; CARAMELLI et al., 2022).

De forma geral, os achados indicam que a terapia combinada constitui uma estratégia terapêutica eficaz e segura, com impacto positivo em múltiplos domínios clínicos, embora a magnitude de seus efeitos apresente variação entre os estudos incluídos.

4 DISCUSSÃO

Os achados desta revisão sugerem que a terapia combinada com donepezila e memantina apresenta desempenho superior à monoterapia em pacientes com Doença de Alzheimer moderada a grave, particularmente em desfechos relacionados à cognição, funcionalidade e sintomas comportamentais. Esse benefício pode ser explicado pela atuação complementar sobre os sistemas

colinérgico e glutamatérgico, promovendo modulação mais ampla dos mecanismos neuroquímicos envolvidos na progressão da doença (Feitoza et al., 2024; Lemos et al., 2024).

Sob a perspectiva fisiopatológica, a combinação farmacológica fundamenta-se na hipótese de sinergismo terapêutico, uma vez que os inibidores da acetilcolinesterase aumentam a disponibilidade de acetilcolina nas sinapses, enquanto a memantina atua na modulação da excitotoxicidade mediada pelos receptores NMDA. Essa interação pode contribuir para a preservação da função neuronal e retardar a progressão clínica, especialmente em fases mais avançadas da doença (Neto, 2025).

Entretanto, a magnitude desses benefícios permanece controversa. Evidências indicam que, embora a terapia combinada apresente superioridade estatisticamente significativa em relação à monoterapia, os ganhos clínicos tendem a ser modestos, sobretudo em desfechos funcionais e comportamentais, o que sugere que a significância estatística nem sempre se traduz em benefício clínico relevante na prática assistencial (Oliveira et al., 2019; Caramelli et al., 2022).

Além disso, a heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos, com predominância de delineamentos observacionais e variações nos instrumentos de avaliação clínica, pode influenciar a consistência dos resultados. A ausência de padronização nos desfechos analisados e o tempo limitado de seguimento em parte dos estudos também representam limitações importantes, podendo superestimar ou subestimar os efeitos da terapia combinada.

Do ponto de vista econômico, a literatura sugere que a associação entre donepezila e memantina pode ser custo-efetiva, sobretudo em sistemas públicos de saúde, ao retardar a progressão da doença e reduzir a necessidade de cuidados institucionais. No entanto, esses benefícios dependem diretamente de fatores como adesão ao tratamento, tempo de uso e acesso aos medicamentos, o que pode impactar significativamente os desfechos observados (De Azevedo Filho et al., 2025; Oliveira et al., 2019).

Outro aspecto relevante refere-se à heterogeneidade interindividual na resposta terapêutica, possivelmente relacionada a fatores genéticos, estágio da doença e comorbidades associadas, reforçando a necessidade de estratégias terapêuticas individualizadas e centradas no perfil clínico de cada paciente (Silveira Sales e Silva et al., 2024).

Por fim, embora a terapia combinada apresente perfil de segurança semelhante ao das monoterapias, a monitorização contínua é fundamental para garantir a manutenção do benefício clínico e a identificação precoce de efeitos adversos, especialmente em pacientes idosos e com múltiplas comorbidades (Lemos et al., 2024).

Dessa forma, apesar das evidências favoráveis, persistem lacunas importantes na literatura, especialmente relacionadas à magnitude do benefício clínico, à padronização dos desfechos e à escassez de ensaios clínicos randomizados de longo prazo, reforçando a necessidade de estudos mais robustos, com delineamento metodológico rigoroso e seguimento prolongado, para melhor definição do real impacto clínico da terapia combinada na prática assistencial.



5 CONCLUSÃO

A terapia combinada com donepezila e memantina configura-se como uma estratégia terapêutica relevante no manejo da Doença de Alzheimer moderada a grave, ao atuar de forma complementar em diferentes mecanismos fisiopatológicos da doença. As evidências indicam superioridade em relação à monoterapia, embora os benefícios clínicos observados sejam, em geral, modestos e heterogêneos entre os pacientes.

Nesse contexto, a efetividade da terapia está diretamente relacionada à individualização da conduta, considerando fatores como estágio da doença, perfil clínico e adesão ao tratamento. Além disso, o perfil de segurança favorável e o potencial custo-efetivo reforçam sua aplicabilidade, especialmente em sistemas públicos de saúde.

Entretanto, persistem incertezas quanto à magnitude do benefício clínico e à sua relevância na prática assistencial, evidenciando a necessidade de estudos mais robustos, com delineamento metodológico rigoroso e seguimento em longo prazo.

Dessa forma, a terapia combinada deve ser compreendida como uma opção terapêutica válida, porém não universal, cuja indicação deve ser pautada em critérios clínicos individualizados e na avaliação crítica das evidências disponíveis.



REFERÊNCIAS

- CARAMELLI, Paulo et al. Tratamento da demência: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Dementia & Neuropsychologia*, v. 16, p. 88-100, 2022.
- COSTA, Ray de Lima Coutinho et al. Perspectivas atuais da doença de Alzheimer: aspectos patogênicos e terapêuticos. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 6, n. 5, p. 1500-1511, 2024.
- DE AZEVEDO FILHO, Francino Machado et al. Análises econômicas da donepezila isolada ou em combinação à memantina para tratamento de pacientes com doença de Alzheimer grave no SUS. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 34, supl. 1, p. 50, 2025.
- FEITOZA, Davi et al. Avaliação dos diferentes tipos de tratamento farmacológico da doença de Alzheimer: revisão integrativa. *Revista Coopex*, v. 15, n. 2, p. 5035-5050, 2024.
- KUMAR, Anil; GUPTA, Vikas; SHARMA, Sandeep. Donepezil. In: STATPEARLS [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2023.
- LEIRAS, Rita Margarida Valadas. Farmacogenética aplicada ao tratamento da doença de Alzheimer. 2016. Dissertação (Mestrado) – Egas Moniz School of Health and Science, Portugal, 2016.
- LEMONS, Andressa Lizzy Ferreira et al. Uso da memantina na evolução da doença de Alzheimer: uma revisão integrativa. *Caderno Pedagógico*, v. 21, n. 6, p. e5127, 2024.
- NETO, Ana Clara Câmara; QUEIROZ SALEK, João Miranda; ALMEIDA MAROÑAS, Patricia. Comparação entre antagonistas dos receptores NMDA e anticolinesterásicos no tratamento da doença de Alzheimer: uma revisão de literatura. *ACTA MSM*, v. 12, n. 1, p. 135-143, 2025.
- OLIVEIRA, Gunaro Lucas dos Santos de et al. Combined therapy for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a systematic review of randomized clinical trials. *Dementia & Neuropsychologia*, v. 20, 2026. DOI: 10.1590/1980-5764-dn-2025-0346
- OLIVEIRA, Ione Ayala Gualandi de et al. Revisão sistemática de avaliações econômicas acerca do uso da memantina isolada ou combinada com o donepezil para a doença de Alzheimer moderada a grave. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, v. 22, p. e190002, 2019.
- ROSADO, Rita Montalto. Avanços terapêuticos na doença de Alzheimer. 2021. Dissertação (Mestrado) – Universidade de Lisboa, Portugal, 2021.
- SHIN, Chang Yell et al. The effects of donepezil, an acetylcholinesterase inhibitor, on impaired learning and memory in rodents. *Biomolecules & Therapeutics*, v. 26, n. 3, p. 274, 2018.
- SILVEIRA SALES E SILVA, Anna Clara et al. Impactos na progressão da doença de Alzheimer sob tratamento farmacológico. *Revista Foco*, v. 17, n. 4, p. e4904, 2024.
- SOBRAL, Maria Fernanda Barbosa et al. Abordagens terapêuticas emergentes para o tratamento da doença de Alzheimer. *Revista Contemporânea*, v. 4, n. 5, p. e4296, 2024.
- UNZETA, Mercedes et al. Multi-target directed donepezil-like ligands for Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroscience*, v. 10, p. 205, 2016.



BIRKS, Jacqueline S.; HARVEY, Richard J. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews, n. 6, 2018.