



ATUALIZAÇÕES NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: NOVAS PERSPECTIVAS FARMACOLÓGICAS

RECENT ADVANCES IN THE PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE: EMERGING PERSPECTIVES

ACTUALIZACIONES EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: NUEVAS PERSPECTIVAS FARMACOLÓGICAS

 <https://doi.org/10.56238/levv16n50-069>

Data de submissão: 24/06/2025

Data de publicação: 24/07/2025

Elton de Oliveira Rebouças

Médico Clínico e Cirurgião
Instituição: Universidad San Lorenzo
Endereço: Paraguai
E-mail: agentereboucas@gmail.com

Egidio de Carli Neto

Graduado em Medicina
Instituição: Universidade Iguaçu (UNIG)
Endereço: Rio de Janeiro, Brasil
E-mail: egidiodecarlin@hotmail.com

Camila Cristina Prado

Acadêmica de Medicina
Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS)
Endereço: Minas Gerais, Brasil
E-mail: camilaacprado@gmail.com

Vanessa Batista Rasia Pruss

Residência em Clínica Médica
Instituição: Universidade Católica de Pelotas (UCPel)
Endereço: Rio Grande do Sul, Brasil
E-mail: vanessarasia@hotmail.com

Laura Cristina Silva de Carvalho

Graduada em Medicina
Instituição: Centro Universitário das Américas (FAM)
Endereço: São Paulo, Brasil
E-mail: lauramedcarvalho@gmail.com

Lucas Martins Ribeiro Ferreira

Graduado em Medicina
Instituição: Faculdade de Medicina do ABC
Endereço: São Paulo, Brasil
E-mail: lucasmartinsribeirof@gmail.com



Jackeline Pereira da Silva

Graduada em Medicina

Instituição: Universidade Nacional Ecológica, Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT)

Endereço: Mato Grosso, Brasil

E-mail: jackeline.med2010@gmail.com

Maria Auxiliadora Bezerra Fechine

Doutora em Ciências Médicas

Instituição: Universidade Federal do Ceará (UFC)

Endereço: Ceará, Brasil

E-mail: auxiliadorafechine@hotmail.com

Bruna Turra Aimi

Graduada em Medicina

Instituição: Universidade de Passo Fundo (UPF)

Endereço: Rio Grande do Sul, Brasil

E-mail: bruunaaimi@gmail.com

Wedja Carla do Carmo

Graduada em Medicina

Instituição: Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL)

Endereço: Alagoas, Brasil

E-mail: wedja.med@gmail.com

Valéria Goulart Viana

Graduada em Medicina

Instituição: Faculdade de Medicina de Itajubá (FMI)

Endereço: Minas Gerais, Brasil

E-mail: drvaleriagoulart@yahoo.com.br

Jaime Javier Garcia Caro

Pós-graduado em Cirurgia Geral

Instituição: Universidade Nacional José Faustino Sánchez Carrión, Universidade Federal de

Mato Grosso (UFMT)

Endereço: Mato Grosso, Brasil

E-mail: jaimejavier79@hotmail.com

Lídia Tristão Sanches Schmidt

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Ingá (UNINGÁ)

E-mail: lidiasanches112@gmail.com

João Paulo Moraes Gomes

Residência em Medicina de Família e Comunidade

Instituição: UNIATENAS, Universidade Estadual de Montes Claros (UNIMONTES)

Endereço: Minas Gerais, Brasil

E-mail: moraesjmpg10@gmail.com



Álvaro Dias de Alkmin Filho

Graduado em Medicina

Instituição: Universidade de Santo Amaro (UNISA)

Endereço: São Paulo, Brasil

E-mail: alvaro30.dias.alkmin@gmail.com

RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma enfermidade neurodegenerativa progressiva e multifatorial, considerada a principal causa de demência em idosos em nível global. Apesar dos avanços terapêuticos, as abordagens tradicionais ainda se concentram predominantemente no controle sintomático, com eficácia limitada sobre a progressão da doença. Nos últimos anos, entretanto, novas estratégias farmacológicas têm sido desenvolvidas, com foco na modificação dos mecanismos fisiopatológicos centrais da DA. Este artigo revisa as atualizações mais relevantes no tratamento da doença, com ênfase em terapias direcionadas à remoção de proteínas neurotóxicas, regulação da função mitocondrial, controle da neuroinflamação e uso de biomarcadores para o diagnóstico precoce e estratificação dos pacientes. A análise de evidências clínicas e pré-clínicas sugere uma transição de paradigma, em direção a intervenções mais personalizadas, integradas e eficazes. Conclui-se que, embora persistam desafios significativos, os avanços recentes apontam para um cenário terapêutico mais promissor, capaz de transformar o cuidado clínico e o prognóstico da Doença de Alzheimer.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Tratamento Farmacológico. Biomarcadores. Neuroinflamação. Terapias Modificadoras da Doença.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a progressive and multifactorial neurodegenerative disorder and the leading cause of dementia among the elderly worldwide. Despite therapeutic advances, traditional treatment approaches remain largely focused on symptomatic management, offering limited impact on disease progression. In recent years, however, novel pharmacological strategies have emerged, aiming to modify key pathophysiological mechanisms underlying AD. This article reviews the most recent updates in AD treatment, with emphasis on therapies targeting the clearance of neurotoxic proteins, regulation of mitochondrial function, control of neuroinflammation, and the use of biomarkers for early diagnosis and patient stratification. The analysis of clinical and preclinical evidence suggests an ongoing paradigm shift toward more personalized, integrated, and effective interventions. Although substantial challenges remain, recent pharmacological advances point to a more promising therapeutic landscape, with the potential to transform clinical care and improve outcomes for individuals with Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer's Disease. Pharmacological Treatment. Biomarkers. Neuroinflammation. Disease-Modifying Therapies.

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo progresivo y multifactorial, considerado la principal causa de demencia en adultos mayores a nivel mundial. A pesar de los avances terapéuticos, los enfoques tradicionales aún se centran predominantemente en el control sintomático, con una eficacia limitada para frenar la progresión de la enfermedad. Sin embargo, en los últimos años se han desarrollado nuevas estrategias farmacológicas centradas en la modificación de los mecanismos fisiopatológicos centrales de la EA. Este artículo revisa las actualizaciones más relevantes en el tratamiento de la enfermedad, con énfasis en las terapias dirigidas a la eliminación de proteínas neurotóxicas, la regulación de la función mitocondrial, el control de la neuroinflamación y el uso de biomarcadores para el diagnóstico precoz y la estratificación de pacientes. El análisis de la evidencia clínica y preclínica sugiere un cambio de paradigma hacia intervenciones más personalizadas, integradas y efectivas. Se concluye que, si bien persisten importantes desafíos, los avances recientes



apuntan a un panorama terapéutico más prometedor, capaz de transformar la atención clínica y el pronóstico de la enfermedad de Alzheimer.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer. Tratamiento Farmacológico. Biomarcadores. Neuroinflamación. Terapias Modificadoras de la Enfermedad.

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) configura-se como um dos principais desafios da medicina contemporânea, tanto sob a perspectiva clínica quanto científica. Trata-se de uma enfermidade neurodegenerativa progressiva, caracterizada por deterioração cognitiva, perda de memória, comprometimento funcional e alterações comportamentais, afetando milhões de indivíduos globalmente. Com o avanço do envelhecimento populacional, projeta-se um aumento exponencial na incidência da doença, o que intensifica a urgência por estratégias terapêuticas mais eficazes (Alzheimer's Association, 2023).

Historicamente, os tratamentos disponíveis para a DA concentram-se no alívio sintomático, especialmente por meio da modulação de neurotransmissores como a acetilcolina, sem, contudo, interferirem na progressão da neurodegeneração (Querfurth; Laferla, 2010). Contudo, avanços recentes no entendimento dos mecanismos fisiopatológicos da DA, impulsionados pela introdução de biomarcadores e técnicas avançadas de neuroimagem, têm possibilitado uma estratificação mais precisa dos pacientes e a identificação de fenótipos clínicos distintos (Dubois et al., 2023; Abdelnour et al., 2022).

A crescente compreensão da heterogeneidade clínica da DA tem se mostrado crucial para o desenvolvimento de terapias direcionadas. Evidências atuais apontam para a existência de variantes atípicas da doença, que se manifestam por meio de sintomas distintos dos quadros amnésicos clássicos, incluindo déficits visuais, afasia progressiva primária e apraxia ideomotora (Graff-Radford et al., 2021). Essa diversidade clínica reforça a necessidade de abordagens terapêuticas personalizadas, baseadas no perfil biomolecular individual, alinhando-se ao paradigma emergente da medicina de precisão em neurologia (Atri, 2019).

Paralelamente, a identificação precoce da DA, viabilizada por biomarcadores, tem revolucionado a pesquisa clínica na área. Substâncias como a proteína beta-amiloide ($A\beta$), a proteína tau fosforilada e marcadores de neurodegeneração, componentes do modelo ATN ($A\beta$, tau, neurodegeneração), tornaram-se cruciais para o diagnóstico diferencial e para a seleção de participantes em ensaios clínicos (Lloret et al., 2019; Gunes et al., 2022). Essa abordagem tem viabilizado a detecção de estágios prodrômicos e pré-clínicos da enfermidade, nos quais as intervenções terapêuticas podem apresentar maior efetividade (Dubois et al., 2023).

No contexto das terapias emergentes, diversos ensaios clínicos têm investigado agentes com mecanismos de ação distintos dos tratamentos convencionais. Entre os mais promissores, destacam-se os anticorpos monoclonais direcionados contra formas solúveis e agregadas de $A\beta$, como o aducanumabe e o lecanemabe, com o objetivo de modificar o curso da doença ao reduzir os depósitos amiloideos cerebrais (Cummings, 2021). Apesar do entusiasmo gerado por essas terapias, permanecem

controvérsias quanto à sua eficácia clínica real e à segurança, principalmente diante de efeitos adversos como edema cerebral e micro-hemorragias (Alzheimer's Association, 2023).

Outro eixo terapêutico promissor reside na modulação da neuroinflamação e do estresse oxidativo, processos intimamente relacionados à fisiopatologia da DA. A disfunção mitocondrial e a ativação de vias inflamatórias, como a cGAS-STING-TBK1, vêm sendo associadas à progressão da neurodegeneração, configurando alvos terapêuticos inovadores para compostos antioxidantes, anti-inflamatórios seletivos e agentes indutores de mitofagia (Wang et al., 2020; Song et al., 2021).

Adicionalmente, estudos contemporâneos têm demonstrado possíveis inter-relações entre a DA e diversas comorbidades sistêmicas, como osteoporose, diabetes mellitus tipo 2 e distúrbios do sono. Tais condições não apenas agravam o curso clínico da demência, mas também compartilham vias fisiopatológicas comuns, como alterações no metabolismo da glicose mediados pela via PI3K/AKT (Fehsel; Christl, 2022; Maciejewska; Czarnecka; Szymański, 2021). Esse cenário evidencia a necessidade de uma abordagem multidimensional no cuidado ao paciente com DA, incluindo o controle rigoroso das comorbidades associadas.

Entre essas condições, os distúrbios do sono têm merecido destaque crescente, por sua alta prevalência em indivíduos com DA e por serem considerados tanto fatores de risco quanto manifestações precoces da enfermidade. Alterações nos ciclos sono-vigília interferem diretamente na depuração de metabólitos neurotóxicos, como o A β , reforçando seu potencial como alvo terapêutico relevante (Falgàs et al., 2021; Marde et al., 2022).

O avanço das tecnologias de imagem e das ferramentas moleculares também tem fomentado o desenvolvimento de fármacos com alta especificidade para alvos intracelulares. Um exemplo notável é o uso de sondas fluorescentes sensíveis à viscosidade mitocondrial, aplicadas em modelos animais da DA para investigação do microambiente celular, contribuindo para a descoberta de biomarcadores dinâmicos e novos alvos terapêuticos (Gong et al., 2024).

A personalização terapêutica exige, ainda, uma compreensão aprofundada dos subtipos clínicos e biomoleculares da DA. Investigações recentes têm utilizado análises multimodais para classificar pacientes com comprometimento cognitivo leve (CCL) em subgrupos com base em comorbidades, padrões de atrofia cerebral e perfis metabólicos, o que permite uma escolha terapêutica mais precisa e eficaz (Katabathula; Davis; Xu, 2023).

Por fim, é imperativo reconhecer que os avanços farmacológicos no tratamento da DA devem ser integrados a um contexto ampliado de políticas públicas, pesquisa translacional e educação em saúde. A Organização Mundial da Saúde (2022) destaca a necessidade de planos de ação globais voltados para o enfrentamento das demências, com foco no financiamento de pesquisas, na capacitação de profissionais da saúde e no suporte aos cuidadores.



Diante desse panorama em constante transformação, evidencia-se uma mudança paradigmática no tratamento da DA: da abordagem meramente sintomática para estratégias modificadoras da doença. As perspectivas farmacológicas contemporâneas emergem da crescente compreensão dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes, da identificação precoce por meio de biomarcadores e da estratificação molecular e clínica dos pacientes.

Este artigo tem como objetivo discutir as principais atualizações no tratamento farmacológico da Doença de Alzheimer, com ênfase nas terapias modificadoras da doença, em novos alvos moleculares, no uso de biomarcadores e em abordagens personalizadas. Para isso, serão analisadas as evidências científicas mais relevantes publicadas nos últimos cinco anos, com o intuito de oferecer uma visão crítica e atualizada sobre os rumos da terapêutica na DA, suas limitações, avanços e perspectivas futuras.

2 METODOLOGIA

A presente seção descreve, de forma detalhada, os procedimentos metodológicos adotados para a elaboração deste artigo, que visa apresentar as atualizações no tratamento da Doença de Alzheimer (DA), com foco nas novas perspectivas farmacológicas. Trata-se de uma pesquisa do tipo revisão bibliográfica, fundamentada em uma abordagem sistemática e integrativa. A escolha por essa metodologia justifica-se pela complexidade e diversidade de achados disponíveis na literatura científica atual sobre a doença, especialmente no que tange aos avanços farmacoterapêuticos recentes.

2.1 NATUREZA DA PESQUISA

Este estudo configura-se como uma pesquisa qualitativa de caráter exploratório, do tipo revisão integrativa da literatura. A revisão integrativa permite a síntese do conhecimento produzido sobre o tema de maneira crítica e reflexiva, possibilitando uma compreensão abrangente dos tratamentos farmacológicos disponíveis e emergentes para a DA. Segundo Cummings (2021), esse tipo de revisão é crucial para consolidar os achados sobre as terapias que atuam nos sintomas e nos processos fisiopatológicos da doença.

2.2 OBJETIVO DA METODOLOGIA

O objetivo principal da metodologia adotada foi identificar, reunir, analisar e interpretar criticamente estudos científicos publicados em periódicos internacionais de alto impacto, que discutem as atualizações farmacológicas para o tratamento da DA, incluindo terapias sintomáticas, modificadoras de doença, medicamentos em investigação clínica e potenciais terapias adjuvantes.

Além disso, foi intenção desta revisão integrar as informações sobre biomarcadores, comorbidades, alterações metabólicas e mecanismos celulares e moleculares associados à DA, pois



esses fatores influenciam diretamente o sucesso ou fracasso terapêutico (DUBOIS et al., 2023; LLORET et al., 2019; GRAFF-RADFORD et al., 2021).

2.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA E SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A estratégia de busca consistiu na seleção de estudos publicados entre os anos de 2010 e 2024, disponíveis em bases científicas internacionais como *PubMed*, *Scopus*, *Web of Science*, *ScienceDirect*, e *Google Scholar*, além de diretrizes e documentos oficiais de instituições renomadas, como a Organização Mundial da Saúde (2022) e a Alzheimer's Association (2023).

Foram utilizados os seguintes descritores, em português e inglês, de forma isolada ou combinada:

- “Doença de Alzheimer” / “Alzheimer’s Disease”;
- “Tratamento Farmacológico” / “Pharmacological Treatment”;
- “Novos Fármacos” / “New Drugs”;
- “Biomarcadores” / “Biomarkers”;
- “Comorbidades” / “Comorbidities”;
- “Neurodegeneração” / “Neurodegeneration”;
- “Terapias Modificadoras de Doença” / “Disease-Modifying Therapies”.

A escolha dos termos foi orientada pela terminologia proposta pela MeSH (Medical Subject Headings) e DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), assegurando maior precisão na identificação dos estudos relevantes.

2.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Critérios de inclusão:

- Estudos publicados em inglês, português ou espanhol;
- Artigos originais, revisões sistemáticas, revisões narrativas e metanálises;
- Publicações entre 2010 e 2024;
- Pesquisas que abordassem diretamente intervenções farmacológicas na DA, incluindo ensaios clínicos, estudos pré-clínicos relevantes e revisões com ênfase terapêutica;
- Textos completos disponíveis.

Critérios de exclusão:

- Estudos com foco exclusivo em intervenções não farmacológicas;
- Artigos duplicados em diferentes bases;
- Trabalhos com metodologia insuficientemente descrita;



- Publicações em anais de congresso sem revisão por pares.

2.5 SELEÇÃO E ANÁLISE DOS ARTIGOS

O processo de seleção envolveu três etapas sequenciais:

1. Leitura dos títulos e resumos para triagem inicial;
2. Leitura completa dos artigos selecionados;
3. Avaliação crítica do conteúdo metodológico, dos resultados e da aplicabilidade clínica.

A análise dos artigos foi realizada de maneira sistemática, conforme diretrizes estabelecidas por autores como Atri (2019) e Knopman et al. (2021), utilizando-se parâmetros como: tipo de intervenção farmacológica, mecanismos de ação, evidências clínicas, limitações dos estudos, e grau de inovação terapêutica.

O conteúdo foi categorizado em eixos temáticos principais:

- a) Terapias sintomáticas (Cummings, 2021);
- b) Terapias modificadoras de doença (Querfurth & Laferla, 2010);
- c) Biomarcadores e sua relação com o tratamento (Dubois et al., 2023; Gunes et al., 2022);
- d) Comorbidades e suas implicações terapêuticas (Fehsel & Christl, 2022; Maciejewska, Czarnecka & Szymański, 2021);
- e) Perspectivas futuras e estratégias promissoras (Wang et al., 2020; Salasova et al., 2022).

2.6 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

A avaliação crítica dos estudos selecionados foi conduzida com base nos critérios de validade interna e externa, coerência teórica e metodológica, e grau de evidência científica. Estudos randomizados controlados e revisões sistemáticas foram considerados de alto grau de confiabilidade.

A classificação da qualidade metodológica seguiu diretrizes do *PRISMA* (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), e o modelo de análise dos níveis de evidência proposto pela *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*.

2.7 SÍNTESE E INTEGRAÇÃO DOS RESULTADOS

A síntese dos achados foi conduzida por meio de uma abordagem narrativa e descritiva, articulando evidências clínicas com os avanços teóricos e experimentais disponíveis na literatura. Estudos que investigaram, por exemplo, a atuação dos receptores da família VPS10p no contexto da DA (Salasova et al., 2022) foram integrados a pesquisas relacionadas à neuroinflamação e à disfunção mitocondrial (Song et al., 2021), possibilitando a construção de um panorama abrangente sobre o envolvimento desses mecanismos nas abordagens terapêuticas emergentes.



Adicionalmente, a interpretação dos dados foi realizada à luz das diretrizes internacionais e das tendências observadas nos principais centros de pesquisa em neurociência, considerando elementos como a variabilidade fenotípica da doença (Falgàs et al., 2021; Katabathula; Davis; Xu, 2023) e os desafios associados ao diagnóstico precoce com base em biomarcadores moleculares e de neuroimagem (Lloret et al., 2019; Gunes et al., 2022).

2.8 LIMITAÇÕES METODOLÓGICAS

Reconhece-se que a presente revisão está sujeita a algumas limitações metodológicas, como a dependência de artigos disponíveis em acesso aberto ou por meio de instituições com acesso institucional, o que pode ter restringido a abrangência da amostra. Além disso, a possível exclusão de estudos relevantes devido à ausência de tradução para o português ou inglês constitui outra limitação. Cabe ainda ressaltar que, diante da rápida evolução das pesquisas sobre a Doença de Alzheimer, novos fármacos ou abordagens terapêuticas podem ter emergido após a conclusão desta análise, o que pode impactar a atualidade de parte dos achados apresentados.

2.9 CONTRIBUIÇÃO DA METODOLOGIA PARA O CONHECIMENTO CIENTÍFICO

A aplicação da metodologia de revisão integrativa permitiu a construção de uma base conceitual robusta para a discussão das novas estratégias farmacológicas direcionadas à Doença de Alzheimer. Essa abordagem também possibilitou a correlação entre dados clínicos e evidências moleculares, promovendo uma compreensão mais abrangente da inter-relação entre diagnóstico, progressão e resposta terapêutica (Abdelnour et al., 2022; Gong et al., 2024).

Conforme destacado pela Organização Mundial da Saúde (2022), os desafios globais impostos pela Doença de Alzheimer exigem não apenas o desenvolvimento de novos fármacos, mas também a capacidade de identificar, com maior precisão, os pacientes com maior probabilidade de se beneficiarem de intervenções específicas, o que reforça a importância de estratégias terapêuticas mais direcionadas, fundamentadas em marcadores clínicos e biológicos.

3 RESULTADOS

A Doença de Alzheimer (DA), enfermidade neurodegenerativa progressiva e, até o momento, incurável, tem sido foco de intensas investigações nas últimas décadas, com ênfase na melhoria das estratégias diagnósticas e terapêuticas. Os avanços recentes nos campos da biotecnologia, neurociência e farmacologia têm viabilizado o surgimento de novas abordagens terapêuticas, incluindo terapias modificadoras da doença, intervenções sintomáticas inovadoras, utilização de biomarcadores para estratificação de pacientes e incorporação de comorbidades relevantes no planejamento terapêutico.



Esta seção apresenta os principais achados identificados na literatura científica contemporânea que evidenciam a evolução farmacológica no manejo da DA.

3.1 AVANÇOS NO DIAGNÓSTICO E ESTRATIFICAÇÃO DE PACIENTES

A identificação precoce da Doença de Alzheimer tem sido substancialmente aprimorada por meio da utilização de biomarcadores, cuja aplicação influencia diretamente a escolha e a eficácia das intervenções farmacológicas. Segundo Dubois et al. (2023), os biomarcadores desempenham papel fundamental na diferenciação entre variantes típicas e atípicas da DA, bem como na detecção precoce de subtipos clínicos com respostas terapêuticas distintas. Essa capacidade de estratificar pacientes com base em perfis biológicos tem implicações clínicas relevantes, ao viabilizar abordagens terapêuticas mais direcionadas e eficazes.

Nesse mesmo contexto, Abdelnour et al. (2022) destacam que a estratificação baseada na detecção de biomarcadores, como a presença de beta-amiloide e proteína tau fosforilada no líquido cefalorraquidiano ou por meio de exames de PET, aliada ao fenótipo clínico, é essencial para o direcionamento adequado de terapias modificadoras da doença, a exemplo dos anticorpos monoclonais anti-amiloide.

Adicionalmente, Graff-Radford et al. (2021) abordam os desafios impostos pela heterogeneidade fenotípica da DA, evidenciada por formas atípicas com predomínio de manifestações visuais, linguísticas ou de disfunções executivas. Tal variabilidade clínica demanda a revisão e ampliação dos critérios diagnósticos, bem como o aperfeiçoamento do monitoramento terapêutico, impactando diretamente tanto o desenho de ensaios clínicos quanto a responsividade aos tratamentos farmacológicos.

3.2 NOVAS ABORDAGENS FARMACOLÓGICAS

O tratamento farmacológico da Doença de Alzheimer tem evoluído para além das terapias convencionais, historicamente baseadas em inibidores da acetilcolinesterase, como donepezila, rivastigmina e galantamina, e no antagonista dos receptores NMDA, memantina. Atualmente, a atenção da comunidade científica e clínica tem se voltado para agentes modificadores da doença, especialmente aqueles voltados à redução ou eliminação da carga cerebral de beta-amiloide.

Cummings (2021) destaca o desenvolvimento de anticorpos monoclonais, como aducanumabe, lecanemabe e donanemabe, direcionados às formas agregadas da proteína beta-amiloide, com o objetivo de promover sua depuração do tecido cerebral. Esses agentes demonstraram efeitos positivos na redução da progressão da doença em estágios iniciais, embora permaneçam controvérsias quanto à magnitude dos benefícios clínicos observados e aos riscos associados, como edema cerebral e microhemorragias.

Paralelamente, Song et al. (2021) conduziram uma meta-análise que evidenciou o papel central da disfunção mitocondrial, do estresse oxidativo e da inflamação neuroglial na fisiopatologia da DA, estimulando o desenvolvimento de terapias antioxidantes e bioenergéticas. Nesse contexto, Wang et al. (2020) investigaram o potencial terapêutico da melatonina por meio da via ALDH2 e do eixo mitocondrial cGAS-STING-TBK1, demonstrando efeitos neuroprotetores em modelos animais, o que reforça a relevância das terapias voltadas à indução da mitofagia.

Além disso, a pesquisa conduzida por Gong et al. (2024) introduziu uma sonda fluorescente mitocondrial com aplicações diagnósticas e terapêuticas, apontando para uma tendência emergente de integração entre diagnóstico molecular e intervenção farmacológica, uma estratégia conhecida como *theranostics*, com potencial de ampliar a precisão e eficácia no manejo da DA.

3.3 O PAPEL DAS COMORBIDADES E A ABORDAGEM MULTISSISTÊMICA

A compreensão atual da Doença de Alzheimer tem se expandido para além dos limites do sistema nervoso central, incorporando a interação da doença com diversas comorbidades sistêmicas. Fehsel e Christl (2022) investigam a associação entre DA e osteoporose, sugerindo que disfunções na sinalização da via AKT e no metabolismo glicídico celular podem constituir um elo patofisiológico comum entre ambas, o que amplia o escopo das intervenções farmacológicas para incluir agentes com efeitos pleiotrópicos.

De modo complementar, Maciejewska, Czarnecka e Szymański (2021) revisam os principais mecanismos que conectam a DA a comorbidades como diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial, obesidade e síndrome metabólica, destacando a necessidade de estratégias terapêuticas integrativas, capazes de atuar simultaneamente sobre múltiplos alvos moleculares.

Nesse contexto, Katabathula, Davis e Xu (2023) propuseram uma análise multimodal de subtipagem baseada em comorbidades, indicando que determinados perfis clínicos apresentam respostas diferenciadas a intervenções específicas. Tal abordagem reforça a importância de modelos terapêuticos baseados na estratificação fenotípica e na aplicação de algoritmos de aprendizado de máquina, com vistas à otimização da escolha terapêutica e ao avanço de tratamentos mais individualizados.

3.4 ALTERAÇÕES CIRCADIANAS E TERAPIAS COMPLEMENTARES

As alterações do ritmo sono-vigília têm sido cada vez mais reconhecidas como alvos terapêuticos relevantes no contexto da Doença de Alzheimer. Estudos conduzidos por Marde et al. (2022) e Falgàs et al. (2021) identificaram padrões específicos de distúrbios do sono associados a diferentes estágios e variantes clínicas da doença, correlacionando essas disfunções com o aumento da deposição de beta-amiloide e com a aceleração da progressão neurodegenerativa. Esses achados têm



impulsionado o desenvolvimento de intervenções cronobiológicas, incluindo o uso de melatonina, moduladores dos receptores orexinérgicos e estratégias ambientais, como a terapia de exposição à luz.

A integração dessas abordagens com os tratamentos farmacológicos convencionais pode contribuir para uma melhora mais ampla do quadro clínico, beneficiando não apenas os sintomas cognitivos, mas também aspectos comportamentais e a qualidade de vida dos pacientes, especialmente nos estágios moderados e avançados da doença.

3.5 BIOMARCADORES COMO GUIAS TERAPÊUTICOS

Diversas evidências indicam que os biomarcadores possuem potencial não apenas para o diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer, mas também para orientar e monitorar a resposta terapêutica ao longo do curso da doença. Gunes et al. (2022) e Lloret et al. (2019) destacam que a quantificação de biomarcadores como beta-amiloide, proteína tau, neurofilamentos leves e proteínas inflamatórias pode atuar como preditora da eficácia farmacológica, viabilizando o ajuste dinâmico das estratégias terapêuticas com base em parâmetros biológicos objetivos.

Nesse contexto, Salasova et al. (2022) ressaltam a relevância dos receptores da família VPS10p, como o sortilin, no transporte intracelular de proteínas associadas à fisiopatologia da DA. Esses receptores emergem como potenciais alvos terapêuticos para o desenvolvimento de novas drogas modificadoras da doença, ampliando as perspectivas para intervenções farmacológicas mais precisas e direcionadas.

3.6 CENÁRIO EPIDEMIOLÓGICO E DESAFIOS GLOBAIS

De acordo com a Alzheimer's Association (2023), estima-se que mais de 55 milhões de pessoas vivam com demência em todo o mundo, sendo a Doença de Alzheimer responsável por aproximadamente 60 a 70% desses casos. A Organização Mundial da Saúde (2022) adverte que, na ausência de estratégias terapêuticas eficazes, os custos globais relacionados à demência devem ultrapassar a marca de 2 trilhões de dólares até 2030, configurando um grave desafio de saúde pública e sustentabilidade econômica.

Esses dados evidenciam a urgência do desenvolvimento de inovações farmacológicas que sejam, simultaneamente, eficazes, seguras e acessíveis em escala global. Além disso, Knopman et al. (2021) ressaltam que a baixa representatividade populacional nos ensaios clínicos constitui não apenas uma limitação metodológica, mas também um obstáculo ético e científico, comprometendo a validade externa dos resultados e dificultando a equidade no acesso às terapias emergentes.

3.7 CONSIDERAÇÕES FINAIS SOBRE O PANORAMA TERAPÊUTICO

O espectro clínico da Doença de Alzheimer, conforme descrito por Atri (2019), abrange desde o comprometimento cognitivo leve até quadros de demência avançada, exigindo intervenções farmacológicas escalonadas e adaptadas à fase clínica de cada paciente. Embora a cura ainda não seja uma realidade, a combinação entre diagnóstico precoce, terapias que retardam a progressão da doença e intervenções voltadas ao alívio sintomático constitui uma estratégia terapêutica promissora.

Nesse contexto, Querfurth e LaFerla (2010) enfatizam que, apesar do crescente foco em terapias modificadoras da doença, os tratamentos sintomáticos mantêm papel essencial, sobretudo nos estágios mais avançados da DA, contribuindo significativamente para a melhora funcional e qualidade de vida dos pacientes.

O panorama terapêutico atual da Doença de Alzheimer encontra-se em constante transformação. Abordagens emergentes, como imunoterapias, terapias mitocondriais, intervenções cronobiológicas e estratégias de modulação de biomarcadores, vêm promovendo avanços expressivos tanto no cuidado clínico quanto na perspectiva dos pacientes e seus familiares. Apesar dos inúmeros desafios ainda existentes, como os altos custos, a eficácia limitada de determinadas terapias e os potenciais efeitos adversos, as trajetórias já traçadas apontam para um futuro mais promissor, com tratamentos cada vez mais individualizados, baseados em evidências biomoleculares e orientados à personalização do cuidado.

4 DISCUSSÃO

As descobertas mais recentes acerca da fisiopatologia da Doença de Alzheimer (DA), aliadas ao avanço de novas ferramentas diagnósticas e intervenções farmacológicas, vêm promovendo uma redefinição das estratégias terapêuticas e das perspectivas prognósticas para os pacientes. A complexidade dos mecanismos envolvidos na doença, incluindo a deposição de beta-amiloide, a hiperfosforilação da proteína tau, a ativação de processos neuroinflamatórios, a disfunção mitocondrial e as alterações no metabolismo celular, evidencia a necessidade de abordagens terapêuticas de caráter multimodal e individualizado (Knopman et al., 2021; Song et al., 2021).

4.1 O AVANÇO DOS BIOMARCADORES E A MEDICINA PERSONALIZADA

O advento e o contínuo avanço dos biomarcadores têm desempenhado um papel central na redefinição do diagnóstico da Doença de Alzheimer, inclusive em seus estágios pré-clínicos. Ferramentas como PET-amiloide, PET-tau, análise do líquor para dosagem de beta-amiloide e proteína tau, além de biomarcadores plasmáticos mais recentes, como a proteína tau fosforilada p-tau181 e os neurofilamentos leves (NfL), têm possibilitado diagnósticos mais precoces e acurados (Dubois et al., 2023; Lloret et al., 2019). Essa detecção precoce não apenas melhora a estratificação dos pacientes,

como também viabiliza intervenções terapêuticas antes do estabelecimento de danos neurodegenerativos irreversíveis.

Tal capacidade diagnóstica tem implicações diretas sobre o desenvolvimento e a aplicação de novas terapias, uma vez que permite a identificação de subgrupos com maior potencial de resposta a tratamentos específicos. Segundo Abdnour et al. (2022), a adequada estratificação de pacientes, fundamentada em biomarcadores, perfil genético, manifestações clínicas e presença de comorbidades, constitui um elemento-chave para o sucesso das terapias direcionadas.

Adicionalmente, o uso de biomarcadores tem se mostrado relevante na identificação de variantes atípicas da DA, contribuindo para a compreensão de fenótipos menos prevalentes, como a afasia progressiva primária e a apraxia ideomotora, e ampliando as possibilidades de desenvolvimento de tratamentos mais específicos e personalizados (Graff-Radford et al., 2021).

4.2 TERAPIAS FARMACOLÓGICAS EMERGENTES: ALÉM DO SINTOMÁTICO

Historicamente, os fármacos disponíveis para o tratamento da Doença de Alzheimer (DA), como os inibidores da acetilcolinesterase, donepezila, galantamina e rivastigmina, e o antagonista do receptor NMDA, memantina, restringiam-se ao alívio sintomático, com benefícios modestos sobre a cognição e o comportamento dos pacientes (Querfurth; Laferla, 2010). Entretanto, o cenário terapêutico tem se transformado com o advento das terapias modificadoras da doença (*disease-modifying therapies* – DMTs), que visam interferir nos mecanismos fisiopatológicos subjacentes à neurodegeneração.

Entre essas novas abordagens, destaca-se a classe dos anticorpos monoclonais dirigidos contra o beta-amiloide, como o aducanumabe e o lecanemabe. Embora tais agentes tenham gerado debates quanto à eficácia clínica e ao perfil de segurança, representam um novo paradigma terapêutico ao priorizarem a modulação dos processos patológicos centrais da DA (Cummings, 2021).

Paralelamente, investigações mais amplas sobre a fisiopatologia da doença têm revelado alvos terapêuticos emergentes, como os receptores da família VPS10p, envolvidos na sinalização sináptica, no tráfego de proteínas e na neuroproteção. Esses avanços oferecem fundamentos promissores para o desenvolvimento de fármacos mais seletivos e com menor incidência de efeitos adversos (Salasova et al., 2022).

A medicina translacional também tem avançado na formulação de compostos capazes de modular vias envolvidas na neuroinflamação e no estresse oxidativo, incluindo agentes mitocondriais e antioxidantes. Estudos experimentais com substâncias que promovem a mitofagia e modulam a atividade da enzima ALDH2, como demonstrado por Wang et al. (2020), indicam potencial neuroprotetor frente aos processos degenerativos característicos da DA.



4.3 CONSIDERAÇÕES SOBRE COMORBIDADES E ABORDAGENS INTEGRADAS

A presença de comorbidades como diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial, osteoporose e distúrbios do sono tem se mostrado um fator relevante na modulação da progressão da Doença de Alzheimer (DA) e na resposta às intervenções terapêuticas (Maciejewska; Czarnecka; Szymański, 2021; Fehsel; Christl, 2022). A relação entre resistência insulínica e DA, por exemplo, sustenta a hipótese da “diabetes tipo 3”, sugerindo que terapias com sensibilizadores de insulina ou intervenções nutricionais possam exercer efeitos adjuvantes no controle da neurodegeneração (Song et al., 2021).

De modo complementar, a interação entre distúrbios do sono e a patogênese da DA tem recebido crescente atenção. Alterações nos ritmos circadianos e no ciclo sono-vigília não apenas figuram como manifestações clínicas da doença, mas também podem atuar como fatores causais, ao influenciarem a deposição e o acúmulo de beta-amiloide no tecido cerebral (Falgàs et al., 2021; Marde et al., 2022). Essa relação bidirecional sustenta o desenvolvimento de intervenções terapêuticas voltadas à restauração do ritmo circadiano como estratégia potencial para retardar a progressão da doença.

Diante desse cenário, o manejo farmacológico da DA deve ser expandido para uma abordagem integrada e personalizada, contemplando não apenas os déficits cognitivos, mas também os sintomas comportamentais, aspectos funcionais e a presença de comorbidades associadas (Atri, 2019).

4.4 SUBTIPOS DA DOENÇA E TERAPIAS DIRECIONADAS

Uma área emergente de interesse no campo da Doença de Alzheimer (DA) é a identificação de subtipos clínico-biológicos por meio de análises multimodais, que integram dados de neuroimagem, genômica, expressão proteica e perfis de comorbidades. De acordo com Katabathula, Davis e Xu (2023), essa abordagem de subtipagem permite mapear indivíduos com maior risco de progressão acelerada da doença ou com respostas diferenciadas às intervenções terapêuticas.

Esse modelo de estratificação também oferece uma solução promissora para um dos principais desafios enfrentados por ensaios clínicos anteriores: a heterogeneidade dos participantes, que pode ter atenuado os efeitos terapêuticos de determinados fármacos. Ao permitir uma seleção mais precisa dos pacientes, baseada em características clínicas e biomoleculares, essa estratégia tem o potencial de aumentar a sensibilidade dos estudos clínicos e, futuramente, de otimizar a eficácia das intervenções na prática clínica (Abdelnour et al., 2022).

4.5 NOVAS FERRAMENTAS DIAGNÓSTICAS E SUAS IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Além dos biomarcadores convencionais, novas ferramentas moleculares vêm sendo desenvolvidas com o objetivo de detectar precocemente alterações celulares e bioquímicas associadas à Doença de Alzheimer. A criação de sondas fluorescentes com afinidade por mitocôndrias, como

relatado por Gong et al. (2024), representa um avanço significativo nesse campo, ao possibilitar a identificação precoce da disfunção mitocondrial, um dos eventos centrais na fisiopatologia da DA, e, consequentemente, a implementação de intervenções terapêuticas em estágios iniciais da doença.

Esses progressos estão alinhados ao modelo atual preconizado pela Organização Mundial da Saúde (2022), que enfatiza a importância da detecção precoce, da prevenção de fatores de risco modificáveis e da adoção de estratégias terapêuticas integradas. A articulação entre diagnóstico precoce, estratificação personalizada e intervenção adaptada ao perfil clínico e biológico do paciente constitui, portanto, a via mais promissora para o controle e manejo eficaz da DA.

4.6 BARREIRAS E DESAFIOS FUTUROS

Apesar dos avanços significativos no entendimento e no tratamento da Doença de Alzheimer (DA), persistem desafios substanciais. A complexidade fisiopatológica da doença, sua heterogeneidade clínica e as dificuldades em definir desfechos clínicos robustos continuam a representar obstáculos relevantes para a validação de novos fármacos em estudos clínicos (Cummings, 2021).

Adicionalmente, os elevados custos associados às terapias biológicas, como os anticorpos monoclonais, suscitam preocupações quanto à viabilidade de sua implementação em larga escala, especialmente em sistemas públicos de saúde. Soma-se a isso a necessidade de um melhor entendimento sobre os efeitos adversos dessas terapias, como o risco de edema cerebral observado com o uso de aducanumabe (Alzheimer's Association, 2023).

Outro desafio crítico reside no desenvolvimento de estratégias terapêuticas capazes de atuar simultaneamente sobre múltiplas vias patológicas, considerando a natureza multifatorial da DA. Nesse contexto, abordagens combinatórias, que associem moduladores neuroinflamatórios, agentes antioxidantes, sinápticos e corretores metabólicos, têm se mostrado promissoras, mas demandam ensaios clínicos metodologicamente robustos para avaliar sua eficácia e segurança (Gunes et al., 2022).

4.7 IMPLICAÇÕES PRÁTICAS E FUTURAS DIREÇÕES

A medicina de precisão tem se consolidado como o modelo mais promissor para o tratamento da Doença de Alzheimer, ao considerar a complexidade individual de cada paciente. A integração de dados clínicos, moleculares, genéticos e ambientais será essencial para o desenvolvimento de intervenções mais eficazes, direcionadas e personalizadas (Dubois et al., 2023). Nesse cenário, o investimento em tecnologias emergentes, como análise de big data, inteligência artificial e plataformas baseadas em abordagens ômicas, torna-se imprescindível para viabilizar essa transição rumo à terapêutica personalizada em larga escala.

Paralelamente, as intervenções não farmacológicas continuam a exercer papel relevante no manejo da DA, especialmente nos estágios iniciais e moderados da doença. Estratégias que envolvem

reabilitação cognitiva, prática regular de atividade física, alimentação balanceada e suporte psicossocial devem ser integradas aos tratamentos farmacológicos, promovendo uma abordagem multidimensional voltada à preservação funcional e à qualidade de vida dos pacientes (Knopman et al., 2021).

5 CONCLUSÃO

A Doença de Alzheimer (DA) permanece como um dos principais desafios da saúde pública global, sobretudo diante do envelhecimento progressivo da população mundial. Embora os tratamentos tradicionais, como os inibidores da colinesterase e os antagonistas dos receptores NMDA, ofereçam benefícios limitados e essencialmente sintomáticos, os avanços recentes na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da DA têm aberto novas e promissoras perspectivas terapêuticas. Atualizações farmacológicas que envolvem a modulação do metabolismo mitocondrial, da neuroinflamação, da disfunção sináptica e da deposição de proteínas neurotóxicas, como beta-amiloide e tau, representam marcos relevantes no campo da neurologia translacional.

As evidências atuais indicam que o tratamento da DA deve ultrapassar a abordagem sintomática e avançar em direção a estratégias modificadoras da doença. Agentes que atuam em vias celulares específicas, como os que promovem a autofagia mitocondrial ou modulam receptores da família VPS10p, têm demonstrado potencial neuroprotetor em modelos experimentais, sugerindo novas possibilidades terapêuticas. Nesse contexto, a identificação precoce por meio de biomarcadores confiáveis, obtidos por neuroimagem ou fluidos biológicos, é fundamental para a efetividade das intervenções, sobretudo nos estágios prodromicos e de comprometimento cognitivo leve (MCI).

Adicionalmente, o manejo da DA requer uma abordagem ampla que considere a influência de comorbidades associadas, como distúrbios do sono, osteoporose e doenças metabólicas, as quais podem modificar o curso clínico e a resposta terapêutica. Assim, terapias integrativas e personalizadas, baseadas na estratificação biológica e clínica dos pacientes, despontam como modelo mais eficaz e alinhado aos princípios da medicina de precisão.

Apesar desses avanços, persistem barreiras significativas. Aspectos como custo elevado das terapias biológicas, desafios de acesso, heterogeneidade na resposta individual e lacunas quanto à segurança de longo prazo ainda limitam a aplicação clínica de diversas intervenções emergentes. Nesse cenário, a articulação entre centros de pesquisa, indústria farmacêutica e políticas públicas será crucial para garantir a translacionalidade dos achados científicos em benefícios tangíveis para a população.

Conclui-se, portanto, que as novas perspectivas farmacológicas representam um avanço concreto na luta contra a Doença de Alzheimer. O futuro do tratamento dependerá da consolidação de estratégias multidisciplinares, que integrem terapias baseadas em biomarcadores, tecnologias de precisão e intervenções precoces. Somente por meio desse modelo será possível transformar o



panorama atual da DA, promovendo melhor qualidade de vida aos pacientes e seus cuidadores, além de mitigar o impacto socioeconômico dessa condição progressiva e devastadora.



REFERÊNCIAS

- ABDELNOUR, C. et al. Perspectives and challenges in stratification of patients with Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, London, v. 14, p. 112, 2022.
- ATRI, A. The Alzheimer's clinical spectrum: diagnosis and management. *Medical Clinics of North America*, Philadelphia, v. 103, p. 263–293, 2019.
- CUMMINGS, J. New approaches to symptomatic treatments for Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*, London, v. 16, p. 2, 2021.
- DUBOIS, B. et al. Biomarkers for Alzheimer's disease: role in early and differential diagnosis and in recognition of atypical variants. *Alzheimer's Research & Therapy*, London, v. 15, p. 175, 2023.
- FALGÀS, N. et al. Deepening into sleep-wake patterns across all Alzheimer's disease phenotypes. *Alzheimer's & Dementia*, New York, v. 17, p. 1403–1406, 2021.
- FEHSEL, K.; CHRISTL, J. Comorbidity between osteoporosis and Alzheimer's disease: is AKT action on cellular glucose uptake the missing link? *Ageing Research Reviews*, Amsterdam, v. 76, p. 101592, 2022.
- GONG, X. et al. A mitochondria-targetable red-emissive fluorescent probe for viscosity detection in HeLa, zebrafish and mice. *Analytical Methods*, Cambridge, v. 16, p. 293–300, 2024.
- GRAFF-RADFORD, J. et al. New insights into atypical Alzheimer's disease in the era of biomarkers. *The Lancet Neurology*, London, v. 20, p. 222–234, 2021.
- GUNES, S. et al. Biomarkers for Alzheimer's disease in current state: a narrative review. *International Journal of Molecular Sciences*, Basel, v. 23, p. 4962, 2022.
- KNOPMAN, D. S. et al. Alzheimer disease. *Nature Reviews Disease Primers*, London, v. 7, p. 33, 2021.
- KATABATHULA, S.; DAVIS, P. B.; XU, R. Multimodal subtype analysis based on comorbidity in mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, New York, v. 19, p. 1428–1439, 2023.
- LLORET, A. et al. When does Alzheimer's disease really start? The role of biomarkers. *International Journal of Molecular Sciences*, Basel, v. 20, p. 5536, 2019.
- MACIEJEWSKA, K.; CZARNECKA, K.; SZYMAŃSKI, P. A review of the underlying mechanisms of selected comorbidities in Alzheimer's disease. *Pharmacological Reports*, Warszawa, v. 73, p. 1565–1581, 2021.
- MARDE, V. S. et al. Alzheimer's disease and sleep disorders: insights into possible connections between the diseases and potential therapeutic targets. *Asian Journal of Psychiatry*, Amsterdam, v. 68, p. 102961, 2022.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Um projeto para a pesquisa em demência. Genebra: OMS, 2022.
- QUERFURTH, H. W.; LAFERLA, F. M. Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine*, Waltham, v. 362, p. 329–344, 2010.



SALASOVA, A. et al. Finding memo: versatile interactions of VPS10p domain receptors in Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*, London, v. 17, p. 74, 2022.

SONG, T. et al. Mitochondrial dysfunction, oxidative stress, neuroinflammation and metabolic changes in Alzheimer's disease progression: a meta-analysis of in vivo magnetic resonance spectroscopy studies. *Ageing Research Reviews*, Amsterdam, v. 72, p. 101503, 2021.

WANG, S. et al. ALDH2 contributes to melatonin-induced protection against APP/PS1 mutation-induced cardiac abnormalities via regulation of cGAS-STING-TBK1-mediated mitophagy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, London, v. 5, p. 119, 2020.

ALZHEIMER'S ASSOCIATION. 2023 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, New York, v. 19, p. 1598–1695, 2023.