



A DOENÇA DE ALZHEIMER E ATUALIZAÇÕES SOBRE O TRATAMENTO NEUROCIRÚRGICO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

DOMINIC DINIZ CARDOSO MOREIRA; CÉLIO DA CUNHA RAPOSO NETO; JOÃO PEDRO MARCHETTI FREIXO RAPOSO; JOÃO VITOR GALAXE DE ANDRADE PEREIRA; SAULO MACHADO MOREIRA SOUSA

RESUMO

A Doença de Alzheimer é uma afecção neurológica debilitante crônica de elevada prevalência, apresenta impacto neurocognitivo de cerca de 60% a 70% dos pacientes idosos, entre os sintomas descritos estão desordens linguísticas, mnêmicas, psicose, desinibição, agitação, acatisia, disfunções olfatórias e motoras extrapiramidais. O artigo demonstra como principal objetivo a realização de revisão de literatura e demonstrar atualizações acerca de tratamento neurocirúrgico destes pacientes. Por conseguinte, os métodos cirúrgicos considerados para esta revisão foram: estimulação cerebral profunda, entrega direcionada de medicamentos de maneira encapsulada, neurocirurgia de derivação de Líquor (LCR) em pacientes com Hidrocefalia de Pressão Normal e Doença de Alzheimer e transplante neuronal e tecidual. Concluiu-se através deste trabalho que a estimulação cerebral profunda foi o método com melhores resultados, e a cirurgia de derivação liquórica apresentou abordagens preventivas para a afecção.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Estimulação Cerebral Profunda; Hidrocefalia Por Pressão Normal;

1 INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é a doença neurodegenerativa mais comum e a quinta principal causa de morte em adultos com mais de 65 anos, esta patologia consiste em deposições de proteína beta amiloide ($A\beta$), as quais seriam emaranhados de proteína tau fosforilada, consequentemente, manifestam-se como distúrbios de memória, linguagem e disfunções executivas (RÍOS *et al.*, 2022). Segundo Madji *et al.*, (2023) as estruturas afetadas estão localizadas no lobo temporal medial, como o hipocampo, os córtices para-hipocampais, a amígdala e o núcleo basal esquerdo de Meynert, ao avanço da DA ocorre atrofia principalmente dessas regiões devido ao aumento elevado de beta-amiloide e tau, ocasionando-se comprometimento cognitivo leve e de maneira gradual à DA. Os defeitos colinotróficos e a disfunção dos circuitos desempenham papéis essenciais no desenvolvimento da DA e são parcialmente mediados pela desregulação da função do fator de crescimento nervoso (NGF) o que pode ser correlacionado ao receptor de quinase A e tropomiosina (CHEN; SHU; KANG, 2021).

De maneira complementar, a DA pode ser também compreendida como um distúrbio do circuito neural devido aos seus impactos em diversas conexões corticais e subcorticais, particularmente aquelas envolvidas na cognição e na memória. Diante disso, a modulação da atividade dos neurônios e redes relacionadas é de interesse na DA (MAJDI *et al.*, 2023). O tratamento da DA depende principalmente de medicamentos, incluindo inibidores da colinesterase, antagonista do receptor NMDA de glutamina, no entanto, nenhum medicamento está disponível atualmente para reverter aliviar a neurodegeneração subjacente da DA.

A DA é uma patologia neurocognitiva que possui diversos fatores de risco para o seu desenvolvimento, os mais consideráveis seriam a idade avançada, geralmente acima de 65 anos, fatores genéticos como a presença de um alelo APOE ϵ , gênero feminino, sendo o risco maior especialmente após os 80 anos, também maior propensão a presença de uma maior carga tau, além de riscos modificáveis em estilo de vida. A DA é uma afecção complexa, além do metabolismo da proteína β amiloide, ainda pode incluir em possíveis fatores que contribuem ao seu desenvolvimento a modulação da resposta imunitária, o colesterol, a disfunção lipídica, a endocitose, os fatores vasculares, além de ter sido associada ao vírus do Nilo Ocidental (WNV), sendo associado a mortes por DA em 50 estados nos Estados Unidos e associação ao gene RORB relacionado à epilepsia (LEHRER; RHEINSTEIN, 2023). Portanto, por ser uma afecção complexa e impactante no âmbito de funcionalidade do paciente, se faz necessário o estudo e aplicações de métodos neurocirúrgicos menos invasivos que possam auxiliar a vida do paciente portador da DA.

Este artigo possui como objetivo a realização de uma revisão bibliográfica, através de bases científicas como Elsevier, Frontiers, Scielo, Nature, e relatar atualizações acerca de tratamentos da neurocirurgia em uma doença neurodegenerativa de grande impacto funcional e psicossocial.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura, foi elaborada pelo acesso às plataformas científicas: Scielo, LILACS, Pubmed, Biblioteca Virtual da Saúde, Frontiers, Nature. Os termos utilizados em sua pesquisa foram: “Doença de Alzheimer”, “Estimulação Cerebral Profunda”, “Nanotecnologia no Alzheimer”, “Transplante Neuronal no Alzheimer”. Os critérios de inclusão foram artigos redigidos em inglês e português, revisão de literatura, teses, capítulos de livros, artigos originais, revisão sistemática de literatura, estudos de casos, principais artigos selecionados foram aqueles que demonstravam a realidade sobre a complexidade temática da Doença de Alzheimer e seu tratamento, e a compreensão acerca da sua vivência. Os critérios de exclusão foram artigos que eram pagos, subjetivos, em outros idiomas distintos do português e inglês.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Estimulação cerebral profunda como método de tratamento na doença de Alzheimer

A estimulação cerebral profunda (ECP) alivia com sucesso os sintomas em distúrbios do circuito do cérebro humano como distúrbios neuropsiquiátricos, como a doença de Parkinson, o tremor essencial. A ECP induz a modulação o metabolismo da glicose em regiões temporal e parietal, e de volume em área hipocampal (RÍOS *et al.*, 2022). A ECP modula a atividade neuronal fornecendo estimulação de um gerador de pulsos implantável conectado a eletrodos implantados em uma área alvo. Nesse sentido, há 3 localizações utilizadas para tratamento da DA como o núcleo basal esquerdo de Meynert, fórnix e cápsula ventral/estriado ventral. o núcleo de Meynert desempenha um papel indispensável na regulação subcortical da memória, atenção e excitação, portanto, é um alvo promissor para modulação da disfunção da rede neural e tratamento da DA, constitui a maior inervação colinérgica para o neocórtex. Todas essas fibras eferentes convergem para dois feixes principais: medial e lateral, que suporta a função cognitiva normal.

A estimulação das fibras colinérgicas do núcleo de Meynert pode induzir ao aumento da oscilação gama neocortical, pode ocorrer aumento na espessura cortical que é observável na RNM ponderada em T1 e apresenta correlação positiva com o Miniexame do Estado Mental. Por conseguinte, também pode ser correlacionado o aumento de atividade vasodilatadora o que pode ser atribuído ao microvaso ou para os astrócitos (CHEN; SHU; KANG, 2021).

Por conseguinte, a ECP de baixa frequência nos neurônios colinérgicos causa um aumento na liberação de acetilcolina desses neurônios e melhora na função cognitiva, também ocasiona a produção e liberação de fatores neurotróficos, como o fator de crescimento neural (BDNF), nesse sentido podem aumentar localmente e no neocórtex ipsilateral. Demonstrou-se que a entrega do gene NGF ao prosencéfalo basal melhora a memória e diminui o comprometimento da memória em pacientes com DA, proporciona um aumento no metabolismo da glicose das redes neurais, e também redução dos níveis de A β e tau pela regulação da atividade das células gliais, protege a microglia e a perda neuronal no córtex e hipocampo posteriormente, alterações nos sistemas de ácido gama-aminobutírico (GABA) e glutamato, melhoria da plasticidade sináptica, promoção da formação de neurônios (LUO *et al.*, 2021).

De acordo com o autor supracitado, a ECP é implementada no corpo humano e seus componentes são implantados cirurgicamente, após a aplicação da anestesia local, a estrutura estereotáxica é instalada na cabeça do paciente, enquanto a posição é determinada por neuroimagem, sendo verificada novamente após a operação. Posteriormente, uma broca é usada para fazer furos bilaterais no crânio e os eletrodos de estimulação são implantados de maneira subcutânea. Após a colocação dos eletrodos, o gerador de pulso interno é implantado na área subclávia ou subcutânea do tórax ou abdômen sob anestesia geral.

Enquanto, Chen *et al.*, (2021) relatam como o dispositivo ECP é composto por um eletrodo, que é implantado estereotaticamente em um determinado núcleo ou trato de fibra, bem como um gerador de pulsos embutido sob a pele. A RNM é o método de neuroimagem utilizado para a neuronavegação e local que será abordado na cirurgia, pois através da RNM pode ser visualizado alterações como hemorragia, mudanças devido à respiração, perda de LCR.

Entrega direcionada de medicamentos de maneira encapsulada na Doença de Alzheimer

Segundo Walhberg *et al.*, (2012) há diversos componentes que podem ser administrados no tratamento da DA, como proteínas regenerativas, peptídeos neuromoduladores, neurotransmissores e anticorpos, constituindo-se de uso de diversas técnicas para a sua administração ao SNC, como intratecal ou intracerebroventricular distribuição de medicamentos por meio de sistemas de bomba de infusão. Enquanto, Gao *et al.*, (2020) descreveram o uso das mitocôndrias neuronais como um alvo terapêutico na DA, sendo a entrega intravenosa um desafio, utilizaram do uso de antioxidantes como curcumina em nanopartículas de albumina sérica humana, as quais seriam camufladas por membrana de glóbulos vermelhos com moléculas como trifetilfosfina em sua superfície, constataram mitigação de estresse oxidativo mitocondrial, supressão de morte neuronal *in vitro* e *in vivo*. A disfunção mitocondrial desempenha um papel fundamental na patogênese da DA, pois os altos requisitos de metabolismo energético e a atividade de mecanismo antioxidante baixo tornam as mitocôndrias mais sensíveis a dano oxidativo devido ao acúmulo de proteínas, lipídios e ácidos nucleicos resultando no aumento de permeabilidade da membrana mitocondrial externa e proteínas relacionadas à apoptose (OUYANG *et al.*, 2022).

No entanto, há mecanismos como a junção estreita entre cérebro e as células endoteliais capilares que restringem a entrada de medicamentos, nesse sentido várias estratégias de tratamento foram elaboradas para aumentar a biodisponibilidade dos medicamentos no cérebro, essa tecnologia foi associada ao uso de nanopartículas, como citado previamente, para atravessar a barreira hematoencefálica (BHE). Por conseguinte, compreende-se que as nanopartículas são sistemas coloidais contendo o ingrediente farmacêutico ativo e expressam a entrega específica de medicamentos ao local alvo no sistema biológico. Os medicamentos nanoparticulados (NDDS) demonstram vantagens acerca de sua administração, pois necessitam de doses menores e apresentam maior biodisponibilidade, no entanto, demonstram ainda problemas como a depuração dos NDDS

pelo sistema mononuclear de fagócitos (GOPALAN *et al.*, 2020). Há uma grande quantidade de pesquisas em andamento no nesse campo, comprova-se a eficácia de nanocarreadores para a terapia na DA, esse método possui abordagem subcelular e é direcionada ao receptor das células, demonstra especificidade importante.

Neurocirurgia de derivação de LCR em pacientes com Hidrocefalia de Pressão Normal e Doença de Alzheimer

A hidrocefalia de pressão normal (NPH) pode ser caracterizada por distúrbios cognitivos, comprometimento de marcha, incontinência urinária, sendo associada a sua ocorrência a idosos, com idade ≥ 80 anos com prevalência estimada de 9% (MÜLLER-SCHMITZ *et al.*, 2020). Segundo Tseng *et al.*, (2024) os pacientes com hidrocefalia de pressão normal que receberam cirurgia de derivação do LCR exibiram um risco reduzido de desenvolvimento de DA. Neste contexto, Koivisto *et al.*, (2016) realizaram um estudo prospectivo com pacientes com suspeita clínica de NPH, observou-se que 60% desses pacientes desenvolveram demência, sendo a DA a causa mais comum estimada no estudo, enquanto 73% da população com demência não apresentavam derivação.

Enquanto, de acordo com Luikku *et al.*, (2019) constataram em um estudo que 21% dos pacientes com NPH desenvolveram DA clínica durante um acompanhamento médio de 5,3 anos, sendo a DA e a demência vascular duas comorbidades neuropatológicas comuns da NPH. Complementarmente, os pacientes com NPH com patologia de DA moderada a grave podem estar diretamente associados a piores resultados pós-derivações (KANG *et al.*, 2021). Segundo Vanninen *et al.*, (2023) a proporção de P-Tau e A β 1 é uma ferramenta útil para prever a patologia da DA em pacientes com NPH.

Segundo Lukkarinen *et al.*, (2023) a cirurgia de derivação do LCR altera a drenagem do LCR, bem como modifica a pressão hidrostática que afeta o fluxo natural do LCR, nesse contexto, pacientes com NPH ainda não operados podem demonstrar diferentes padrões de fluxos de LCR, devido à disfunção em grânulos aracnóides, que potencialmente modifica ainda mais a composição do LCR.

Transplante de tecido e neuronal no tratamento da Doença de Alzheimer

De acordo com Strell *et al.*, (2023) a aplicação terapêutica de enxertos omentais para isquemia cerebral seria um tratamento que adicionaria funcionalidade ao paciente com DA, pois a degeneração neuronal da DA poderia estar relacionada à diminuição do fluxo sanguíneo cerebral. Enquanto, Salwa e Kumar (2021) relataram como o transplante celular de neurônios exógenos saudáveis podem provocar a restauração da função celular neuronal, a utilização de blastocisto oferece uma nova abordagem para gerar uma fonte exógena renovável de neurônios, esses neurônios exógenos derivados de células-tronco desenvolveriam as características e a fisiologia específicas dos neurônios como neurônios do hipocampo e neurônios de projeção límbica, base do núcleo colinérgico e neurônios do septo medial, neurônios do locus coeruleus noradrenérgico, neurônios serotoninérgicos da rafe e interneurônios límbicos e corticais.

4 CONCLUSÃO

Pode-se concluir que a DA é uma doença crônica, disfuncional, e impactante, através da compreensão dos circuitos neurais pode-se desenvolver novos alvos terapêuticos para o tratamento da DA, buscando-se portanto, procedimentos mais seguros e menos invasivos, através do estudo realizado e avaliação, pode-se constatar que a estimulação cerebral profunda é o tratamento mais discutido na literatura, e mais seguro nesse momento, a cirurgia de derivação de LCR apontou pontos interessantes sobre a prevenção dessa condição, apesar de novos procedimentos que utilizam nanoterapia e aspectos biológicos, ainda não se encontrou nenhum método que seja curativo da DA.

REFERÊNCIAS

- CHEN, Y.; SHU, K.; KANG, H. Deep Brain Stimulation in Alzheimer's Disease: Targeting the Nucleus Basalis of Meynert. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 80, n. 1, p. 53–70, 9 mar. 2021a.
- CHEN, Y.; SHU, K.; KANG, H. Deep Brain Stimulation in Alzheimer's Disease: Targeting the Nucleus Basalis of Meynert. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 80, n. 1, p. 53–70, 9 mar. 2021b.
- GAO, C. et al. Neuronal mitochondria-targeted delivery of curcumin by biomimetic engineered nanosystems in Alzheimer's disease mice. **Acta Biomaterialia**, v. 108, p. 285–299, maio 2020.
- GOPALAN, D. et al. Receptor specific, stimuli responsive and subcellular targeted approaches for effective therapy of Alzheimer: Role of surface engineered nanocarriers. **Journal of Controlled Release**, v. 319, p. 183–200, mar. 2020.
- KANG, K. et al. On the Potential Benefit of Shunt Surgery in Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus Patients with Alzheimer's Disease Pathology. **Dementia and Neurocognitive Disorders**, v. 20, n. 4, p. 108, 2021.
- KOIVISTO, A. M. et al. High Risk of Dementia in Ventricular Enlargement with Normal Pressure Hydrocephalus Related Symptoms1. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 52, n. 2, p. 497–507, 10 maio 2016.
- LEHRER, S.; RHEINSTEIN, P. H. RORB, an Alzheimer's disease susceptibility gene, is associated with viral encephalitis, an Alzheimer's disease risk factor. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, v. 233, p. 107984, out. 2023.
- LUIKKU, A. J. et al. Predicting Development of Alzheimer's Disease in Patients with Shunted Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 71, n. 4, p. 1233–1243, 15 out. 2019.
- LUO, Y. et al. Deep Brain Stimulation for Alzheimer's Disease: Stimulation Parameters and Potential Mechanisms of Action. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 13, p. 619543, 11 mar. 2021.
- MAJDI, A. et al. Deep brain stimulation for the treatment of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Neuroscience**, v. 17, p. 1154180, 13 abr. 2023.
- MÜLLER-SCHMITZ, K. et al. Normal Pressure Hydrocephalus Associated with Alzheimer's Disease. **Annals of Neurology**, v. 88, n. 4, p. 703–711, out. 2020.
- OUYANG, Q. et al. New advances in brain-targeting nano-drug delivery systems for Alzheimer's disease. **Journal of Drug Targeting**, v. 30, n. 1, p. 61–81, 2 jan. 2022.
- RÍOS, A. S. et al. Optimal deep brain stimulation sites and networks for stimulation of the

fornix in Alzheimer's disease. **Nature Communications**, v. 13, n. 1, p. 7707, 14 dez. 2022.

SALWA; KUMAR, L. Engrafted stem cell therapy for Alzheimer's disease: A promising treatment strategy with clinical outcome. **Journal of Controlled Release**, v. 338, p. 837–857, out. 2021.

STRELL, P. et al. Neuronal Transplantation for Alzheimer's Disease and Prospects for Generating Exogenic Neurons as a Source of Cells for Implantation. **Cell Transplantation**, v. 32, p. 096368972311647, jan. 2023.

TSENG, P.-H. et al. Cerebrospinal fluid shunt surgery reduces the risk of developing dementia and Alzheimer's disease in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus: a nationwide population-based propensity-weighted cohort study. **Fluids and Barriers of the CNS**, v. 21, n. 1, p. 16, 14 fev. 2024.

VANNINEN, A. et al. Cerebrospinal Fluid Diagnostics of Alzheimer's Disease in Patients with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 94, n. 2, p. 727–736, 18 jul. 2023.

WAHLBERG, L. U. et al. Targeted delivery of nerve growth factor via encapsulated cell biodelivery in Alzheimer disease: a technology platform for restorative neurosurgery: Clinical article. **Journal of Neurosurgery**, v. 117, n. 2, p. 340–347, ago. 2012.