

Aspectos fisiopatológicos da Doença de Alzheimer: uma revisão narrativa

Pathophysiological aspects of Alzheimer's Disease: a narrative review

DOI:10.34119/bjhrv6n3-101

Recebimento dos originais: 10/04/2023

Aceitação para publicação: 15/05/2023

Gilberto de Almeida Peres Neto

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC)

Endereço: SIGA Área Especial para Indústria, Gama, Brasília – DF, CEP: 72445-020

E-mail: gilperesneto@gmail.com

Sabrina Rodrigues Carvalho

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Nilton Lins (UNL)

Endereço: Av. Professor Nilton Lins, 3259, Flores, Manaus – AM, CEP: 69058-030

E-mail: sabrinarc1808@gmail.com

Adriano Braga Bernardo

Graduando em Medicina

Instituição: Escola Superior de Ciências da Saúde (ESCS)

Endereço: UNIDADE I, SMHN, Brasília - DF, CEP:70701-907

E-mail: adriano-bsb@hotmail.com

Eduardo Miranda Vieira Bezerra

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC)

Endereço: SIGA Área Especial para Indústria, Gama, Brasília – DF, CEP: 72445-020

E-mail: dudumiranda2803@gmail.com

Mariana Amorim Barbosa

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Católica de Brasília (UCB)

Endereço: QS 07, Lote 01, Taguatinga Sul, Taguatinga, Brasília – DF, CEP: 71966-700

E-mail: marianamab10@gmail.com

Guilherme Lamas Guelber Gravina

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC)

Endereço: SIGA Área Especial para Indústria, Gama, Brasília – DF, CEP: 72445-020

E-mail: guigravina@hotmail.com

Gabriela Carvalho Oliveira

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC)

Endereço: SIGA Área Especial para Indústria, Gama, Brasília – DF, CEP: 72445-020

E-mail: gabbico21@gmail.com

Mariana Cunha Campos Martins

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Católica de Brasília (UCB)

Endereço: QS 07, Lote 01, Taguatinga Sul, Taguatinga, Brasília – DF, CEP: 71966-700

E-mail: maricunhacampos62@gmail.com

Thais Magalhães Teixeira Lira

Graduando em Medicina

Instituição: Instituto Metropolitano de Ensino Fametro

Endereço: Av. Constantino Nery, 3000, Chapada, Manaus - AM, CEP: 69050-000

E-mail: thais.m.teixeira@hotmail.com

Matheus Neres Batista

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade de Rio Verde, Campus Goianésia (UniRV)

Endereço: Rua 30, 524, Carrilho, Goianésia-GO, CEP: 76380-000

E-mail: matheusneresbatbat@gmail.com

RESUMO

Doenças neurodegenerativas são aquelas que causam a degeneração dos neurônios de forma irreversível. Essas células são fundamentais para o funcionamento do sistema nervoso. Em grande parte dessas doenças, se não houver intervenção, logo no início, e um tratamento adequado, o paciente poderá perder suas funções físicas, motoras, fisiológicas e até mesmo sua capacidade cognitiva, como por exemplo, na doença de Alzheimer. O objetivo deste trabalho é expor a fisiopatologia da DA. Este estudo trata-se de uma revisão narrativa com o propósito de discutir e descrever sobre a DA e sua fisiopatologia. Foi utilizado o banco de dados: SciElo (Scientific Electronic Library Online) e PubMed (US National Library of Medicine), com dados científicos de 12 de março de 2023, com restrição de idioma (português) e com restrição dos últimos 5 anos da publicação. Estudos que abordaram os aspectos fisiológicos da DA avaliaram como principal causa da condição clínica uma série de eventos ocasionando em neurodegeneração gradual, desencadeada por dois tipos de lesões: a primeira; uma deposição de placas extracelulares formadas por proteína beta amilóide. Essa deposição é localizada especificamente no sítio sináptico, podendo ser com diferentes características morfológicas, como neurítica, difusa, de núcleo denso, ou tipo clássica e compacta. Diante do exposto, é importante ressaltar a neurodegeneração gradual por decomposição de placas extracelulares nos sítios sinápticos, além de hiperfosforilação da proteína TAU por enrolamentos neurofibrilares como os principais eventos causadores da condição clínica da doença de Alzheimer pela inibição sináptica e inflamação e dano gradual.

Palavras-chave: Alzheimer, fisiopatologia, revisão.

ABSTRACT

Neurodegenerative diseases are those that cause irreversible degeneration of neurons. These cells are essential for the functioning of the nervous system. In most of these diseases, if there is no intervention, right at the beginning, and adequate treatment, the patient may lose his physical, motor, physiological functions and even his cognitive capacity, as, for example, in Alzheimer's disease. The objective of this work is to expose the pathophysiology of AD. This study is a narrative review with the purpose of discussing and describing AD and its pathophysiology. The following database was used: SciElo (Scientific Electronic Library Online) and PubMed (US National Library of Medicine), with scientific data from March 12,

2023, with language restriction (Portuguese) and with restriction of the last 5 years of publication. Studies that addressed the physiological aspects of AD evaluated as the main cause of the clinical condition a series of events leading to gradual neurodegeneration, triggered by two types of injuries: the first; a deposition of extracellular plaques formed by amyloid beta protein. This deposition is located specifically at the synaptic site, and may have different morphological characteristics, such as neuritic, diffuse, dense core, or classic and compact type. Given the above, it is important to emphasize the gradual neurodegeneration by decomposition of extracellular plaques in synaptic sites, in addition to TAU protein hyperphosphorylation by neurofibrillary windings as the main events causing the clinical condition of Alzheimer's disease by synaptic inhibition and inflammation and gradual damage.

Keywords: Alzheimer's, pathophysiology, revision.

1 INTRODUÇÃO

Doenças neurodegenerativas são aquelas que causam a degeneração dos neurônios de forma irreversível. Essas células são fundamentais para o funcionamento do sistema nervoso. Em grande parte dessas doenças, se não houver intervenção, logo no início, e um tratamento adequado, o paciente poderá perder suas funções físicas, motoras, fisiológicas e até mesmo sua capacidade cognitiva, como por exemplo, na doença de Alzheimer (DA).¹

Para Guimarães et al (2020), a mais comum das síndromes demenciais é a DA. Devido o acúmulo do fragmento de proteína beta amiloide fora dos neurônios que vão dar origem às placas senis e a hiperfosforilação da proteína TAU nos neurônios, levando a formação de emaranhados neurofibrilares são duas das várias alterações cerebrais associadas à doença.

O Alzheimer é uma patologia que pode ser classificada em maior ou menor grau, ou seja, existem pacientes portadores que estão em estado inicial e ainda não possuem comprometimento significativo da memória e das habilidades físicas, motoras e intelectuais. No entanto, existem casos em que o portador se encontra em um estado mais tardio, com quadro demencial por exemplo, onde, na maior parte do tempo não responde por ele e não tem controle. Além da perda da capacidade de resolver questões simples e coordenação motora, suas memórias oscilam, necessitando, assim, de cuidados especiais que demandam maior tempo de cuidado dos responsáveis.¹

Acredita-se que as placas betas amiloides contribuam para a morte celular, interferindo na comunicação neurônio-neurônio nas sinapses, enquanto os emaranhados de tau bloqueiam o transporte de nutrientes e outras moléculas essenciais dentro dos neurônios. À medida que a quantidade de beta amiloide aumenta, atinge-se um ponto de inflexão no qual a tau anormal se espalha pelo cérebro.²

O objetivo deste trabalho é expor a fisiopatologia da DA.

2 METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão narrativa com o propósito de discutir e descrever sobre a DA e sua fisiopatologia. Foi utilizado o banco de dados: SciElo (Scientific Eletronic Library Online) e PubMed (US National Library of Medicine), com dados científicos de 12 de março de 2023, com restrição de idioma (português) e com restrição dos últimos 5 anos da publicação.

2.1 ESTRATÉGIA DE PESQUISA

Foi utilizado os unitermos para ir de encontro à temática, DA, com um desenho prospectivo: “Alzheimer’s disease”, “Brasil”. Para complementar as buscas nas bases de dados, revisamos todas as referências dos artigos selecionados e dos artigos de revisão.

2.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Utilizou-se os seguintes critérios de inclusão: estudo original publicado em periódico com corpo editorial; um estudo prospectivo investigando a DA como exposição (variável independente) para a ocorrência de consequências físicas e psicológicas, sejam elas iniciais ou tardias (variáveis dependentes).

Dentro do banco de dados da SciElo, foram selecionados 35 artigos de 770 artigos, dos quais, foram excluídos 23 e incluídos 12. Assim como, foram selecionados 62 de 211 artigos do PubMed, onde foram excluídos 49 e incluídos 13. Foram excluídos, resumos, cartas aos editores, editoriais, comentários, estudos que relataram somente uma análise transversal, ensaios, estudos qualitativos e estudos que relataram método de pesquisa ou validação de instrumento e estudos de acompanhamento que não tiveram um grupo de comparação (não exposto o Alzheimer) ou Alzheimer tratado como desfecho (variável dependente).

2.3 SELEÇÃO E EXTRAÇÃO DOS ARTIGOS

A seleção dos estudos foi realizada de forma independente pelo autor principal, seguindo três etapas: I- análise dos títulos dos artigos, II- leitura dos resumos e III- leitura dos textos completos. A cada fase, caso houvesse divergências, um segundo autor era solicitado a julgar, e a decisão final era tomada por consenso ou maioria.

3 DISCUSSÃO

Estudos que abordaram os aspectos fisiológicos da DA avaliaram como principal causa da condição clínica uma série de eventos ocasionando em neurodegeneração gradual, desencadeada por dois tipos de lesões: a primeira; uma deposição de placas extracelulares formadas por proteína beta amilóide.³ Essa deposição é localizada especificamente no sítio sináptico, podendo ser com diferentes características morfológicas, como neurítica, difusa, de núcleo denso, ou tipo clássica e compacta.³ Ademais, é caracterizada pela cascata amiloida e pela clivagem proteolítica da PPA, proteína precursora de amilóide, responsável pelas enzimas Beta-secretase e Gama-secretase. Com essa clivagem, a PPA é dividida em fibrilas amilóides insolúveis, que se acumulam no hipocampo, amígdala e córtex cerebral.⁴ A beta amilase possui importante papel neurotóxico e na função neural, logo, pode ocasionar na estimulação de células da glia, como astrócitos e micróglia, dando início a um processo inflamatório localizado, resultando em dano no axônio ou dendritos, tendo como resultado perda de sinapses e redução da capacidade cognitiva.⁴

A próxima lesão se dá por enrolamentos neurofibrilares que resultam na hiperfosforilação anormal do citoesqueleto da proteína TAU, responsável por dar estabilidade aos microtúbulos na célula neuronal e na síntese da tubulina. Diante de uma hiperfosforilação, o acúmulo de TAU concomitantemente com o acúmulo de placas de beta amilase pela proteólise da PPA resultam em uma inibição das sinapses além de um sinal inflamatório responsável pelo acúmulo das placas Beta amilase, resultando em perda a nível celular e dano progressivo gradual.

Sob a análise da clínica da DA, é importante ressaltar a presença de dois momentos: o período inicial e o tardio. O período inicial é demarcado pela deficiência de memória recente, mas é importante abordar que mesmo com mudanças neuropatológicas, envolvendo principalmente o córtex e o hipocampo, a DA não se manifesta suficientemente para desencadear mais alterações, portanto, demais complicações em primeira instância não são comuns. Ao decorrer do período inicial, é comum o aparecimento de sintomas como relatos de dificuldade em atividades do cotidiano, além de histórico de dificuldade ou perda de concentração e memória, além de alterações na capacidade de localização em tempo e espaço, mudança de humor e desenvolvimento de depressão.

Na clínica tardia, a DA se manifesta em diversas áreas do córtex cerebral, resultando em um aumento na perda de memória acrescido de dificuldade em reconhecimento de rostos do cotidiano ou familiares, perda de controle impulsivo, dificuldade na leitura, fala ou escrita, além dos sintomas do estágio inicial. Em casos extremamente severos, em que as lesões

características da DA se encontram em todo o córtex cerebral, o paciente pode apresentar um severo declive cognitivo e funcional progressivo, perdendo totalmente a capacidade de reconhecimento de pessoas do cotidiano e complicações como disfagia e disúria, resultando em morte eventual devido a essas complicações.

Não há cura para a doença de Alzheimer. Apenas é possível o tratamento dos sintomas. A doença de Alzheimer é uma das doenças neurodegenerativas mais prevalentes na população idosa, afetando principalmente a memória, o raciocínio e a capacidade de realizar atividades diárias. O tratamento sintomático da doença de Alzheimer envolve o uso de medicamentos que atuam na melhoria dos sintomas cognitivos, comportamentais e funcionais. Os principais medicamentos utilizados são inibidores da colinesterase, como Donepezil, Rivastigmina e Galantamina, e o antagonista dos receptores NMDA de glutamato, Memantina. Donepezil e galantamina são inibidores rápidos e reversíveis da acetilcolinesterase. A rivastigmina é um inibidor lento e reversível da acetilcolinesterase e butirilcolinesterase.⁵

3.1 DONEPEZIL

Donepezil é um inibidor seletivo da colinesterase, que é utilizado no tratamento sintomático da doença de Alzheimer leve a moderada. O mecanismo de ação do Donepezil envolve a inibição da degradação da acetilcolina, aumentando a disponibilidade desse neurotransmissor no cérebro. Estudos pré-clínicos sugerem que o Donepezil pode exercer efeitos neuroprotetores, diminuindo a inflamação e reduzindo o estresse oxidativo no cérebro. Administrado por via oral e pode apresentar alguns efeitos colaterais, como náusea, vômito, diarreia e perda de apetite. Estudos clínicos têm demonstrado que o Donepezil é eficaz no alívio dos sintomas da doença de Alzheimer, melhorando a cognição, o comportamento e as atividades diárias dos pacientes.⁵

3.2 RIVASTIGMINA

É outro inibidor da colinesterase utilizado no tratamento sintomático da doença de Alzheimer. A Rivastigmina apresenta um perfil de ação diferenciado, com uma afinidade maior pela isoforma colinesterase presente no cérebro em relação àquela encontrada no músculo. A Rivastigmina também pode modular a atividade dos receptores nicotínicos de acetilcolina, que estão envolvidos em várias funções cognitivas e podem estar alterados na doença de Alzheimer. A título de curiosidade, a Rivastigmina pode ser benéfica no tratamento de outras doenças neurodegenerativas, como a demência com corpos de Lewy e a demência vascular, devido ao seu mecanismo de ação envolvendo a acetilcolina. Pode ser administrada por via oral ou

transdérmica e pode apresentar alguns efeitos colaterais, como náusea, vômito, diarreia e perda de apetite.⁶

3.3 GALANTAMINA

É um inibidor da colinesterase utilizado no tratamento sintomático da doença de Alzheimer leve a moderada.⁵ O mecanismo de ação da Galantamina envolve a inibição da degradação da acetilcolina, aumentando a disponibilidade desse neurotransmissor no cérebro. Ela pode modular a atividade dos receptores nicotínicos de acetilcolina, que estão envolvidos em várias funções cognitivas e podem estar alterados na doença de Alzheimer. A Galantamina é administrada por via oral ou transdérmica e pode apresentar alguns efeitos colaterais, como náusea, vômito, diarreia e perda de apetite.⁵

3.4 MEMANTINA

É um medicamento utilizado no tratamento da doença de Alzheimer moderada a grave. A Memantina é um um antagonista dos receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) de glutamato, que estão envolvidos na regulação da plasticidade sináptica e na transmissão neuronal. Na doença de Alzheimer, a superexcitação glutamatérgica pode causar dano neuronal e morte celular, levando à progressão da doença. É capaz de bloquear seletivamente os receptores NMDA excessivamente ativados, reduzindo assim a neurotoxicidade do glutamato. Pode ser administrada por via oral e pode apresentar alguns efeitos colaterais, como tontura, dor de cabeça, constipação e confusão. Além disso, pode ter um papel na prevenção da progressão da doença, pois estudos pré-clínicos sugerem que ela pode ter efeitos neuroprotetores e antioxidantes, reduzindo a morte celular induzida por estresse oxidativo e inflamação. A combinação de Memantina com inibidores da colinesterase tem sido utilizada em pacientes com doença de Alzheimer moderada a grave, visando maximizar os efeitos terapêuticos de ambos os medicamentos.⁶

Quanto ao prognóstico, vale destacar que a DA se trata de uma condição invariavelmente progressiva e irreversível. A expectativa média de vida para uma pessoa com 65 anos ou mais diagnosticada com a DA é de cerca de 4 a 8 anos e alguns indivíduos com DA podem viver até 20 anos após os primeiros sinais da doença. Em média, os pacientes com DA vivem de 8 a 10 anos após serem diagnosticados. Ainda não foi encontrada uma linha terapêutica que interfira diretamente na expectativa de vida e na progressão da doença, o que se vê são tratamentos sintomáticos e quadros devastadores dessa condição: pacientes que

evoluem com graves distúrbios motores e acabam mudos e acamados. Devido à natureza da doença, uma abordagem de equipe interprofissional tem sido recomendada.⁷

4 CONCLUSÃO

Diante do exposto, é importante ressaltar a neurodegeneração gradual por decomposição de placas extracelulares nos sítios sinápticos, além de hiperfosforilação da proteína TAU por enrolamentos neurofibrilares como os principais eventos causadores da condição clínica da doença de Alzheimer pela inibição sináptica e inflamação e dano gradual.

Dessa forma, é relevante diferenciar os graus da DA pelo período de desenvolvimento da doença em inicial e tardio. Na clínica inicial é possível detectar, perda de memória recente, dificuldade de atividades do cotidiano, dificuldade de concentração, localização, mudanças de humor e depressão. O acometimento de estruturas além do hipocampo e córtex é incomum na fase inicial da DA. Entretanto, na clínica tardia é possível detectar acometimento de múltiplas áreas do córtex, resultando em uma perda maior de memória, dificuldade de reconhecimento, impulsividade, dificuldade de leitura. E em casos mais severos, declive cognitivo, disfagia, disúria e possível decorrência em óbito. Com base no exposto acima, ainda são necessários estudos para compreendermos completamente a fisiopatologia da DA e opções terapêuticas efetivas para o controle da doença.

REFERÊNCIAS

- ¹CAETANO, L.A.O.; SILVA, F.S.; SILVEIRA, C.A.B. Alzheimer, sintomas e grupos: uma revisão integrativa. **Revista do NESME**, São Paulo, v. 14, n. 2, p. 84-93, 2017.
- ²GUIMARÃES, T. M. R *et al.* Assistência de enfermagem aos pacientes com Doença de Alzheimer em cuidados paliativos: revisão sistemática. **REAS/EJCH**, Recife, v. Sup, n. 38, p. 1-10, jan. 2020
- ³Jaques, U., de Toledo, L. F., Medeiros, D. E. M., de Oliveira, M. F., & Barreto, L. B. (2023). Possíveis mecanismos fisiopatológicos da doença de Alzheimer: revisão de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, 6(2), 6672–6689. <https://doi.org/10.34119/bjhrv6n2-177>
- ⁴Apostolova LG. Alzheimer Disease. Continuum **Minneap Minn** 2016; 22: 419–434.
- ⁵Schachter AS, Davis KL. Alzheimer's disease. **Dialogues Clin Neurosci** 2000; 2: 91–100.
- ⁶Knopman DS, Amieva H, Petersen RC, et al. Alzheimer disease. **Nat Rev Dis Primers** 2021; 7: 33.
- ⁷Brier MR et al. Tau and A β imaging, CSF measures, and cognition in Alzheimer's disease. **Sci. Transl. Med**, 2016, 8; 338-366.