

Comparação entre antagonistas dos receptores NMDA e anticolinesterásicos no tratamento da Doença de Alzheimer – uma revisão de literatura

Comparison between NMDA receptor antagonists and anticholinesterases in the treatment of Alzheimer's disease – a literature review

Ana Clara Câmara Neto¹; João Miranda de Queiroz Salek¹ e Patricia de Almeida Maroñas²

Resumo: Os anticolinesterásicos, como donepezila, galantamina e rivastigmina, inibem a acetilcolinesterase, aumentando a disponibilidade de acetilcolina e amenizando o déficit colinérgico, mostrando maior eficácia em estágios leves a moderados da doença. Já a memantina, antagonista não competitivo dos receptores NMDA, é indicada para estágios moderados a graves, regulando os níveis de glutamato e prevenindo a excitotoxicidade neuronal, contribuindo para melhoria cognitiva e controle de sintomas neuropsiquiátricos. Embora apresentem benefícios sintomáticos, ambos os tratamentos não modificam a progressão da doença. Assim, destaca-se a necessidade de novas terapias que atuem nos mecanismos patológicos centrais, como acúmulo de β -amiloide, hiperfosforilação da proteína tau e neuroinflamação, aliadas a intervenções não farmacológicas. O presente trabalho tem como objetivo analisar e comparar duas abordagens farmacológicas utilizadas no tratamento da Doença de Alzheimer: os anticolinesterásicos e os antagonistas dos receptores NMDA. Trata-se de uma revisão de literatura baseada em publicações recentes. **Palavras-chave:** Transtornos Cognitivos; Memantina; Donepezila; Deficiência Colinérgica; Alzheimer

Abstract: Cholinesterase inhibitors, including donepezil, galantamine, and rivastigmine, function by inhibiting acetylcholinesterase, increasing acetylcholine availability and partially correcting the cholinergic deficit observed in mild to moderate stages of the disease. In contrast, memantine, a non-competitive NMDA receptor antagonist, is indicated

¹ Graduando(a) do 3º ano do curso de Medicina da Faculdade Souza Marques e monitores da Unidade Curricular de Farmacologia Básica.

² Professora das Unidades Curriculares de Farmacologia Básica e Farmacologia Clínica do curso de Medicina da Faculdade Souza Marques.

for moderate to severe stages, regulating glutamate activity and preventing neuronal excitotoxicity, contributing to cognitive stability and reduction of neuropsychiatric symptoms. Although both therapeutic classes provide symptomatic relief, their effects are temporary and do not modify disease progression. Therefore, there is a pressing need for the development of disease-modifying therapies targeting fundamental pathological mechanisms such as β -amyloid accumulation, tau hyperphosphorylation, and neuroinflammation, alongside integrative non-pharmacological approaches. This study aims to analyze and compare two main pharmacological approaches used in the treatment of Alzheimer's disease: cholinesterase inhibitors and NMDA receptor antagonists. This is a literature review based on recent scientific publications. **Keywords:** Cognitive disorders; Memantine; Donepezil; Cholinergic deficiency; Alzheimer's

Introdução

A Doença de Alzheimer (DA) constitui a principal causa de demência em idosos e representa um desafio crescente para a saúde pública. Entre as principais intervenções farmacológicas atualmente disponíveis destacam-se os anticolinesterásicos e os antagonistas dos receptores NMDA, que apresentam benefícios sintomáticos apesar de atuarem por mecanismos distintos [1]. Os fármacos anticolinesterásicos, como donepezila, galantamina e rivastigmina, inibem a enzima acetilcolinesterase, aumentando a disponibilidade de acetilcolina na fenda sináptica e o déficit colinérgico, promovendo melhora dos sintomas cognitivos e retardando a progressão do declínio cognitivo em estágios leves a moderados da doença [2].

Clinicamente, a DA manifesta-se com perda progressiva de memória, dificuldade de linguagem, pre-

juízo do raciocínio e redução da capacidade de resolução de problemas e das atividades de vida diária [3]. Esses sintomas são causados por alterações neurais que incluem o acúmulo extracelular de placas β -amiloídes e a hiperfosforilação da proteína tau, processos que provocam disfunção sináptica e neurodegeneração progressiva [4]. Além disso, observa-se a presença de marcadores de necroptose em neurônios submetidos à degeneração granulovacuolar, reforçando a participação de vias inflamatórias e de morte celular programada na evolução da doença [5]. Nesse contexto, antagonistas dos receptores NMDA, como a memantina, são utilizados principalmente em casos moderados a graves, atuando na modulação da transmissão glutamatérgica e prevenindo a excitotoxicidade neuronal decorrente do excesso de cálcio intracelular [1]. Tanto a modulação glutamatérgica quanto a restauração parcial da

transmissão colinérgica contribuem para melhora sintomática da função cognitiva e da capacidade funcional dos pacientes [6].

Estudos estimam que, atualmente, cerca de 50 milhões de pessoas são acometidas por essa condição, com previsões para que essa prevalência triplique até o ano de 2050 [5]. Esse crescimento exponencial da Doença de Alzheimer impõe um impacto não apenas sobre os indivíduos afetados, mas também em suas famílias, que enfrentam o progressivo declínio cognitivo e funcional [5].

O presente estudo tem como objetivo analisar e comparar duas diferentes abordagens terapêuticas para o tratamento da DA, condição neurodegenerativa progressiva e irreversível que representa a principal causa de demência em idosos, destacando-se como um desafio clínico e social de grande magnitude. Para isso, essa revisão de literatura sintetiza e analisa as evidências científicas publicadas entre 2015 e 2025, através de buscas avançadas nas bases Scielo, PubMed e UpToDate, focando nas intervenções farmacológicas com anticolinesterásicos e antagonistas dos receptores NMDA. Os tipos de estudos considerados foram ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, meta-análises e estudos observacionais de alta qualidade. A estratégia de busca utilizou as seguintes palavras chaves: trans-

tornos cognitivos; memantina; donepezila; deficiência colinérgica; Alzheimer.

Desenvolvimento

A DA caracteriza-se como uma condição neurodegenerativa progressiva, sendo a principal causa de demência na população idosa. Clinicamente, manifesta-se inicialmente por perda de memória recente, evoluindo para prejuízo de linguagem, função executiva e, posteriormente, dependência funcional completa [3]. Esses sintomas decorrem de alterações estruturais e funcionais no sistema nervoso central, em especial o acúmulo extracelular de placas β -amiloides e a hiperfosforilação da proteína tau, que originam emaranhados neurofibrilares intraneuronais, contribuindo para a disfunção sináptica e morte neuronal [4][5].

Além disso, a neuroinflamação desempenha papel central na progressão da doença. Evidências indicam ativação exacerbada de microglia e astrócitos, acompanhada de produção aumentada de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-1 β , além da presença de marcadores de necroptose em neurônios submetidos à degeneração granulovacuolar [7].

A DA, portanto, envolve um desequilíbrio entre processos neurodegenerativos e mecanismos de reparo neural, justificando interven-

ções terapêuticas que busquem restaurar a neurotransmissão e reduzir a toxicidade neuronal. A gravidade e a progressão da DA estão diretamente relacionadas ao grau de acometimento e à extensão das placas amiloides. Fisiologicamente, o peptídeo β -amiloide, derivado da clivagem da proteína precursora de amiloide (APP) por secretases, especialmente a isoforma A β -42, forma depósitos tóxicos (placas amiloides) quando sua estrutura é desestabilizada por mutações, causando danos neuronais por meio da produção de radicais livres e desregulação dos depósitos de cálcio. Na DA, a proteína tau torna-se hiperfosforilada, agregando-se em filamentos helicoidais pareados (PHF) tóxicos, que contribuem para a neurodegeneração ao desestabilizar microtúbulos ou induzir apoptose [7][8].

A degeneração neurofibrilar é dada como a causa primária da disfunção colinérgica, reduzindo a disponibilidade central de acetilcolina, neurotransmissor que apresenta um papel importante na homeostase cerebral e plasticidade sináptica, essencial para memória, aprendizado e modulação sináptica [9]. Essa deficiência colinérgica é possível de ser vista em estágios iniciais da doença, sendo predominantemente pré-sináptica, causando uma redução da neurotransmissão no núcleo basal, responsável pela realização de movimentos finos, e no córtex cingula-

do, relacionado a regulação emocional, cognitiva e motora. À medida que a doença progride, a redução colinérgica alcança 90% dos neurônios do núcleo basal, resultando no agravamento dos sintomas neuropsiquiátricos por alterações em receptores nicotínicos e muscarínicos no córtex cerebral, indicando perda de receptores muscarínicos M2 e disfunção dos receptores M1, apesar de não estarem reduzidos [7]. A acetilcolina exerce potente efeito modulador sobre a resposta imune, especialmente via ativação de receptores nicotínicos em células da glia, como microglia e astrócitos. A ativação desses receptores inibe a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-1 β e IL-6, e limita a ativação exacerbada da microglia, que é um dos principais mecanismos de neuroinflamação [10]. Em caso de perda desse controle inibitório sobre a resposta inflamatória, ocorre aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias e perpetuação do estado inflamatório no SNC [11].

Portanto, a deficiência colinérgica presente na DA apresenta um papel importante na neuromodulação e integridade sináptica, tendo em vista que a redução de acetilcolina promove a perpetuação do estado de inflamação central com liberação de citocinas pró inflamatórias e acometimento das células gliais, favorecendo a progressão da patologia [11].

Fármacos anticolinesterásicos têm ação inibitória sobre a enzima acetilcolinesterase, responsável por degradar esse neurotransmissor e encerrar sua produção de efeito na fenda sináptica. Com isso, essa abordagem terapêutica aumenta a disponibilidade de acetilcolina e melhora os sintomas relacionados à deficiência da mesma em casos brandos, moderados e severos de demência. Alguns dos representantes de segunda geração dessa classe são: donepezila, rivastigmina e galantamina, que são mais seletivos e causam, portanto, menos efeitos colaterais, sendo estabelecidos como primeira linha no tratamento de DA [12][13].

O tratamento realizado com donepezila está disponível, além da via de administração oral, por via transdérmica em forma de adesivo, que demonstra mesma bioequivalência em relação à administração oral diária, porém apresentando menos efeitos colaterais gastrointestinais do que a via convencional oral. Além de seus efeitos inibitórios na acetilcolinesterase, a donepezila também atua na inibição da atividade excitotóxica do glutamato [13], que será discutida mais adiante. Já a galantamina se destaca por seu potencial como inibidor alostérico no receptor nicotínico, enquanto a rivastigmina é capaz de inibir a butirilcolinesterase [14]. Outra abordagem também utilizada são os nano-

carreadores, que promovem o aumento das concentrações do fármaco, por meio da liberação lenta do princípio ativo, obtendo uma excelente biodisponibilidade [15].

Além da influência da acetilcolina na DA, o glutamato, principal neurotransmissor excitatório do SNC, também possui um importante papel no desenvolvimento e na progressão da DA. A partir de sua atuação, principalmente nos receptores NMDA, AMPA e de Cainato controlando o influxo de cálcio e sódio para os neurônios, o glutamato se mostra essencial na manutenção da plasticidade sináptica. Um desequilíbrio no metabolismo glutamato/glutamina leva a despolarização persistente dos neurônios, resultando em excitotoxicidade, levando à lesão sináptica [4]. Em condições fisiológicas, íons de magnésio são responsáveis por fechar o canal catiônico do receptor NMDA e bloquear a entrada de íons cálcio nos neurônios. No entanto, na DA, há uma superestimulação dos receptores NMDA acarretada pelo influxo de sódio, levando ao deslocamento deste magnésio, possibilitando uma entrada excessiva de íons de cálcio. O aumento nos níveis deste íon inicia vários processos cálcio dependentes, dentre eles a criação de espécies reativas de oxigênio (ROS), a interrupção da função mitocondrial e a ativação de vias necróticas/apoptóticas, resultando, em última análise,

se, em dano excitotóxico permanente aos neurônios [12]. Este é apenas um dos mecanismos para a instalação da DA.

A progressão da DA está associada à desregulação contínua da estrutura e função do neocórtex e do hipocampo, regiões cerebrais essenciais para a memória e a cognição. As características neuropatológicas da DA incluem acúmulo de hiperfosforilação anormal da proteína tau, e placas amiloides extracelulares, formadas pela deposição irregular de peptídeos beta amiloides. No entanto, a perda sináptica parece ter uma associação mais forte com o enfraquecimento e a perda de memória em comparação com marcadores neuropatológicos. A plasticidade sináptica é um fator muito importante para a aprendizagem e a memória, a perda de sinapses pode ocorrer devido à morte de neurônios ou à disfunção de neurônios existentes, necessários para manter o nível adequado de axônios e dendritos funcionais [5]. A possível razão para as disfunções sinápticas pode ser o nível variável de íons cálcio sinápticos, causado pela ativação excessiva de receptores ionotrópicos de glutamato, especificamente os receptores NMDA [15].

Nesse contexto, muitos estudos foram conduzidos para descobrir o impacto de alterações genéticas, oligômeros de A β , proteína tau e diversos outros fatores no funcionamento dos receptores NMDA e na

DA. Entretanto, na DA, os principais fatores responsáveis pela alteração da sinalização dos receptores NMDA incluem a disponibilidade de glutamato e a modificação das funções dos canais NMDA. Em pacientes com DA, observa-se perda grave de receptores NMDA no córtex frontal e na região do hipocampo, níveis mais baixos de D-serina e reduzida captação de D-aspartato em pacientes com DA [15].

Diante disso, distúrbios do SNC resultantes da destruição e do dano neuronal devido à excitotoxicidade induzida pelo glutamato têm uma forte capacidade de tratamento com antagonistas dos receptores NMDA [14]. Nesse sentido, existem antagonistas NMDA disponíveis que reduzem os níveis de glutamato, diminuindo a ligação deste neurotransmissor aos seus receptores e, assim, melhoram os desfechos da doença. O único medicamento dessa classe autorizado para o tratamento da DA é a memantina, um antagonista não competitivo dos receptores NMDA, seguro e tolerável, que impede que o sistema glutamatérgico se torne hiperativo e induza neurotoxicidade, enquanto ainda preserva funções como aprendizagem e memória [13]. A memantina é excretada na urina principalmente como fármaco original inalterado, sendo o restante metabolizado por glicuronidação, hidroxilação e N-oxidação para formar metabólitos inativos. A memantina e seus metabólitos são

eliminados principalmente pelos rins, com meia-vida de eliminação terminal de 60 a 100 horas [16]. A memantina apresenta benefícios modestos em pacientes com DA moderada a grave, contudo, não há evidências de que pacientes com quadros mais brandos da DA se beneficiem do uso deste medicamento. Nos casos em que ela seja indicada, inicia-se o tratamento com uma dose de 5mg diárias podendo chegar até 20 mg por dia, dose máxima tolerada [1].

Análises sistemáticas indicam que, em pacientes com comprometimento cognitivo leve (CCL), os inibidores da colinesterase não demonstram impacto na progressão para demência nem melhora significativa nos testes cognitivos, além de aumentarem o risco de eventos adversos gastrointestinais [16]. Esses fármacos elevam o tônus vagal e devem ser usados com cautela em indivíduos com bradicardia ou distúrbios de condução cardíaca, especialmente quando associados a outros medicamentos que afetam a frequência cardíaca [2].

Em casos de Alzheimer leve a moderado, os inibidores da colinesterase promovem benefícios modestos e consistentes na cognição e nas atividades diárias, embora a resposta varie entre os pacientes, e os efeitos sustentados a longo prazo permaneçam incertos [1][2]. Em estágios moderados a graves, os benefícios são

menores e menos relevantes clinicamente [2].

Apesar de aumentarem a disponibilidade de acetilcolina, esses fármacos podem causar efeitos adversos importantes, incluindo sintomas psicóticos e alterações estruturais cerebrais em uso prolongado [17]. Donepezila, rivastigmina e galantamina apresentam perfis distintos de tolerabilidade, frequentemente exigindo monitoramento e possível suspensão quando não há melhora após três meses [1][18]. Estima-se que cerca de um terço dos pacientes apresente efeitos adversos que limitam o uso, e outro terço não demonstre benefício clínico significativo [18].

A memantina, antagonista dos receptores NMDA, é utilizada principalmente em pacientes com Doença de Alzheimer em estágios moderados a graves. Estudos clínicos, metanálises e revisões sistemáticas demonstram que seu uso está associado a melhoras discretas, porém consistentes, na cognição, nos sintomas neuropsiquiátricos e no desempenho de atividades diárias [13]. Seu mecanismo de ação consiste no bloqueio não competitivo dos receptores NMDA, reduzindo a excitotoxicidade causada pelo excesso de cálcio intracelular, sem comprometer a neurotransmissão fisiológica. A titulação até 20 mg/dia apresenta boa tolerabilidade e baixo índice de descontinuação [1][16].

Entretanto, não há eficácia comprovada em casos leves de Alzheimer, e os benefícios tendem a ser temporários, sem impacto significativo sobre a institucionalização ou progressão funcional a longo prazo [12]. A combinação da memantina com inibidores da colinesterase pode oferecer benefício adicional, embora os resultados ainda variem entre estudos, exigindo pesquisas mais robustas para confirmação [14].

Conclusão

Esta revisão de literatura demonstrou que os anticolinesterásicos e os antagonistas dos receptores NMDA permanecem como as principais estratégias farmacológicas aprovadas para o tratamento da Doença de Alzheimer. Enquanto os primeiros apresentam benefícios clínicos mais evidentes em fases leves a moderadas, a memantina se mostra mais eficaz em estágios moderados a graves.

Apesar das diferenças em mecanismos e desfechos, ambas as abordagens oferecem ganhos funcionais e cognitivos limitados e temporários, não sendo capazes de alterar de forma definitiva o curso da doença. A possibilidade de uso combinado dessas terapias surge como alternativa promissora, embora ainda careça de mais estudos.

Conclui-se, portanto, que embora os tratamentos atuais contribuam para a melhora sintomática e qualidade de vida dos pacientes e

familiares, há uma necessidade de novas pesquisas voltadas para terapias modificadoras da doença, que atuem diretamente nos mecanismos patológicos fundamentais, como o acúmulo de β -amiloide, a disfunção da proteína tau e a neuroinflamação. O avanço nessa direção será essencial para enfrentar o crescente impacto clínico e social da Doença de Alzheimer.

Referências Bibliográficas

- [1] Press, D., Buss, S. Review of Treatment of Alzheimer Disease. In: Wilterdink J, editor. UpToDate. Waltham (MA): UpToDate, Inc.; 2025.
- [2] Press, D. Cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia. In: Alexander M, editor. UpToDate. Waltham (MA): UpToDate, Inc.; 2024.
- [3] Wolk, D., Dickerson, B. Clinical features and diagnosis of Alzheimer disease. In: Wilterdink J, editor. UpToDate. Waltham (MA): UpToDate, Inc.; 2024.
- [4] Khan, S., Barve, K.H., Kumar, M.S. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's disease. *Curr Neuroparmacol*. 2020 May 28;18(11).
- [5] Scheltens, P. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2021;397(10284):1577–90.
- [6] Briggs, R., Kennelly, S.P., O'Neill, D. Drug treatments in Alzheimers disease. *Clin Med (Lond)*. 2016 Jun 1;16(3):247–53.
- [7] Twarowski, B., Herbet, M. Inflammatory Processes in Alzheimer's Disease—Pathomechanism, Diagnosis and Treatment: A Review. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 30;24(7):6518.
- [8] Keene, C.D., Montine, T.J. Epidemiology, pathology, and pathogenesis of Alzheimer disease. In: DeKosky ST, Wilterdink JL, editors. UpToDate. Waltham (MA): UpToDate, Inc.; 2025.
- [9] Hampel, H., Mesulam, M.M., Cuello, A.C., Farlow, M.R., Giacobini, E., Grossberg, G.T., Khachaturian, A.S., Vergallo, A., Cavedo, E., Snyder, P.J., Khachaturian, Z.S. The cholinergic sys-

tem in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain*. 2018 May 29;141(7):1917–33.

[10] Xia, Y., Wu, Q., Mak, S., Liu, E.Y.L., Zheng, B.Z.Y., Dong, T.T.X., Pi, R., Tsim, K.W.K. Regulation of acetylcholinesterase during the lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in microglial cells. *FASEB J*. 2022 Mar;36(3):e22189

[11] Di Bari, M., Reale, M., Di Nicola, M., Orlando, V., Galizia, S., Porfilio, I., Costantini, E., D'Angelo, C., Ruggieri, S., Biagioni, S., Gasperini, C., Tata, A.M. Dysregulated Homeostasis of Acetylcholine Levels in Immune Cells of RR-Multiple Sclerosis Patients. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 17, n. 12, 30 nov. 2016.

[12] Zhang, J., Zhang, Y., Wang, J., Xia, Y., Zhang, J., Chen, L. Recent Advances in Alzheimer's disease: Mechanisms, Clinical Trials and New Drug Development Strategies. *Signal Transduct Target Ther*. 2024 Aug 23;9(1).

[13] Dave, B.P., Shah, Y.B., Maheshwari, K.G., Mansuri, K.A., Prajapati, B.S., Postwala, H.I., Chorawala, M.R. Pathophysiological Aspects and Therapeutic Armamentarium of Alzheimer's Disease: Recent Trends and Future Development. *Cell Mol Neurobiol*. 2023 Nov;43(8).

[14] Nóra, B., Dániel, B., Tibor, K. Cholinesterase inhibitors and memantine for the treatment of Alzheimer and non-Alzheimer dementias. *Clin Neurosci*. 2021 Nov 30.

[15] Painuli, S., Semwal, P., Zam, W., Taheri, Y., Ezzat, S.M., Zuo, P., Li, L., Kumar, D., Sharifi-Rad, J., Cruz-Martins, N. NMDA Inhibitors: A Potential Contrivance to Assist in Management of Alzheimer's Disease. *Comb Chem High Throughput Screen*. 2023;26(12).

[16] Petersen, R.C. Mild cognitive impairment: Prognosis and treatment. In: DeKosky ST, Wiltedink JL, editors. *UpToDate*. Waltham (MA): UpToDate, Inc.; 2024.

[17] Nguyen, K., Hoffman, H., Chakkamparambil, B., Grossberg, G.T. Evaluation of rivastigmine in Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis Manag*. 2021;11(1):35–48.

[18] Sharma, K. Cholinesterase inhibitors as Alzheimer's therapeutics. *Mol Med Rep*. 2019 Jun 11;20(2):1479–87.