



ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS QUE CIRCUNDAM A DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DE LITERATURA

ISABELLA MUNIZ BIANCARDI; IZABELLA RODRIGUES CARNEIRO; MIGUEL LUCIANO RODRIGUES DA SILVA JUNIOR; RENATA RODRIGUES DA SILVA QUINCÓR; ROSENILDO MAUÉS SARDINHA.

RESUMO

Introdução: A doença de Alzheimer (DA) é um distúrbio neurodegenerativo altamente prevalente na velhice; sendo o tipo de demência mais prevalente na população idosa. O processo fisiopatológico da doença está associado a alterações neuropatológicas ligadas a depósitos extracelulares de peptídeos beta amiloides, placas neuríticas e degeneração neurofibrilar. **Objetivo:** Elucidar o processo patológico associado a Doença de Alzheimer e suas consequências para o indivíduo. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão bibliográfica de literatura acerca da fisiopatologia da Doença de Alzheimer e seus impactos sobre a vida dos pacientes acometidos por essa patologia. Essa revisão foi realizada por meio da consulta de 10 artigos selecionados nos principais indexadores de periódicos. **Resultados:** A DA (Doença de Alzheimer), é uma doença neurodegenerativa, lenta e progressiva que gera sintomas motores, cognitivos e psiquiátricos impactando significativamente na qualidade de vida das pessoas acometidas, e estando associada a fatores de risco importantes, como a idade avançada, o histórico familiar e ao traumatismo craniano. **Conclusão:** O processo fisiopatológico associado a DA é de extrema relevância, tendo em vista que a patologia é a principal causa de demência entre os idosos. Nesse sentido, vale ressaltar a importância da compreensão da patogenia dessa doença, juntamente, com os seus sintomas gerados; a fim de permitir a construção de ações válidas para contornar e auxiliar os pacientes que vivem com DA.

Palavras – Chaves: Demência; Doença de Alzheimer; Doença neurodegenerativa; Proteína beta amiloide; População idosa.

1 INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é um distúrbio neurológico altamente prevalente na velhice e está associado a complicações comportamentais e cognitivas. Os sintomas da DA não se limitam à perda de memória e cognição, mas também estão associados a algumas características não cognitivas, como depressão, incapacidade de realizar atividades diárias de rotina e distúrbios comportamentais. Tal patologia é altamente prevalente na velhice; de acordo com o relatório da Alzheimer's Association de 2020, a prevalência global é de 35 milhões de pessoas acometidas pela DA.

Os fatores de risco que envolvem o quadro patológico estão relacionados, principalmente, a idade avançada, sendo maior no sexo feminino; além de traumatismo craniano, histórico familiar, hipertensão, dislipidemia e diabetes mellitus tipo 2.

Nesse contexto, é necessário compreender o processo patológico no qual a doença está envolvida. Esse processo ainda pode ser considerado, em partes, obscuro; no entanto existem algumas vertentes que circundam a fisiopatologia dessa doença desde alterações macroscópicas, até alterações histopatológicas. A DA pode ser determinada como a perda progressiva de tecidos cerebrais, o que leva a morte de neurônios; tal processo gera a atrofia cerebral e a dilatação dos ventrículos e posteriormente com o avançar da doença as proteínas beta amiloides e as proteínas tau se depositam nos sulcos corticais, resultando na diminuição do impulso nervoso e, conseqüentemente, iniciam o processo de neurodegeneração.

As placas A β são consideradas responsáveis pela patogênese da DA (hipótese amiloide). A β é conhecido como veneno mitocondrial, que, após a fabricação, localiza-se nas membranas mitocondriais e bloqueia o transporte da proteína mitocondrial codificada nuclearmente para as mitocôndrias. Assim, esses conjuntos de processos causam danos mitocondriais e inflamações, que geram as características clínicas da doença.

Outra vertente associada a patologia, está relacionada ao fator de risco genético do histórico familiar. Como por exemplo, o gene da apolipoproteína E (APOE) humana é uma lipoproteína pleiotrópica envolvida em múltiplos processos celulares, incluindo transporte de colesterol, desenvolvimento, plasticidade sináptica e regulação imunológica, entre outros. Existem três alelos da APOE, denominados epsilon 2 (e2), e3 e e4, e suas isoformas codificadas também variam em diversas atividades. Pelo menos um mecanismo pelo qual a herança de APOE e4 pode aumentar o risco de DA é o comprometimento da depuração de beta-amiloide do cérebro.

O primeiro sinal de AD é a perda de memória, especialmente a memória de curto prazo. A perda de memória é mais proeminente no caso de DA leve a moderada. O paciente é incapaz de se lembrar de nomes famosos e também sofre confusão sobre lugares conhecidos. Há uma mudança na personalidade do paciente e seu humor. Além disso, o paciente é incapaz de realizar trabalhos complexos. Depois disso, a atrofia se expande para outras áreas do córtex cerebral. À medida que a DA progride, ocorre atrofia na área do córtex, que controla o processamento sensorial, o raciocínio, os pensamentos conscientes e a fala, e os sintomas da DA, como comprometimento da memória de longo prazo, perda de peso, convulsões e a incapacidade de reconhecer entes queridos se tornarem graves.

2 METODOLOGIA

O presente trabalho consiste em uma revisão bibliográfica de literatura acerca da Doença de Alzheimer, destacando os aspectos patogênicos da doença. Essa revisão foi realizada por meio da consulta de 10 artigos selecionados nos principais indexadores de periódicos como a BVS (Biblioteca Virtual de Saúde), Medline, PubMed, Scielo e Uptodate. Os artigos foram incluídos de acordo com a temática, o ano de publicação e o idioma sendo considerados estudos tanto em inglês quanto em português e entre o período de 2017 a 2022. Foram utilizados os seguintes descritores para a busca: "Doença de Alzheimer AND fisiopatologia"; "Doença de Alzheimer" OR "Demência", os estudos analisados se dividiram em artigos de revisão, relatos de caso, resumos expandidos e trabalhos acadêmicos. Foram excluídos os estudos que possuíam o formato de tese de dissertação, artigo de opinião e que estivessem com o texto incompleto. Além disso, os que fugiram da temática e do período escolhido também foram descartados.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A doença de Alzheimer é uma patologia neurodegenerativa que está relacionada a várias vertentes fisiopatológicas, sendo foco de estudos até os dias atuais. Segundo MONTROYA e colaboradores (2019) os números de casos aumentarão consideravelmente, chegando a 132

milhões de indivíduos com DA em 2050. O Alzheimer se apresenta por meio de sinais e sintomas variados. Sua neuropatologia apresenta certo padrão e possui diversos fatores de risco, como doenças infecciosas, hidrocefalia, predisposição genética, estresse, baixa reserva cognitiva e depressão (MCKHANN et al., 2011).

Apesar da causa da doença ainda não ter sido descoberta por completo, sabe-se que pode ser relacionada a alguns fatores genéticos e ambientais, e que está associada à perda maciça de sinapses e atrofia cerebral (RODRIGUES et al., 2020).

Nesse sentido, vale ressaltar que a patogenia é cercada por várias teorias no meio científico incluindo; A hipótese do β -amilóide, a hipótese colinérgica, o estresse oxidativo, a hipótese de inflamação crônica, a deficiência de outros neurotransmissores, a hipótese inflamatória e a hipótese ligada a mutações de genes hereditários específicos. Macroscopicamente o Mal de Alzheimer é caracterizado pela formação de placas senis e emaranhados neurofibrilares, que levam a um processo neurodegenerativo irreversível com neuroinflamação (SANTOS et al., 2017)

Tais teorias envolvem de forma comum, a degeneração de neurônios o que leva posteriormente, a instalação progressiva da neurodegeneração. Pode-se destacar como ponto importante, o meio inflamatório como precursor da doença, tendo em vista que pacientes com DA sofrem com inflamações crônicas, quando comparados com pacientes que não possuem DA, a ativação da cascata inflamatória causada pela proteína tau pode desencadear a liberação de citocinas, piorando o estágio da doença. Os polimorfismos nos genes que regulam o processo inflamatório causam DA esporádica. Por exemplo, foi relatado que a presença de genes polimórficos que codificam IL-1 e TNF α causam ativação excessiva da micróglia entre pacientes com DA.

Nos cérebros com DA, a quantidade de receptores e transportadores de serotonina é alterada, o que corresponde a um declínio gradual do desempenho cognitivo e causa ansiedade. O nível de norepinefrina também é diminuído e seus neurônios são perdidos na DA. Além da perda de memória, a norepinefrina tem sido considerada responsável pelos sintomas psicológicos e comportamentais da demência (psicose, agitação e agressividade)

É necessário destacar, a relevância da genética e do histórico familiar no que se refere a DA, haja vista que a doença é altamente hereditária, mesmo nos chamados casos esporádicos. A base genética da DA é melhor compreendida na forma de início precoce, que corresponde a menos de 1% dos casos e geralmente segue um padrão de herança autossômica dominante relacionado a mutações em genes que alteram a produção, agregação e ou depuração. A base genética da DA de início tardio (LOAD) é mais complexa, com suscetibilidade provavelmente conferida por uma variedade de fatores genéticos mais comuns, mas menos penetrantes, como os alelos da apolipoproteína E (APOE).

As alterações foram identificadas em três genes: proteína precursora de amilóide (*AP*), responsável por 15% dos casos, a presenilina 1 (*PSEN1*) responsável por 50% dos casos, sendo o gene mais prevalente e a e presenilina 2 (*PSEN2*), forma mais rara; sendo associada a DA precoce e a apoliproteína E, associada a DA tardia.

Somado a isso, um avanço importante em nossa compreensão da doença de Alzheimer (DA) foi a identificação do alelo da apolipoproteína E *APOE*- ϵ 4 como um fator de risco. A proteína apolipoproteína E (apoE) é um componente das partículas de lipoproteína no plasma, bem como no líquido cefalorraquidiano (LCR). ApoE regula importantes vias de sinalização interagindo com receptores e está presente como glicoformas sialiladas.

Portanto, é notório que a fisiopatologia da Doença de Alzheimer é multifatorial e por vezes, desconhecida. Vários fatores genéticos, ambientais e comportamentais permeiam a patogenia que acomete o sistema nervoso central do paciente, causando uma série de sintomas progressivos e neurodegenerativos. É destacado, por meio dessa revisão os aspectos envolvidos no processo patológico da DA, e como se relacionam com determinadas áreas cerebrais que

resultam em déficits motores, cognitivos e psicológicos interferindo, diretamente, na qualidade de vida do paciente.

4 CONCLUSÃO

Os aspectos fisiopatológicos que permeiam a Doença de Alzheimer possuem muitas facetas, mesmo com diversos estudos acerca dessa patologia, ainda há muito a ser desvendado no que se diz respeito ao processo saúde – doença. Vê-se como relevante a importância de novas técnicas para tratamento que possam beneficiar os pacientes acometidos, visto que ainda se é muito obscuro o processo patológico suas consequências futuras.

REFERÊNCIAS

SHERVA, RICK, PhD, Genética da Doença de Alzheimer, **Uptodate**, novembro de 2022. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/genetics-of-alzheimer-dis>. Acesso em: 09/12/2022 às 13:40.

C. DIRK KNEE, PhD, Epidemiologia, Patologia e Patogênese da Doença de Alzheimer, **Uptodate**, agosto de 2022. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/genetics-of-alzheimer-disease/abstract/3>. Acesso em: 08/12/2022 às 14:00.

SCATOLINO, E. Doença de Alzheimer: Abordagem sobre a fisiopatologia, **Revista Interdisciplinar Episteme Transversalis**, Volta Redonda-RJ, v.12, n.2, p.356-381, 2021.

CAETANO, Liandra Aparecida Orlando; SILVA, Felipe Santos da; SILVEIRA, Cláudia Alexandra Bolela. Alzheimer, sintomas e grupos: uma revisão integrativa. **Pepsic- Periódicos Eletrônicos em Psicologia**, São Paulo, v. 14, n. 2, p. 84-93, 2017.

ABDULJAWAD AA, ELAWAD MA, Alzheimer's Disease as a Major Public Health Concern: Role of Dietary Saponins in Mitigating Neurodegenerative Disorders and Their Underlying Mechanisms. **Molecules. PubMed Central** 2022 Oct 11;27(20):6804. doi: 10.3390/molecules27206804. PMID: 36296397; PMCID: PMC9608803.

LONNEMAMM, N. Repeated performance of spatial memory tasks ameliorates cognitive decline in APP/PS1 mice. **ScienceDirect**. 2022, <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2022.114218>.

LENNOL MP, SÁNCHEZ-DOMINGUEZ I, CUCHILO ILBÃNEZ I. Apolipoprotein E imbalance in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients. **Alzheimers Res Ther. PubMed Central** 2022 Nov 2;14(1):161. doi: 10.1186/s13195-022-01108-2. PMID: 36324176; PMCID: PMC9628034.

RAULIN AC, DOSS SV, TROTTIER ZA, IKEZU TC, BU G, LIU CC. ApoE in Alzheimer's disease: pathophysiology and therapeutic strategies. **Mol Neurodegener. PubMed Central**, 2022 Nov 8;17(1):72. doi: 10.1186/s13024-022-00574-4. PMID: 36348357; PMCID: PMC9644639.

CORDELLO, C, GREGORY, E. Aβ and Tau Prions Causing Alzheimer's Disease. **MedLine**, nov de 2022, DOI: 10.1007/978-1-0716-2655-9_16.

TCW J, GOATE AM (2017) Genética da proteína precursora β-amilóide na doença de

Alzheimer. In: Prusiner SB (ed) Doenças priônicas. Primavera fria Harb. perspectiva. med. **Cold Spring Harbor Laboratory Press**, Cold Spring Harbor, NY, pp 203–213.