

## DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO ABRANGENTE

### ALZHEIMER'S DISEASE: A COMPREHENSIVE REVIEW

Bruno Alves Loubaques Tintureira<sup>1</sup>

Esther Pifano Boechat<sup>2</sup>

Nathália Cristina Irias de Faria<sup>3</sup>

Pablo Ferreira do Val Silva<sup>4</sup>

Samuel de Souza Barroso<sup>5</sup>

**RESUMO:** A doença de Alzheimer (DA) é um distúrbio que causa degeneração das células cerebrais e é a principal causa de demência, a qual se caracteriza por um declínio no pensamento e na independência nas atividades pessoais diárias. A DA é uma doença neurodegenerativa e sua patogênese tem sido atribuída a agregados extracelulares de placas  $\beta$  amilóide ( $A\beta$ ) e emaranhados neurofibrilares intracelulares feitos de proteína  $\tau$  hiperfosforilada em áreas corticais e límbicas do cérebro humano. A DA é considerada uma doença multifatorial e possui vários fatores de risco, como aumento da idade, fatores genéticos, lesões na cabeça, doenças vasculares, infecções e fatores ambientais, desempenham um papel na doença. Atualmente, existem apenas duas classes de medicamentos aprovados para tratar a DA, inibidores da enzima colinesterase e antagonistas do N -metil d -aspartato (NMDA), que são eficazes apenas no tratamento dos sintomas da DA, mas não curam nem previnem a doença.

1630

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer. Neurodegeneração. Peptídeo  $\beta$ -amilóide. Proteína tau.

**ABSTRACT:** Alzheimer's disease (AD) is a disorder that causes degeneration of brain cells and is the main cause of dementia, which is characterized by a decline in thinking and independence in daily personal activities. AD is a neurodegenerative disease and its pathogenesis has been attributed to extracellular aggregates of amyloid  $\beta$  ( $A\beta$ ) plaques and intracellular neurofibrillary tangles made of hyperphosphorylated  $\tau$  protein in cortical and limbic areas of the human brain. AD is considered a multifactorial disease and has several risk factors such as increasing age, genetic factors, head injuries, vascular diseases, infections and environmental factors play a role in the disease. Currently, there are only two classes of medications approved to treat AD, cholinesterase enzyme inhibitors and N -methyl d -aspartate (NMDA) antagonists, which are only effective in treating the symptoms of AD but do not cure or prevent the disease.

**Keywords:** Alzheimer's disease. Neurodegeneration.  $\beta$ -amyloid peptide. Tau protein.

<sup>1</sup>Graduado em medicina pela Universidade Vale do Rio Doce – UNIVALE.

<sup>2</sup>Graduada em medicina pela Universidade Vale do Rio Doce – UNIVALE.

<sup>3</sup>Graduada em medicina pela Universidade Vale do Rio Doce – UNIVALE.

<sup>4</sup>Graduado em medicina pela Universidade Vale do Rio Doce – UNIVALE.

<sup>5</sup>Graduado em medicina pela Universidade Vale do Rio Doce – UNIVALE.

## 1 INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é considerada o tipo mais comum de demência e pode ser definida como uma doença neurodegenerativa lentamente progressiva caracterizada por placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares. A doença de Alzheimer é uma doença conformacional de proteínas (DCP) causada principalmente pelo processamento e polimerização aberrantes de proteínas normalmente solúveis. Quando mal dobradas, as proteínas neuronais solúveis atingem conformações alteradas, devido a mutação genética, fatores externos ou envelhecimento, e se agregam, levando a funções neuronais anormais e perda. (Breijyeh et al, 2020)

A descoberta da DA como uma doença neurodegenerativa é atribuída a Alois Alzheimer, um neurologista alemão que examinou uma mulher de 51 anos chamada Auguste Deter, que sofria de perda de memória, linguagem, desorientação e alucinações. A autópsia revelou placas e emaranhados no córtex cerebral, o que o convenceu de que isso ia além da demência típica. O início precoce da doença é atribuído à predisposição à mutação genética PS1, que é uma causa rara, mas potente. (Breijyeh et al, 2020) (Ferrari et al, 2020)

Outras doenças neurodegenerativas associadas a conformações proteicas anormais são a doença de Parkinson, a doença de Creutzfeldt-Jakob, a doença de Huntington e a doença de Machado-Joseph, que são causadas por anomalias na  $\alpha$ -sinucleína, na proteína príon celular (PrP<sup>c</sup>), na proteína príon Scrapie ( Proteínas PrP<sup>Sc</sup> ), Htt e Ataxin, respectivamente. (Ferrari et al, 2020)

As técnicas de diagnóstico e imagem incluem detecção de fase inicial sensível baseada em nanopartículas (NP) de biomarcadores de DA como  $A\beta$  e  $\tau$  em amostras de líquido cefalorraquidiano (LCR) de pacientes. Os nanomateriais também podem ser usados como agentes de contraste para imagens de placas  $A\beta$  agregadas. É imperativo compreender o papel dos NPs no aumento da eficácia e biodisponibilidade do medicamento através da barreira hematoencefálica (BHE) no sistema nervoso central (SNC). (Breijyeh et al, 2020)

## 2 OBJETIVO

O objetivo deste artigo é fornecer uma perspectiva concisa e atualizada acerca da Doença de Alzheimer, discutir os medicamentos atualmente disponíveis e as teorias futuras

para o desenvolvimento de novas terapias para a DA, como terapêuticas modificadoras da doença (DMT), acompanhantes e compostos naturais.

### 3 METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa de artigos científicos indexados nas bases de dados Latindex e MEDLINE/PubMed. Os descritores utilizados, segundo o “MeSH Terms”, foram: Alzheimer's disease, Neurodegeneration,  $\beta$ -amyloid peptide, Tau protein. Foram encontrados 17 artigos, segundo os critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos, textos completos gratuitos e tipo de estudo. Papers pagos e com data de publicação anteriores ao ano de 2018 foram excluídos da análise, selecionando-se 7 artigos mais pertinentes à discussão após leitura minuciosa.

### 4 PATOGÊNESE

A DA é uma doença neurodegenerativa altamente complexa e progressiva. É uma das principais causas de casos de demência em todo o mundo. As características histopatológicas relatadas da DA são agregados extracelulares de placas  $A\beta$  e agregações intracelulares de emaranhados neurofibrilares (NFTs), compostos de  $\tau$  associados a microtúbulos hiperfosforilados. As placas  $A\beta$  desenvolvem-se inicialmente nas regiões do neocórtex basal, temporal e orbitofrontal do cérebro e, em estágios posteriores, progridem por todo o neocórtex, hipocampo, amígdala, diencéfalo e gânglios da base. Em casos críticos,  $A\beta$  é encontrado em todo o mesencéfalo, parte inferior do tronco cerebral e também no córtex cerebelar. Esta concentração de  $A\beta$  desencadeia a formação do emaranhado  $\tau$ , que é encontrado no locus coeruleus e nas áreas transentorrinal e entorrinal do cérebro. Na fase crítica, espalha-se para o hipocampo e o neocórtex. (Ferrari et al, 2020)

A patogênese amilóide começa com a clivagem alterada da proteína precursora amilóide (APP), uma proteína integral na membrana plasmática, por  $\beta$ -secretases (BACE1) e  $\gamma$ -secretases para produzir fibrilas  $A\beta$  insolúveis.  $A\beta$  então oligomeriza, difunde-se nas fendas sinápticas e interfere na sinalização sináptica. Conseqüentemente, polimeriza em fibrilas amilóides insolúveis que se agregam em placas. Esta polimerização leva à ativação de quinases, o que leva à hiperfosforilação da proteína  $\tau$  associada aos microtúbulos e à sua polimerização em NFTs insolúveis. A agregação de placas e emaranhados é seguida pelo recrutamento de microglia ao redor das placas. Isto promove a ativação microglial e a

resposta inflamatória local e contribui para a neurotoxicidade. (Ferrari et al, 2020) (Lei et al, 2021)

## 5 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Um paciente com suspeita de DA deve ser submetido a diversos exames, incluindo exame neurológico, ressonância magnética (RM) para neurônios, exames laboratoriais como vitamina B<sub>12</sub> e outros exames além do histórico médico e familiar dos pacientes. A deficiência de B<sub>12</sub> consiste em níveis elevados de homocisteína, que podem causar danos cerebrais por estresse oxidativo, aumentando o influxo de cálcio e a apoptose. (Lei et al, 2021)

Em 1984, o Instituto Nacional de Distúrbios Neurológicos e Comunicativos e Derrame (NINCDS) e a Associação da Doença de Alzheimer e Distúrbios Relacionados (ADRDA) formaram um grupo de trabalho (NINCDS-ADRDA) para estabelecer critérios de diagnóstico clínico para a doença de Alzheimer. Este critério inclui: (1) provável doença de Alzheimer, que pode ser diagnosticada por demência confirmada por testes neuropsicológicos, perda progressiva de memória, atividade de vida diária prejudicada e outros sintomas como afasia (comprometimento de uma linguagem), apraxia (uma alteração motora). transtorno de habilidades) e agnosia (perda de percepção). Todos esses sintomas podem começar entre os 40 e os 90 anos de idade, na ausência de quaisquer doenças sistêmicas ou cerebrais, (2) a possível doença de Alzheimer pode ser aplicada na ausência de distúrbios neurológicos, psiquiátricos e na presença de outra doença, como sistêmica ou cerebral transtorno, mas não são a causa primária da demência, e (3) doença de Alzheimer definitiva, que é confirmada pela confirmação histopatológica obtida em uma biópsia ou autópsia. (Lei et al, 2021) (Scheltens et al, 2021)

Em 2011, o Instituto Nacional do Envelhecimento – Associação de Alzheimer fez várias alterações e atualizou os critérios NINCDS-ADRDA de 1984 para maior especificidade e sensibilidade no diagnóstico da doença de Alzheimer. Os critérios recentemente propostos incluem demência por DA provável e possível para uso em ambientes clínicos e demência por DA provável ou possível com evidências fisiopatológicas para fins de pesquisa, além de biomarcadores clínicos. Existem duas categorias de biomarcadores da doença de Alzheimer: (a) marcadores de amiloide cerebral, como tomografia por emissão de pósitrons (PET) e líquido cefalorraquidiano (LCR), e (b)

marcadores de lesão neuronal, como tau do líquido cefalorraquidiano, fluorodeoxiciglicose (FDG) para metabolismo atividade e ressonância magnética (MRI) para medição de atrofia. (Scheltens et al, 2021)

## 6 NEUROLOGIA

Existem dois tipos de alterações neuropatológicas na DA que fornecem evidências sobre o progresso e os sintomas da doença e incluem: (1) lesões positivas (devido ao acúmulo), que são caracterizadas pelo acúmulo de emaranhados neurofibrilares, placas amilóides, neurites distróficas, fios de neurópilos, e outros depósitos encontrados nos cérebros de pacientes com DA. Além de (2) lesões negativas (devido a perdas), que se caracterizam por grande atrofia devido a perda neural, neurópilo e sináptica. Além disso, outros fatores podem causar neurodegeneração, como neuroinflamação, estresse oxidativo e lesão de neurônios colinérgicos. (Lei et al, 2021) (Scheltens et al, 2021)

As placas senis são depósitos extracelulares de proteína beta-amilóide ( $A\beta$ ) com diferentes formas morfológicas, incluindo placas neuríticas, difusas, de núcleo denso ou do tipo clássico e compacto. Enzimas de clivagem proteolítica, como  $\beta$ -secretase e  $\gamma$ -secretase, são responsáveis pela biossíntese de depósitos  $A\beta$  da proteína precursora amilóide transmembrana (APP). Essas enzimas clivam a APP em vários fragmentos de aminoácidos: 43, 45, 46, 48, 49 e 51 aminoácidos, que atingem as formas finais  $A\beta_{40}$  e  $A\beta_{42}$ . Existem vários tipos de monômeros  $A\beta$ , incluindo fibrilas amilóides grandes e insolúveis que podem se acumular para formar placas amilóides e oligômeros solúveis que podem se espalhar por todo o cérebro.  $A\beta$  desempenha um papel importante na neurotoxicidade e na função neural, portanto, o acúmulo de placas mais densas no hipocampo, na amígdala e no córtex cerebral pode causar estimulação de astrócitos e micróglia, danos aos axônios, dendritos e perda de sinapses, além de deficiências cognitivas. (Scheltens et al, 2021)

NFT são filamentos anormais da proteína tau hiperfosforilada que em alguns estágios podem ser torcidos entre si para formar filamentos helicoidais pareados (PHF) e se acumulam no citoplasma neuralpericário, axônios e dendritos, o que causa uma perda de microtúbulos do citoesqueleto e proteínas associadas à tubulina. A proteína tau hiperfosforilada é o principal constituinte dos NFTs no cérebro de pacientes com DA, e sua evolução pode refletir os estágios morfológicos dos NFTs, que incluem: (1) fase pré-emaranhado, um tipo de NFT, onde as proteínas tau fosforiladas são acumuladas no

compartimento somatodendrítico sem a formação de PHF, (2) NFTs maduros, que são caracterizados pela agregação de filamentos da proteína tau com o deslocamento do núcleo para a parte periférica do soma, e (3) os emaranhados extracelulares, ou estágio de NFTs fantasmas, que resulta de uma perda neuronal devido a grandes quantidades de proteína tau filamentosa com resistência parcial à proteólise. (Scheltens et al, 2021) (Tiwari et al, 2019)

Um dano sináptico no neocórtex e no sistema límbico causa comprometimento da memória e geralmente é observado nos estágios iniciais da DA. Os mecanismos de perda sináptica envolvem defeitos no transporte axonal, dano mitocondrial, estresse oxidativo e outros processos que podem contribuir para pequenas frações, como o acúmulo de A $\beta$  e tau nos locais sinápticos. Esses processos eventualmente levam à perda de espinhas dendríticas, terminais pré-sinápticos e distrofia axonal. As proteínas sinápticas servem como biomarcadores para a detecção de perda e gravidade de sinapses, como neurogranina, uma proteína neuronal pós-sináptica, proteína-1 semelhante à visinina (VILIP-1) e sinaptotagmina-1. (Tiwari et al, 2019)

## 7 AS FASES DA DOENÇA DE ALZHEIMER

1635

As fases clínicas da doença de Alzheimer podem ser classificadas em (1) fase pré-clínica ou pré-sintomática, que pode durar vários anos ou mais. Esta fase é caracterizada por leve perda de memória e alterações patológicas precoces no córtex e hipocampo, sem comprometimento funcional nas atividades diárias e ausência de sinais e sintomas clínicos de DA. (2) O estágio leve ou inicial da DA, onde vários sintomas começam a aparecer nos pacientes, como problemas na vida diária do paciente com perda de concentração e memória, desorientação de lugar e tempo, mudança de humor e um desenvolvimento de depressão. (3) Estágio moderado da DA, no qual a doença se espalha para áreas do córtex cerebral que resulta em aumento da perda de memória com dificuldade para reconhecer familiares e amigos, perda de controle de impulsos e dificuldade de leitura, escrita e fala. (4) DA grave ou em estágio tardio, que envolve a disseminação da doença para toda a área do córtex com um acúmulo grave de placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares, resultando em um comprometimento funcional e cognitivo progressivo em que os pacientes não conseguem reconhecer sua família. e pode ficar acamado com dificuldades para engolir e urinar,

podendo levar à morte do paciente devido a essas complicações. (Tiwari et al, 2019) (Twarowski et al, 2023)

## 8 TRATAMENTO

A DA envolve o enrolamento incorreto de proteínas, o que distorce os sistemas celulares e a morte neuronal. O dobramento incorreto da proteína resulta na perda ou no ganho tóxico da função de uma proteína. Isto pode ocorrer devido à agregação anormal de proteínas, após a qual a proteína deixa de desempenhar o seu papel normal e não consegue ser eliminada pelo ambiente celular, levando a respostas biológicas deletérias. Existem estudos constantes sobre a DA sobre a inibição da produção de proteínas mal dobradas e sua agregação e disseminação para limitar a toxicidade causada por proteínas anormais. (Twarowski et al, 2023)

A maioria das abordagens terapêuticas da DA concentra-se na redução dos níveis de formas tóxicas de  $A\beta$  e  $\tau$ , o amplo âmbito dos processos neurodegenerativos subjacentes à DA em fase inicial e tardia. A falha terapêutica ocorre frequentemente devido à farmacocinética e farmacodinâmica desfavoráveis dos medicamentos. A falha da farmacoterapia é o resultado de físico-química inadequada dos medicamentos (como hidrofobicidade), absorção desfavorável pelas membranas biológicas, parâmetros farmacocinéticos desfavoráveis (como metabolismo intenso e plasmático), instabilidade dos medicamentos (oxidação, hidrólise ou fotólise) e toxicidade para tecido (hepatotoxicidade, neurotoxicidade ou toxicidade renal). (Twarowski et al, 2023) (Khan et al, 2020)

Várias estratégias de tratamento foram propostas e tentadas para a remoção de  $A\beta$ . Vários medicamentos são empregados para a degradação de  $A\beta$ , mas a maioria dos medicamentos que mostraram resultados promissores em estudos in vivo não foram capazes de passar nos ensaios clínicos em humanos e falharam, criando uma necessidade urgente de desenvolver novas estratégias. Muitos dos medicamentos disponíveis perdem a eficácia ao cruzar a BBB e são minimamente biodisponíveis no cérebro. Isto requer uma nova área de estudo que se expanda para estratégias neuroprotetoras eficazes específicas para o SNC. Os NPs são candidatos intrigantes para esse propósito, devido ao seu potencial de multifuncionalização, permitindo-lhes imitar os mecanismos fisiológicos de transporte através da BBB. Esta barreira é uma barreira física importante feita de células que protegem o cérebro de substâncias potencialmente perigosas na corrente sanguínea; no entanto,

também impede a passagem de 98% dos neurofármacos e diagnósticos disponíveis. (Khan et al, 2020)

## 8 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

A DA é uma doença neurodegenerativa que afeta pessoas em todo o mundo. Clinicamente, é caracterizada pela presença de placas amilóides extracelulares e NFTs intracelulares, resultando em disfunção neuronal. A agregação amilóide ocorre devido à clivagem diferencial da APP sequencialmente pela  $\beta$ -secretase e  $\gamma$ -secretase, levando à liberação de  $A\beta_{40}/A\beta_{42}$  extracelular. A DA também é caracterizada pela presença de NFTs. Esses emaranhados são o resultado da hiperfosforilação da proteína  $\tau$  associada aos microtúbulos. GSK3 e CDK5 são as quinases principais responsáveis pela fosforilação de  $\tau$ . Além da agregação de placas e emaranhados, a agregação microglial no local também desempenha um papel vital no desencadeamento de respostas imunológicas inatas contra a agregação. Uma mutação rara paralisa o funcionamento regular dos receptores de superfície microgliais, contribuindo para a intensificação da DA. Compreender todos esses fatores e então projetar terapêuticas específicas para abordá-los é a necessidade do momento. (Twarowski et al, 2023) (Khan et al, 2020)

1637

A DA é uma das doenças neurodegenerativas mais comuns atualmente, mas infelizmente não há cura disponível atualmente. Vários tratamentos estão sendo empregados para combater os déficits cognitivos e comportamentais associados à DA. O desenvolvimento de uma abordagem terapêutica eficaz e direcionada contra a DA ainda está em seu estágio de desenvolvimento e, portanto, a necessidade do momento é observar os fatores celulares intimamente associados à patogênese da doença e direcioná-los para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes com DA. Fatores celulares discutidos neste artigo, como  $A\beta$ , APP, secretases, CDK5 e GSK3 $\beta$ , poderiam ser alvos-chave para uma abordagem terapêutica. (Khan et al, 2020)

É de extrema importância compreender as limitações da biodisponibilidade do medicamento no SNC devido à permeabilidade rigidamente controlada da BBB. Além disso, estudos de comorbidades da DA com outras doenças ou infecções virais também são muito importantes para compreender e explorar abordagens terapêuticas. (Khan et al, 2020)



## REFERÊNCIAS

BREIJYEH, Zeinab, and Rafik Karaman. "Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment." *Molecules (Basel, Switzerland)* vol. 25,24 5789. 8 Dec. 2020, doi:10.3390/molecules25245789

FERRARI, Camilla, and Sandro Sorbi. "The complexity of Alzheimer's disease: an evolving puzzle." *Physiological reviews* vol. 101,3 (2021): 1047-1081. doi:10.1152/physrev.00015.2020

LEI, Peng et al. "The essential elements of Alzheimer's disease." *The Journal of biological chemistry* vol. 296 (2021): 100105. doi:10.1074/jbc.REV120.008207

SCHELTENS, Philip et al. "Alzheimer's disease." *Lancet (London, England)* vol. 397,10284 (2021): 1577-1590. doi:10.1016/S0140-6736(20)32205-4

Tiwari, Sneham et al. "Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics." *International journal of nanomedicine* vol. 14 5541-5554. 19 Jul. 2019, doi:10.2147/IJN.S200490

TWAROWSKI, Bartosz, and Mariola Herbet. "Inflammatory Processes in Alzheimer's Disease-Pathomechanism, Diagnosis and Treatment: A Review." *International journal of molecular sciences* vol. 24,7 6518. 30 Mar. 2023, doi:10.3390/ijms24076518

KHAN, Sahil et al. "Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease." *Current neuropharmacology* vol. 18,11 (2020): 1106-1125. doi:10.2174/1570159X18666200528142429