

Aspectos clínicos e moleculares do Alzheimer – revisão de literatura

Clinical and molecular aspects of Alzheimer's disease – literature review

Aspectos clínicos y moleculares del Alzheimer – revisión de la literatura

DOI:10.34119/bjhrv7n2-465

Originals received: 03/29/2024

Acceptance for publication: 04/15/2024

Williams Queiroz Mota

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Estadual de Roraima

Endereço: Boa Vista, Roraima, Brasil

E-mail: williams_silva_motinha@hotmail.com

Italo da Silva Lobão

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Estadual de Roraima

Endereço: Boa Vista, Roraima, Brasil

E-mail: italolobao01@gmail.com

João Victor Lopes da Cunha

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Estadual de Roraima

Endereço: Boa Vista, Roraima, Brasil

E-mail: joaovictor29072002@hotmail.com

Lucas Aires Alencar Ferreira

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Estadual de Roraima

Endereço: Boa Vista, Roraima, Brasil

E-mail: lucas.ferreira@alunos.uerr.edu.br

Gabriel Lima Ramos

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Estadual de Roraima

Endereço: Boa Vista, Roraima, Brasil

E-mail: dmgabriel@outlook.com

Shelda Marlice Fernandes da Silva

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Estadual de Roraima

Endereço: Boa Vista, Roraima, Brasil

E-mail: sheldafernandes16@gmail.com

Ian Silva de Sousa

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Estadual de Roraima

Endereço: Boa Vista, Roraima, Brasil

E-mail: iansilvasousa@gmail.com

Higo Nasser Santanna Moreira

Doutor em Bioquímica

Instituição: Universidade Estadual de Roraima

Endereço: Boa Vista, Roraima, Brasil

E-mail: higo.nasser@uerr.edu.br

RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) é um distúrbio neurodegenerativo multifatorial progressivo caracterizado pelo acúmulo de agregados anormais de proteínas no cérebro, como placas de amiloide e emaranhados de tau, o que leva ao declínio gradual das habilidades cognitivas e, eventualmente, prejudica o funcionamento diário da função mental. O objetivo desse estudo foi descrever de forma ampla os aspectos clínicos e moleculares da doença de Alzheimer para os profissionais da saúde. As bases de dados que foram utilizadas nessa revisão incluem *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e *National Library of Medicine* (MedLine/PubMed). Dentre os artigos científicos que foram consultados, estes compreendem àqueles publicados nos últimos dez anos. Os trabalhos aqui discutidos, de maneira geral, abordam sobre a importância molecular e clínica da DA, tendo em vista que ela é complexa e multifatorial. Em suma, o processo de desenvolvimento científico-teórico sobre a DA não pode estagnar, e é de extrema importância que pesquisas nesse tema sejam publicadas, visando, assim, melhorar o processo de interpretação e compreensão da fisiopatologia da DA.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, aspectos moleculares, aspectos clínicos, fisiopatologia, tratamento do Alzheimer.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a progressive multifactorial neurodegenerative disorder characterized by the accumulation of abnormal protein aggregates in the brain, such as amyloid plaques and tau tangles, leading to the gradual decline of cognitive abilities and eventually impairing daily mental function. The aim of this study was to comprehensively describe the clinical and molecular aspects of Alzheimer's disease for healthcare professionals. The databases used in this review included the Scientific Electronic Library Online (SciELO) and the National Library of Medicine (MedLine/PubMed). The scientific articles consulted encompass those published in the last ten years. The works discussed herein generally address the molecular and clinical importance of AD, considering its complex and multifactorial nature. In summary, the process of scientific-theoretical development regarding AD cannot stagnate, and it is of utmost importance that research on this topic be published, aiming to improve the interpretation and understanding of AD pathophysiology.

Keywords: Alzheimer's disease, molecular aspects, clinical aspects, pathophysiology, Alzheimer's treatment.

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo multifactorial progresivo caracterizado por la acumulación de agregados anormales de proteínas en el cerebro, como

placas de amiloide y enredos de tau, lo que conduce al declive gradual de las habilidades cognitivas y, eventualmente, afecta el funcionamiento diario de la función mental. El objetivo de este estudio fue describir de manera amplia los aspectos clínicos y moleculares de la enfermedad de Alzheimer para los profesionales de la salud. Las bases de datos que se utilizaron en esta revisión incluyen Scientific Electronic Library Online (SciELO) y National Library of Medicine (MedLine/PubMed). Entre los artículos científicos consultados se encuentran aquellos publicados en los últimos diez años. Los trabajos aquí discutidos, en general, abordan la importancia molecular y clínica de la EA, teniendo en cuenta que es compleja y multifactorial. En resumen, el proceso de desarrollo científico-teórico sobre la EA no puede estancarse, y es de suma importancia que se publiquen investigaciones sobre este tema con el objetivo de mejorar el proceso de interpretación y comprensión de la fisiopatología de la EA.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, aspectos moleculares, aspectos clínicos, fisiopatología, tratamiento del Alzheimer.

1 INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurológica progressiva e incurável, que representa a principal causa de demência afetando aproximadamente 5% dos homens e 6% das mulheres acima de 60 anos globalmente. Nesse contexto, China, EUA, Índia, Japão, Alemanha, Rússia, França e Brasil foram os nove países em ordem decrescente de incidência de pessoas que sofrem de demência em 2010, e os números ultrapassam 1 milhão. Assim, nota-se que prevalência da DA aumenta de maneira exponencial com a idade, variando de 1% em pessoas de 60 a 64 anos para 24% a 33% em indivíduos com 85 anos ou mais. Dessa forma, com o envelhecimento da população mundial, estima-se um crescimento no número de casos de Alzheimer, o que levanta preocupações significativas devido ao impacto considerável que essa condição neurodegenerativa pode ter na saúde global e nos sistemas de cuidados de saúde. Nesse sentido, sabe-se que o aumento nos casos de Alzheimer traz desafios complexos, incluindo a necessidade de estratégias de prevenção e de diagnóstico precoce (Bleibel *et al.* 2023).

A doença de Alzheimer pode ser classificada em tardia, quando os pacientes passam a manifestar sintomas após os 65 anos de idade, de forma espontânea, ou de acometimento precoce, com sintomas que se iniciam aos 40 anos de idade, o que denota recorrência familiar (Tobbin *et al.* 2021).

Além dos sintomas cognitivos, como perda de memória, problemas visuoespaciais e dificuldades nas funções executivas, a DA, frequentemente, apresenta sintomas neuropsiquiátricos, incluindo apatia, depressão e agitação. Dessa forma, isso não apenas

impacta significativamente a qualidade de vida dos pacientes, mas também representam um desafio para cuidadores e a sociedade em geral (Berg-Weger & Stewart, 2017).

Desta maneira, os sintomas neuropsiquiátricos estão relacionados com os eventos patológicos que ocorrem a nível microscópico no cérebro, envolvendo a formação de estruturas conhecidas como "placas" e "emaranhados". Essas características neuropatológicas desempenham um papel crucial na progressão da doença, impactando diretamente a funcionalidade cerebral. Nesse cenário, as "placas" referem-se à acumulação de uma proteína chamada peptídeo beta amiloide ($A\beta_{42}$) que, quando se aglomera, forma depósitos extracelulares conhecidos como placas neuríticas, nos quais interferem nas conexões entre as células nervosas, desencadeando um processo que leva à perda de sinapses e, em última instância, à morte das células nervosas. Assim, essa cascata de eventos contribui para a atrofia cerebral característica da DA (Khan *et al.* 2020).

Outro aspecto patológico essencial envolve os "emaranhados neurofibrilares" (NFTs). Esses emaranhados são compostos de tau hiperfosforilada, uma proteína que normalmente desempenha um papel crucial na estabilização dos microtúbulos no citoesqueleto das células nervosas. No entanto, na DA, a tau sofre modificações anormais, resultando em emaranhados que prejudicam ainda mais a estrutura e função celular. Assim, a tau hiperfosforilada contribui para a desintegração dos processos celulares normais e está associada à degeneração neuronal (Khan *et al.* 2020).

Nesse enquadramento, as alterações microscópicas representam indicadores fundamentais da progressão da DA, pois, à medida que as placas neuríticas e os emaranhados neurofibrilares se acumulam, ocorre a perda progressiva de função cerebral, afetando áreas relacionadas à memória, cognição e outras funções mentais. Portanto, compreender esses processos patológicos é crucial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que visem interromper ou modular essas alterações no nível molecular, oferecendo esperança para tratamentos mais eficazes no futuro (KHAN *et al.* 2020).

Nesse sentido, nota-se que a DA é reconhecida como uma condição multifatorial, sendo propostas várias hipóteses para sua origem, principalmente com bases moleculares, como a hipótese amilóide (neurodegeneração da placa β -amilóide), degeneração neurofibrilar, hipótese colinérgica (alterações sinápticas de acetilcolina), neuroinflamação, hipótese infecciosa, alteração da flora intestinal, estresse oxidativo e autofagia. (Breijyeh & Karaman, 2020).

Na visão medicamentosa, até o momento, apenas duas categorias de medicamentos foram aprovadas para tratar a DA, compreendendo inibidores da enzima colinesterase e antagonistas do N-metil-D-aspartato (NMDA). No entanto, esses medicamentos oferecem

eficácia apenas no tratamento dos sintomas da DA, não proporcionando cura ou prevenção da condição (Breijyeh & Karaman, 2020).

2 OBJETIVO

Analisar os aspectos clínicos e moleculares relacionados à Doença de Alzheimer, objetivando contribuir para avanços do conhecimento sobre a patogênese, a identificação de biomarcadores, o desenvolvimento de estratégias de diagnósticos e a formulação de abordagens terapêuticas eficazes para o tratamento dessa condição neurodegenerativa.

3 METODOLOGIA

O presente estudo foi realizado através de uma revisão narrativa de literatura. As bases de dados que foram utilizadas nessa revisão incluem *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e *National Library of Medicine* (MedLine/PubMed). Dentre os artigos científicos que foram consultados, estes compreendem àqueles publicados nos últimos dez anos.

Os artigos foram selecionados de acordo com os descritores utilizados em português, e suas respectivas traduções para o inglês, que incluíram os termos doença de Alzheimer, aspectos moleculares e clínicos da DA, fisiopatologia e tratamento. Ressalta-se que todos estes descritores que foram utilizados nas bases de dados fazem parte do vocabulário do Descritores em Ciências da Saúde DeCS (2021). O tempo que foi realizado essa pesquisa abrangeu fevereiro e março de 2024.

Fez parte desse estudo artigos de metodologia transversal, estudo de caso e de revisão de literatura; artigos de língua portuguesa e/ou inglesa; artigos que contemplam “os aspectos clínicos e moleculares do Alzheimer”; artigos que tiveram conclusões válidas e artigos que se tem disponibilidade livre na base de dados acima citada.

Foram excluídos da pesquisa artigos que não se inserem nos descritores supracitados ou que tem uma dissertação oposta do tema.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 HIPÓTESES DAS CAUSAS MOLECULARES E CELULARES DA DOENÇA DE ALZHEIMER

4.1.1 Neurodegeneração Associada à Placa $A\beta$

As placas $A\beta$ são formadas e depositadas em diferentes regiões do cérebro, como córtex cerebral, hipocampo, gânglios da base, tálamo e áreas subcorticais. Neste cenário, estas placas são reconhecidas como material estranho pelo cérebro, iniciando uma resposta inflamatória e imunológica ao ativar a micróglia e promover a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como as interleucinas (IL-1B, IL-6, IL-12) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Assim, esses eventos promovem à morte celular e à neurodegeneração (Machado *et al.* 2020).

A placa $A\beta$ é composta por peptídeos $A\beta$ obtidos da proteína precursora de amilóide (APP) pela clivagem enzimática via α -secretase, β -secretase e γ -secretase. Nesse sentido, a etapa principal na geração da placa $A\beta$ é a clivagem da proteína precursora de amilóide (APP) pela β -secretase para produzir uma membrana C-terminal ligada a fragmentos de 89 ou 99 aminoácidos. Esta β -secretase inclui BACE 1, que também é chamada de Asp2 ou memapsina2. Nesse contexto, a APP é clivado nos locais β Asp1 e Glu11 pela BACE1. Dessa forma, o fragmento C-terminal ligado à membrana de 99 resíduos de aminoácidos é ainda clivado pela γ -secretase para produzir as isoformas $A\beta$ 1-40 e $A\beta$ 1-42(a γ -secretase inclui principalmente presenilina 1 (PS1) ou presenilina 2 (PS2)). $A\beta$ 1-40 é a isoforma solúvel normal, mas se o padrão de clivagem mudar, pode dar origem a $A\beta$ 1-42, que se agrega facilmente e forma a placa devido a dois aminoácidos adicionais, isoleucina e alanina. Essa mudança no padrão de clivagem ocorre devido a mutações no gene APP, nos genes da presenelina 1, na presenelina 2 ou no gene da apolipoproteína E (APOE4), parte da proteína de algumas lipoproteínas que transportam o colesterol através da corrente sanguínea (Khan *et al.* 2020).

Nota-se, portanto, que tanto $A\beta$ quanto a tau se agregam e causam comprometimento da plasticidade sináptica e morte celular neuronal. No entanto, tem havido muita divergência sobre esta hipótese e um relatório recente indica que os medicamentos que atuam para inibir a formação de placas amilóides não apresentam qualquer efeito na reversão ou interrupção do declínio cognitivo. Isto sugere que ou a hipótese está incorreta ou o cérebro se torna refratário ao tratamento após um certo tempo. Assim, deve-se focar em encontrar intervenções

terapêuticas que atuam em alvos não amilóides, pois evidencia resultados mais significativos (Khan *et al.* 2020).

4.1.2 Degeneração Neurofibrilar

A tau é uma proteína neuronal de microtúbulos que possui domínios de ligação a eles que participam da polimerização e estabilização dos conjuntos de microtúbulos para manter a integridade do citoesqueleto. Esta ligação é regulada pela fosforilação de resíduos de serina/treonina por múltiplas quinases, tais como Fyn quinase, glicogênio sintase quinase 3 β (GSK3 β) e quinase 5 dependente de ciclina (CDK5). Nesse contexto, a CDK5 desempenha um papel potencial na formação de emaranhados neurofibrilares (Huang *et al.* 2019).

Nesta análise, a A β ativa a calpaína e desregula o p35, um ativador do CDK5. Consequentemente, devido à sobrecarga de cálcio citosólico, o p35 é decomposto em p25, que superativa a CDK5 e leva à hiperfosforilação da proteína tau. Isso resulta na redução da afinidade da proteína tau pelos microtúbulos. Dessa forma, a proteína tau hiperfosforilada forma NFT (emaranhados neurofibrilares) e é depositada no citoplasma, perdendo sua função de manter a estrutura celular. Além disso, está deposição desregula funções celulares normais, tais como transmissão sináptica, transporte axonal e transdução de sinal, gerando degeneração gradual dessas células. Assim, a hiperfosforilação é causada por mutações no gene tau ou pela desregulação das quinases e fosfatases que catalisam o processo de fosforilação (Huang *et al.* 2019).

4.1.3 Alterações Sinápticas e de Neurotransmissores

Em primeira análise, o sistema colinérgico está intimamente ligado aos processos de cognição, como a memória e a apraxia (capacidade de realizar movimentos coordenados), portanto, alterações nesse sistema está relacionado à DA e por isso forma a hipótese colinérgica. Nesse sentido, os neurônios colinérgicos no núcleo basal de Meynert (um dos componentes do sistema ativador ascendente, responsável por muitas das projeções colinérgicas para o encéfalo) exibem a deposição de placa amiloide e NFTs e, consequentemente, sofrem degeneração devido ao início de síntese de moléculas pró-inflamatórias, como as mencionadas anteriormente, que deterioram a área cognitiva. Ademais, o déficit colinérgico altera a permeabilidade da barreira hematoencefálica, causando falha no transporte de metabólitos e dificultando a remoção da placa amiloide, o que agrava o quadro da doença. Além disso, a alteração no receptor de n-

acetilcolina permeável ao Ca^{2+} (nAChR) gera comprometimento na estrutura sináptica, pois a ausência de influxo de Ca^{2+} na célula não permite a exocitose de neurotransmissores. Sabe-se também que, na região sináptica cortical e do hipocampo, $\text{A}\beta$ exibe ligação máxima a $\alpha 7$ e $\alpha 4\beta 2$ -nAChRs. Nesse cenário, a expressão da colina acetiltransferase está reduzida e a da acetilcolinesterase (AChE) está aumentada, contribuindo para o déficit da acetilcolina e agravamento da demência. AChE também interage com o peptídeo $\text{A}\beta$ e promove a formação de placas (Hampel *et al.* 2018).

Em segunda análise, a degeneração dos neurônios noradrenérgicos (NA) no locus coeruleus, pela formação de placas amiloides, também está relacionada ao comprometimento cognitivo e à neurodegeneração. Essa relação existe devido às projeções noradrenérgicas potencializarem a memória de trabalho atuando em receptores $\alpha 2$ -adrenérgicos. No entanto, a excessiva ativação noradrenérgica pode prejudicar a memória de trabalho ao ligar-se aos receptores de baixa afinidade $\alpha 1$ -adrenérgicos. Além disso, os receptores noradrenérgicos estão densamente presentes nos astrócitos, cuja ativação melhora a plasticidade sináptica e, portanto, o aprendizado e a memória (Leanza *et al.* 2018).

Em terceira análise, nota-se que a serotonina também está envolvida na DA, pois existe uma perda de neurônios serotoninérgicos do tronco cerebral de muitos pacientes com DA e os níveis desse neurotransmissor também são menores em pessoas com essa patogênese. Ademais, sabe-se que a parte cortical serotoninérgica dos núcleos da rafe do mesencéfalo é responsável pela modulação da plasticidade cortical e pela formação da memória, dessa forma, uma disfunção dessa via causa perda de memória significativa (Vakalopoulos, 2017).

Em quarta análise, o glutamato, agindo no receptor do N-Metil-D-aspartato (NMDA) e do ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA), é um neurotransmissor potente na manutenção da plasticidade sináptica. Um desequilíbrio no metabolismo do glutamato/glutamina causa despolarização persistente dos neurônios, resultando na morte celular devido à excitação excessiva e levando à lesão sináptica. Além disso, $\text{A}\beta$ induz hipersensibilidade dos receptores NMDA e perturba o controle regulatório da atividade do NMDA, causando excitotoxicidade nas células sinápticas (Guo *et al.* 2017).

Em quinta análise, há uma estreita associação de GABA e serotonina nos núcleos dorsais da rafe, uma região do tronco cerebral que possui muitos aglomerados de neurônios serotoninérgicos. Um estudo relata que o antagonista 5HT₆R melhora o declínio cognitivo, elevando os níveis de serotonina *através* dos neurônios GABAérgicos. Assim, a mesma molécula também reduz a formação de placa amilóide, uma vez que reduz a atividade da γ -secretase sem ter qualquer efeito sobre a β -secretase. Além disso, a perda do controle inibitório

dos neurônios GABAérgicos nos neurônios colinérgicos e glutamatérgicos está relacionada à danos sinápticos em pacientes com DA. Dessa forma, uma interação complexa de vários neurotransmissores é essencial para manter a cognição em bom estado de atividade. Portanto, qualquer desequilíbrio desses neurotransmissores pode contribuir para uma maior deterioração dos sintomas da DA (Yun *et al.* 2015).

Em sexta análise, os fatores de risco genéticos A β e tau afetam a integridade dendrítica e a progressão da doença, pois a formação da placa amiloide começa na pós-sinapse. É importante destacar que a fosforilação da tau é um mecanismo protetor contra a deposição tóxica de amiloide. Nesse aspecto, a tau fosforilada dissocia-se do local pós-sináptico e torna-se um substrato para outras quinases, resultando em hiperfosforilação em vários locais cerebrais. Essa tau hiperfosforilada se espalha do local pós-sináptico para os dendritos, corpo celular, axônio e então vai para outros neurônios por conexões intra-axonais. Isso resulta em disfunção sináptica contribuindo para DA (Ittner & Ittner, 2018).

4.1.4 Neuroinflamação

A inflamação aguda tem um papel protetor na defesa contra lesões cerebrais, como aquelas que ocorrem pela presença de placa A β , por exemplo. Nesse contexto, células do sistema imune inato residentes no cérebro, tais como a micróglia e os astrócitos, expressam receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) capazes de reconhecer substâncias nocivas para os tecidos tais como: PAMPs (Pathogen-Associated Molecular Patterns) e DAMPs (Damage-Associated Molecular Patterns) que induzem ativação imunológica e a neuroinflamação (Machado *et al.* 2020).

No entanto, a ativação persistente da micróglia torna-as incapazes de remover a placa, pois esse processo gera uma inflamação crônica que faz com que essas células fiquem menos eficazes na ação de depuração das placas A β devido ao acúmulo de espécies reativas de oxigênio (EROs) que podem danificar as células. Ademais, a capacidade da micróglia de liberar citocinas pró-inflamatórias é mantida, resultando num desequilíbrio entre as citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, como IL-10, IL-13, IL-4 e FTC β (fator transformador de crescimento β). Na mesma linha de raciocínio, os depósitos de A β ativam vários receptores Toll like (TLR2, TLR4 e TLR6), que são grupo de receptores transmembrânicos expressos nas células da imunidade inata, essenciais para o reconhecimento de moléculas associadas a patógenos e de substâncias endógenas produzidas ou liberadas em situações de dano tecidual. Além disso, os correceptores do Toll like, incluindo CD36, CD14 e CD47, também são

expressos pela micróglia devido ao acúmulo de A β . Assim, a β A estimulam a micróglia a partir de diversas vias, como a via dependente de fator nuclear kappa B (NF κ B) e a via MAPK (proteína cinase ativada por mitógenos), o que resulta na liberação de citocinas pró-inflamatórias como TNF-alfa, IL-1B e IL-6. Desta maneira, o estado inflamatório exacerbado estabelecido contribui para a disfunção e morte de células do sistema nervoso central (SNC) (Heneka & Golenbock, 2015).

Em outra situação, neurônios e células gliais em encontro com citocinas pró-inflamatórias expressam isoformas induzíveis da NO sintase, que aumenta a síntese de óxido nítrico (NO), um importante vasodilatador. Isso aumenta a capacidade de agregação dessas citocinas e o torna mais potente na supressão da plasticidade sináptica. Sob a influência delas, as CDKs são ativadas, causando hiperfosforilação da tau e aumentando a formação da placa A β . Dessa maneira, devido à desregulação do mecanismo GABAérgico na DA, o papel inibitório do GABA na microglia ativada é inibido, o que contribui ainda mais para a liberação de citocinas pró-inflamatórias (Kinney *et al.* 2018).

4.1.5 Hipótese Infecçiosa

A proteína A β demonstrou possuir propriedades antimicrobianas. Nesse cenário, observa-se que neurônios que tenham sido alvo de infecções por espiroquetas e outros patógenos, como clamídia e HSV-1, exibem maior acúmulo de A β e emaranhados neurofibrilares (Ashraf *et al.*, 2019). Portanto, é plausível inferir que a persistência de infecções não tratadas pode ser considerada como um dos possíveis fatores contribuintes para o desenvolvimento da DA devido à inflamação resultante e ao acúmulo de A β . Nesse contexto, na presença de infecções, ocorre a ativação do sistema imunológico, com as proteínas do tipo Toll-like desempenhando um papel na geração de sinais que estimulam a produção de citocinas pró-inflamatórias, como as mencionadas anteriormente. Dessa forma, essas citocinas, por sua vez, contribuem para a amplificação da resposta imune inata e, conseqüentemente, danos às células devido ao efeito inflamatório exacerbado (Bir *et al.* 2018).

4.1.6 Alteração da Flora Intestinal

A relação entre o cérebro e o intestino se estabelece por meio do eixo metabólico cérebro-intestinal, desempenhando um papel crucial na compreensão dos mecanismos subjacentes à DA. Diversos estudos científicos têm confirmado uma conexão positiva entre a

DA e as mudanças na microbiota intestinal. Essas alterações na composição da flora intestinal resultam em um aumento substancial na produção de ácidos biliares secundários com propriedades citotóxicas, notadamente o ácido desoxicólico, nos quais têm a capacidade de transpor a barreira hematoencefálica e se acumular no tecido cerebral. Esse processo desencadeia a ocorrência de apoptose, a geração de EROs, incluindo o radical superóxido (O_2^-), o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), o radical hidroxila (OH) e o óxido nítrico (NO), bem como a promoção de um estado inflamatório crônico, culminando, por fim, na neurodegeneração (Mahmoudiandehkordi *et al.* 2019).

Concomitantemente, a disbiose na microbiota intestinal desencadeia uma resposta inflamatória sistêmica e neuroinflamação, fatores estreitamente relacionados à patogênese da DA (Zhang *et al.*, 2018). Nota-se que a microbiota intestinal desempenha um papel crucial na regulação da formação, absorção e transporte de neurotransmissores, como a serotonina e o ácido gama-aminobutírico (GABA), no sistema nervoso central. Além disso, espécies bacterianas específicas exercem influência sobre a geração de placas amiloides, que constituem o desencadeamento da cascata inflamatória, contribuindo para uma maior suscetibilidade à DA. Assim, é evidente que o microbioma intestinal comprometido representa um componente de significativa relevância no avanço da DA (De Jr De-Paula *et al.* 2018).

O óxido nítrico (NO) é um neurotransmissor essencial no sistema nervoso noradrenérgico, não colinérgico e entérico, sendo liberado durante a ativação dos receptores N-Metil-D-aspartato (NMDA) pelo neurotransmissor glutamato. Cepas específicas de bactérias intestinais, notadamente as *Bifidobactérias* e os *Lactobacilos*, desempenham um papel crítico na conversão de nitrito e nitrato em NO. Ademais, os Bacilos intestinais e os *Streptomyces* possuem a capacidade intrínseca de sintetizar NO por meio da enzima NO sintetase (NOS). Dessa forma, qualquer alteração na atividade destas bactérias, combinada ao aumento no consumo de nitrato, pode levar à superprodução de NO, desencadeando processos de degeneração axonal, neuroinflamação e distúrbios neurodegenerativos (Luca *et al.* 2019).

4.1.7 Estresse Oxidativo

O cérebro possui um elevado consumo de oxigênio, entretanto, apresenta uma concentração reduzida de antioxidantes. Como resultado, torna-se mais suscetível ao estresse oxidativo, o qual decorre do desequilíbrio entre substâncias pró-oxidantes (O_2^- , H_2O_2 , OH, ferro, cobre, entre outros) e antioxidantes (zinco, selênio, vitamina A, vitamina E, vitamina C, entre outros) no organismo (Bai *et al.* 2022).

Desta forma, a redução nos níveis de citocromo c oxidase tem o potencial de ocasionar a desregulação mitocondrial. Adicionalmente, a super ativação da enzima glicogênio sintase quinase-3 (GSK-3) induzida pelo estresse oxidativo pode afetar a integridade da membrana mitocondrial, pois ela tem função de controlar a morfologia e o crescimento celular, predispondo à geração excessiva de EROs (Ullah *et al.* 2021).

Em outra análise, os íons metálicos, especificamente zinco e cobre, têm a capacidade de se associar com as placas de β -amiloide, originando a formação de EROs. Por conseguinte, essas substâncias reativas provocam modificações oxidativas no próprio peptídeo β -amiloide, dificultando a sua depuração, ao mesmo tempo em que promovem a oxidação de lipídios e proteínas na membrana celular, tornando-a permeável e, assim, mais suscetível à degeneração (Cheignon, 2018).

4.1.8 Autofagia

Esse mecanismo é denominado sistema de depuração ou sistema de gerenciamento de resíduos dentro da célula, que engloba a absorção de proteínas ou componentes celulares danificados. Nesse cenário, a nucleação é um processo de mobilização de substâncias que marca o início dessa sequência, na qual um fagóforo (membrana dupla temporária que se forma para englobar e isolar as substâncias englobadas) começa a se formar. Posteriormente, o fagóforo se expande para englobar todas as proteínas danificadas ou organelas disfuncionais, culminando na criação de vacúolos isolados denominados autofagossomos. Por fim, os autofagossomos se unem aos lisossomos para originar os autolisossomos, responsáveis por degradar todo o conteúdo neles contido. Assim, diversos fatores associados à DA, tais como proteínas presenilina 1, estresse oxidativo e emaranhados neurofibrilares de tau, podem induzir disfunção nos vacúolos autofágicos, e, conseqüentemente, contribuir para a patogênese da DA (Rajasekhar & Govindaraju, 2018).

4.2 TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO DO ALZHEIMER

Um marco significativo foi estabelecido pelo estudo finlandês FINGER, um ensaio clínico randomizado, amplo e de longo prazo, que demonstrou a eficácia de uma intervenção de estilo de vida multidomínio, ou seja, que abrange diferentes aspectos do modo de vida para promover saúde, na redução do risco de comprometimento cognitivo em indivíduos com tendência ao Alzheimer, como exercícios físicos e instrumentais de música, por exemplo. Essa

intervenção incorporou elementos como dieta balanceada, atividade física, treinamento cognitivo, interações sociais e gestão de fatores de risco vascular e metabólico. Nesse sentido, o FINGER revelou benefícios cognitivos mesmo em pessoas com predisposição genética para a DA (SOLOMON *et al.* 2018).

4.3 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO ALZHEIMER

4.3.1 Medicamentos Aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA)

Atualmente, existem tratamentos disponíveis para a DA que visam a neurotransmissão colinérgica ou glutamatérgica. No entanto, é importante destacar que esses medicamentos são direcionados para aliviar os sintomas da doença, não oferecendo uma cura efetiva. Apesar da ausência de medicamentos curativos, há vários ensaios clínicos em andamento, buscando desenvolver tratamentos mais eficazes, porém com resultados pouco efetivos. Assim, as últimas moléculas desenvolvidas têm como alvo as proteínas A β e tau (Khan *et al.* 2020).

Atualmente, os medicamentos aprovados que impactam a transmissão colinérgica incluem três inibidores da acetilcolinesterase: donepezil, rivastigmina e galantamina. Essas opções demonstraram melhorar a cognição do paciente, proporcionando alívio para os problemas sociais e econômicos associado à DA. Vale ressaltar que esses medicamentos são mais eficazes no caso leve a moderado da DA (Khan *et al.* 2020).

Para a forma moderada a grave do Alzheimer, a memantina recebeu aprovação da FDA em 2003. Essa substância atua como um antagonista do receptor NMDA (N-metil-D-aspartato), que é um receptor ionotrópico, visando reduzir a excitotoxicidade observada na patogênese, que é causada pelo excesso de transmissão glutamatérgica no cérebro (Khan *et al.* 2020). Dessa forma, sabe-se que absorção da memantina no trato gastrointestinal culmina com pico de concentração sérica no intervalo de três a oito horas. Assim, recomenda-se duas tomadas de 10 mg cada para completar a dose diária usual de 20 mg. A excreção da memantina é renal e não interfere com enzimas do citocromo P450, por isso, não são esperadas interações farmacocinéticas nesse nível molecular (Barbosa, 2020).

4.3.2 Tratamento Genético

Após identificar diversos genes relacionados à patologia do Alzheimer, os pesquisadores abriram espaço para a terapia genética relacionada à DA, que consiste na

introdução de novo material genético em células vivas por meio de vírus. Com os avanços recentes em abordagens associadas à terapia genética usando vírus adeno-associados recombinantes (rAAVs), há uma perspectiva promissora de tratamento dessas doenças em seres humanos (Khan *et al.* 2020).

4.3.3 Imunoterapia

Nesse contexto, as placas β -amilóides são o alvo principal da imunoterapia, envolvendo estratégias ativas e passivas, a exemplo da imunização ativa com A β -42 que estimula a resposta imune de células B, células T e microglia. Nesse sentido, uma abordagem adicional envolve a imunização ativa com fragmentos A β ligados a uma proteína transportadora semelhante a epítomos de células T auxiliares, estimulando células T que liberam citocinas para ativar anticorpos (Van Dyck, 2018).

A imunoterapia passiva envolve a administração de anticorpos monoclonais (mAb). Alguns desses anticorpos de primeira linha, como bapinezumabe, solanezumabe, gantenerumabe, crenezumabe e ponezumabe, estão em ensaios clínicos de fase 3, ou seja, estágio final, mas muitos apresentam efeitos colaterais graves, incluindo anomalias de imagem relacionadas à amiloide (ARIA), associadas a edema vasogênico (ARIA-E) ou micro-hemorragia e hemossiderose (ARIA-H) (Van Dyck, 2018).

Em outra análise, anticorpos de segunda geração estão em desenvolvimento, como BAN2401, que se liga seletivamente a grandes protofibrilas A β solúveis, SAR255952, que visa principalmente espécies protofibrilares e fibrilares solúveis de A β , e Aducanumab, que se liga ao terminal N de A β 3-6. Esses anticorpos projetados têm baixa atividade de ligação nas regiões

Fc γ , reduzindo potencialmente os efeitos colaterais associados aos anticorpos monoclonais de primeira linha (Sumner *et al.* 2018).

4.4.4 Análogos Peptídicos

Os peptidomiméticos atuam nos locais de reconhecimento dos agregados tau e A β , especialmente no núcleo hidrofóbico central, como VQIVYK ou VQIINK para tau e KLVFF para A β . Nesse sentido, eles interagem ou se ligam a essas regiões, impedindo a progressão da deposição dessas proteínas e, em alguns casos, dissolvendo os agregados pré-formados. Visando a complexidade da doença, foram desenvolvidos peptidomiméticos multifuncionais, que miram fatores adicionais na patologia. Um exemplo é o peptidomimético Thy-KSrVSRFSr

(P5), baseado no local de reconhecimento KLVFF, atuando como potente inibidor de $A\beta$ e estimulando a degradação de $A\beta$ ao ativar o mecanismo de autofagia em modelos de levedura. Outro exemplo é o peptidomimético GHKsrVsrFSr (P6), que quelata o Cu^{2+} liberado de $A\beta_{42}$ - Cu^{2+} , protegendo o DNA plasmidial e outras células contra ROS e toxicidade induzida por metal (Rajasekhar *et al.* 2018).

Dessa forma, diversos peptidomiméticos foram projetados contra agregados $A\beta$, direcionando o núcleo hidrofóbico central (por exemplo, $A\beta(15-22)$, $A\beta(16-23)$, $A\beta(17-24)$, $iA\beta_{11}$, $iA\beta_5$, $iA\beta_{5p}$) ou o terminal C (por exemplo, Gly-Val-Val-Ile-Ala-NH₂, Arg-Val-Val-Ile-Ala-NH₂, $A\beta(31-42)$, $A\beta(39-42)$, $A\beta(20-29)$, taquiquininas). Esses peptidomiméticos podem conter aminoácidos naturais ou modificações específicas, oferecendo uma variedade de opções terapêuticas para a DA (Goyal *et al.* 2017).

4.4.5 Agente Sequestrante de Metal

Em relação à DA, especialmente no que diz respeito aos aumentos significativos nos níveis de cobre, ferro e zinco, quelantes como deferoxamina (DFO) e deferiprona têm sido empregados para tratar o comprometimento de memória relacionado ao ferro, prevenir a formação de ERO e aliviar a toxicidade metálica. Agentes como clioquinol, pertencente à classe das 8-hidroxiquinolinas, se destacam ao transferir íons metálicos do ambiente extracelular para o intracelular, restabelecendo o equilíbrio e dissolvendo os agregados $Ab-Cu^{2+}/Zn^{2+}$ (Robert *et al.*, 2015). Além disso, os moduladores multifuncionais híbridos (HMMs), sendo o TGR86 um exemplo eficaz na inibição da agregação de $A\beta$ associada a íons de cobre, previnem danos mitocondriais e aumenta a viabilidade celular. Assim, dada a relevância das EROs na neurotoxicidade ligada à DA, a quelação de metais emerge como uma estratégia terapêutica promissora para prevenir esses efeitos no futuro (Rajasekhar *et al.* 2018).

5 DISCUSSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo sobre a Doença de Alzheimer destaca a relevância de compreender os aspectos clínicos e moleculares dessa patogênese para os profissionais da saúde. A abordagem multidisciplinar, que engloba tanto os fatores clínicos quanto os moleculares da doença, é fundamental para o avanço no diagnóstico e tratamento da DA.

Nesse contexto, a Alzheimer é uma doença neurodegenerativa multifatorial e complexa, caracterizada pelo acúmulo de proteínas anormais no cérebro, como placas de amiloide e

emaranhados neurofibrilares de tau. Isso resultará em neurodegeneração e perda de conexões sinápticas que, conseqüentemente, gerará sintomas cognitivos e neuropsiquiátricos, a exemplo de perda de memória, ausência de característica visuoespaciais, problema nas funções executivas, apatia e depressão. Portanto, essa complexidade ressalta a necessidade de pesquisas contínuas para a compreensão de seus mecanismos fisiopatológicos e desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.

No tocante as pesquisas, destaca-se avanços significativos no entendimento sobre Alzheimer, como o estudo finlandês FINGER, que demonstrou a eficácia de intervenções não farmacológicas, como exercícios físicos e musicoterapia, na redução do risco de comprometimento cognitivo em indivíduos com predisposição à doença. Uma abordagem significativa para o estudo, pois verifica-se que não só as intervenções medicamentosas têm efeito positivo sobre a doença.

Apesar disso, ainda se tem várias limitações acerca do tema devido à complexidade do aspecto fisiopatológico da doença, no qual engloba várias hipóteses moleculares que levam a um fator em comum, a neurodegeneração. Ademais, não se tem ainda um entendimento holístico de como tratar os pacientes com Alzheimer, pois existem muitos fármacos que estão em fase de teste atualmente, como os relacionados com a terapia genética. Assim, apenas a donepezil, rivastigmina, galantamina e memantina estão aprovados pela FDA.

Com isso, fica claro a importância de mais estudos sobre a DA, que como consequência irá sanar as dúvidas sobre essa doença e irá melhorar de forma significativa o processo de diagnóstico e tratamento dos indivíduos que são acometidos por esse problema de saúde.

6 CONCLUSÃO

Está revisão permitiu a investigação de características da doença de Alzheimer, abrangendo teorias moleculares e clínicas sobre a neurodegeneração, como os mecanismos de formação das placas de amiloide e emaranhados neurofibrilares de tau, estratégias diagnósticas baseadas em biomarcadores, métodos terapêuticos atualmente utilizados, diagnóstico e tratamento.

Nessa análise, caracteriza-se a DA por vários fatores causais que ilustra a necessidade de estudos científicos constantes e avanços tecnológicos nesta área da fisiopatologia, com o intuito de melhorar a qualidade da saúde das pessoas que convivem com a doença. Porém, as implicações da DA estendem-se para além do indivíduo doente, agregando também os familiares, os cuidadores e a comunidade em geral. Assim, as medidas de prevenção, as

práticas de detecção precoce, juntamente com tratamentos eficientes, continuam a ser marcos importantes na abordagem às ameaças crescentes deste estado neurodegenerativo progressivo.

Portanto, é importante o papel da pesquisa e da interação entre profissionais de saúde e cientistas para contribuir com a compreensão mais profunda da doença. O objetivo disso é inovar os tratamentos e os métodos de prevenção. Dessa maneira, a utilização de tais atividades de partilha de conhecimento priorizará o desenvolvimento de diagnósticos precoces, ao passo que a investigação médica se tornará consolidada na visão clínica e molecular da DA.

Assim, o estudo reitera a necessidade de aprofundar os conhecimentos sobre a doença de Alzheimer, com vista a descobrir não só os seus intrínsecos mecanismos fisiopatológicos, mas também estratégias terapêuticas novas e avançadas que ajudarão a combater este problema emergente.

REFERÊNCIAS

1. ASHRAF, Ghulam M. *et al.* The possibility of an infectious etiology of Alzheimer disease. **Molecular neurobiology**, v. 56, p. 4479-4491, 2019.
2. BAI, Renren *et al.* Oxidative stress: The core pathogenesis and mechanism of Alzheimer's disease. **Ageing research reviews**, v. 77, p. 101619, 2022.
3. BARBOSA, Felipe Oliveira *et al.* Doença de Alzheimer e o uso de memantina: Uma revisão da literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 2, p. 2415-2425, 2020.
4. BERG-WEGER, Marla; STEWART, Daniel B. Non-pharmacologic interventions for persons with dementia. **Missouri medicine**, v. 114, n. 2, p. 116, 2017.
5. BIR, Shyamal C.; CHERNYSHEV, Oleg Y.; MINAGAR, Alireza. Roles of toll-like receptors in pathophysiology of Alzheimer's Disease and multiple sclerosis. In: **Neuroinflammation**. Academic Press, 2018. p. 541-562.
6. BLEIBEL, Malak *et al.* The effect of music therapy on cognitive functions in patients with Alzheimer's disease: a systematic review of randomized controlled trials. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 15, n. 1, p. 65, 2023.
7. BREIJYEH, Zeinab; KARAMAN, Rafik. Comprehensive review on Alzheimer's disease: Causes and treatment. **Molecules**, v. 25, n. 24, p. 5789, 2020.
8. CHEIGNON, Clémence *et al.* Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease. **Redox biology**, v. 14, p. 450-464, 2018.
9. DE JR DE-PAULA, Vanessa; FORLENZA, Andrea S.; FORLENZA, Orestes V. Relevance of gutmicrobiota in cognition, behaviour and Alzheimer's disease. **Pharmacological research**, v. 136, p. 29-34, 2018.
10. GOYAL, Deepti *et al.* Rationally designed peptides and peptidomimetics as inhibitors of amyloid- β (A β) aggregation: Potential therapeutics of Alzheimer's disease. **ACS combinatorial science**, v. 19, n. 2, p. 55-80, 2017.
11. GUO, Lan; TIAN, Jing; DU, Heng. Mitochondrial dysfunction and synaptic transmission failure in Alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 57, n. 4, p. 1071-1086, 2017.
12. HAMPEL, Harald *et al.* The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. **Brain**, v. 141, n. 7, p. 1917-1933, 2018.
13. HENEKA, Michael T.; GOLENBOCK, Douglas T.; LATZ, Eicke. Innate immunity in Alzheimer's disease. **Nature immunology**, v. 16, n. 3, p. 229-236, 2015.
14. HUANG, Fang . CDT2-controlled cell cycle reentry regulates the pathogenesis of Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia**, v. 15, n. 2, p. 217-231, 2019.

15. ITTNER, Arne; ITTNER, Lars M. Dendritic tau in Alzheimer's disease. **Neuron**, v. 99, n. 1, p. 13-27, 2018.
16. KHAN, Sahil; BARVE, Kalyani H.; KUMAR, Maushmi S. Recent advancements in pathogenesis, diagnostics and treatment of Alzheimer's disease. **Current neuropharmacology**, v. 18, n. 11, p. 1106-1125, 2020.
17. KINNEY, Jefferson W. *et al.* Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions**, v. 4, p. 575-590, 2018.
18. LEANZA, Giampiero; GULINO, Rosario; ZOREC, Robert. Noradrenergic hypothesis linking neurodegeneration-based cognitive decline and astroglia. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, v. 11, p. 254, 2018.
19. LUCA, Maria *et al.* Gut microbiota in Alzheimer's disease, depression, and type 2 diabetes mellitus: The role of oxidative stress. **Oxidative medicine and cellular longevity**, 2019.
20. MACHADO, Annelisa Pimentel Rezende; CARVALHO, Izabella Oliveira; DA ROCHA SOBRINHO, Hermínio Maurício. Neuroinflamação na doença de Alzheimer. **Revista brasileira militar de ciências**, v. 6, n. 14, 2020.
21. MAHMOUDIANDHEKORDI, Siamak *et al.* Altered bile acid profile associates with cognitive impairment in Alzheimer's disease—an emerging role for gut microbiome. **Alzheimer's & Dementia**, v. 15, n. 1, p. 76-92, 2019.
22. RAJASEKHAR, K.; GOVINDARAJU, Thimmaiah. Current progress, challenges and future prospects of diagnostic and therapeutic interventions in Alzheimer's disease. **RSC advances**, v. 8, n. 42, p. 23780-23804, 2018.
23. RAJASEKHAR, K.; MEHTA, Kapilkumar; GOVINDARAJU, Thimmaiah. Hybrid multifunctional modulators inhibit multifaceted A β toxicity and prevent mitochondrial damage. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 9, n. 6, p. 1432-1440, 2018.
24. ROBERT, Anne *et al.* Regulation of copper and iron homeostasis by metal chelators: A possible chemotherapy for Alzheimer's disease. **Accounts of chemical research**, v. 48, n. 5, p. 1332-1339, 2015.
25. SOLOMON, Alina *et al.* Effect of the apolipoprotein E genotype on cognitive change during a multidomain lifestyle intervention: a subgroup analysis of a randomized clinical trial. **JAMA neurology**, v. 75, n. 4, p. 462-470, 2018.
26. SUMNER, Isabelle L. *et al.* Antibody engineering for optimized immunotherapy in Alzheimer's disease. **Frontiers in Neuroscience**, v. 12, p. 254, 2018.
27. TOBBIN, Isabella Arantes *et al.* Doença de Alzheimer: uma revisão de literatura Alzheimer's Disease: A Literature Review. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 3, p. 14232-14244, 2021.

28. ULLAH, A. *et al.* Glicogênio sintase quinase-3 (GSK-3), uma enzima mágica: seu papel no diabetes mellitus e na homeostase da glicose: interações com fluoroquinolonas. Uma mini-revisão. **Brazilian Journal of Biology**, v. 83, 2021.
29. VAKALOPOULOS, Costa. Alzheimer's disease: the alternative serotonergic hypothesis of cognitive decline. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 60, n. 3, p. 859-866, 2017.
30. VAN DYCK, Christopher H. Anti-amyloid- β monoclonal antibodies for Alzheimer's disease: pitfalls and promise. **Biological psychiatry**, v. 83, n. 4, p. 311-319, 2018.
31. YUN, Hyung-Mun *et al.* Serotonin 6 receptor controls Alzheimer's disease and depression. **Oncotarget**, v. 6, n. 29, p. 26716, 2015.
32. ZHANG, Tianlang *et al.* Comparative epidemiological investigation of Alzheimer's disease and colorectal cancer: the possible role of gastrointestinal conditions in the pathogenesis of AD. **Frontiers in aging neuroscience**, v. 10, p. 176, 2018.