

Perspectivas atuais da doença de Alzheimer: aspectos patogênicos e terapêuticos

Ray de Lima Coutinho Costa¹, Letícia Cantuária Santana¹, Alexandre Santos Lima Junior¹, Antônio Carlos Ramos Valença Neto¹, Anamália Corado de Moura¹, Eraldo Abilio Pereira Moreira¹, Isadora Gomes Cavalcanti Silva¹, Martha de Araujo Medeiros Pereira², Natália Caminha Freire de Albuquerque³, Alina Malta Brandão Nunes⁴, Luis Guilherme Gomes de Athayde⁵, Alícia Malta Brandão Nunes⁵, Thilia Pontes de Oliveira Soares⁵, Paulo Vytor Cardoso Nobre⁶.

ARTIGO ORIGINAL

RESUMO

Introdução: A doença de Alzheimer (DA) é uma enfermidade neurodegenerativa progressiva, caracterizada pela acumulação anormal de placas de proteína beta-amiloide e emaranhados de proteína tau no cérebro, que resultam na perda gradual de células nervosas e conexões sinápticas. **Objetivo:** Avaliar a patogênese e o manejo da Doença de Alzheimer. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão bibliográfica que incluiu artigos originais e revisões sistemáticas em inglês e português, que abordaram os componentes patogênicos e tratamento da DA, publicados entre 2013 e 2024, selecionados nas bases de dados PubMed, Scopus e SciELO. Após a seleção criteriosa, foram escolhidos 18 artigos para compor esta revisão bibliográfica. **Resultados:** Evidencia-se diversos fatores associados à patogênese da patologia, como a resposta inflamatória, ativação microglial e o desequilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias, a neurodegeneração, a formação de emaranhados neurofibrilares e a disbiose intestinal. O manejo envolve inibidores da colinesterase e antagonistas dos receptores NMDA, bem como está sendo desenvolvido novas estratégias terapêuticas. **Considerações:** Salienta-se que a DA apresenta múltiplos mecanismos patogênicos. O entendimento contínuo dos complexos mecanismos envolvidos na DA é crucial para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas eficazes que possam modificar o curso desta doença devastadora, aprimorando a qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: doença de Alzheimer; patogênese; tratamento; manejo.

Current perspectives on Alzheimer's disease: pathogenic and therapeutic aspects

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disease characterized by the abnormal accumulation of beta-amyloid protein plaques and tau protein tangles in the brain, which result in the gradual loss of nerve cells and synaptic connections.

Objective: To evaluate the pathogenesis and management of Alzheimer's disease.

Methodology: This is a bibliographic review that included original articles and systematic reviews in English and Portuguese, which addressed the pathogenic components and treatment of AD, published between 2013 and 2024, selected from the PubMed, Scopus and SciELO databases. After careful selection, 18 articles were chosen to compose this bibliographic review. **Results:** Several factors associated with the pathogenesis of the pathology are evident, such as the inflammatory response, microglial activation and the imbalance between pro- and anti-inflammatory cytokines, neurodegeneration, the formation of neurofibrillary tangles and intestinal dysbiosis. Management involves cholinesterase inhibitors and NMDA receptor antagonists, and new therapeutic strategies are being developed. **Considerations:** It should be noted that AD has multiple pathogenic mechanisms. Continued understanding of the complex mechanisms involved in AD is crucial for the development of effective therapeutic approaches that can modify the course of this devastating disease, improving patients' quality of life.

Keywords: Alzheimer's disease; pathogenesis; treatment; management.

Instituição afiliada – ¹ Acadêmico de Medicina pelo Centro de Estudos Superiores de Maceió. ² Médica pelo Centro de Estudos Superiores de Maceió. ³ Acadêmico de Medicina pela Faculdade de Medicina de Olinda. ⁴ Acadêmico de Medicina pela Afya-Faculdade de Ciências Médicas Jaboatão. ⁵ Acadêmico de Medicina pelo Centro Universitário de Maceió. ⁶ Acadêmico de Medicina pela Universidade Federal de Alagoas.

Dados da publicação: Artigo recebido em 31 de Março e publicado em 21 de Maio de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n5p1500-1511>

Autor correspondente: Ray de Lima Coutinho Costa (ray.lima.coutinho.costa@gmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA), como a forma preponderante de deterioração cognitiva em idosos, representa o distúrbio cognitivo mais recorrente entre essa população, é caracterizada por um quadro neurodegenerativo significativo correlacionado a uma degeneração progressiva das funções cognitivas, incluindo a deficiência da memória e declínio lógico. Os indivíduos acometidos pela DA exibem a presença de placas senis extracelulares que consistem em β amilóide ($A\beta$), bem como agregados intracelulares de tau e uma redução da quantidade de neurônios. De acordo com projeções prognósticas da Alzheimer's Disease International (ADI), espera-se que o número de pacientes com essa condição dobre nos próximos 20 anos (Blazquez-Llorca *et al.*, 2017; Wimo *et al.*, 2013).

A DA está correlacionada com a deterioração de funções vitais, tais como memória, raciocínio, linguagem, consciência espacial e até mesmo mobilidade. Ademais, é possível que a enfermidade se manifeste através de sintomas psicológicos, como depressão, ansiedade, delírios e até mesmo modificações na personalidade. Na maioria dos casos de DA, são observados sintomas comportamentais e de humor, cuja prevalência é relatada da seguinte forma: 75% dos pacientes demonstram comportamento perturbador, associado à agitação; aproximadamente 60% exibem comportamento errante; e cerca de metade dos pacientes, apresentam sintomas depressivos, tais como anedonia, disforia, sentimentos de culpa, diminuição do apetite, perda de peso e dificuldade de concentração, além de uma propensão a vocalizações elevadas e ocorrência de sintomas psicóticos, como alucinações, delírios e paranoia. Manifestações de gritos e lamentos são mencionadas em aproximadamente 25% dos pacientes acometidos pela DA, ao passo que comportamentos agressivos e violentos são observados em cerca de 20% dos casos de DA (Huang *et al.*, 2022).

A terapia sintomática envolvendo inibidores da colinesterase, antagonistas dos receptores NMDA e a utilização de terapia combinada representam estratégias terapêuticas atualmente validadas para o tratamento da DA. Entretanto, há outros mecanismos que também corroboram para a patogênese da DA, tais como a neuroinflamação, a disfunção mitocondrial, o estresse oxidativo, o mal-enovelamento de proteínas, a depuração de proteínas anormais, entre outros. Portanto, esses elementos representam alvos potenciais para o tratamento da DA. Estão emergindo abordagens terapêuticas com medicamentos modificadores da doença (DMT) que direcionam os agentes patogênicos responsáveis pela

DA, incluindo as placas amiloides extracelulares e os emaranhados neurofibrilares intracelulares, além de outros mecanismos variados (Cummings *et al.*, 2020; Husain *et al.*, 2021).

METODOLOGIA

O atual estudo consistiu em uma revisão bibliográfica, cuja busca foi conduzida nas bases de dados PubMed, Scopus e SciELO. Os critérios de inclusão estabelecidos foram: artigos originais e revisões publicados em periódicos científicos revisados por pares, escritos em língua portuguesa e inglesa, publicados entre 2013 e 2024, disponíveis em alguma das bases de dados mencionadas e que abordassem a patogênese e o manejo da doença de Alzheimer. Os critérios de exclusão foram aplicados para excluir estudos divergentes aos objetivos desta revisão, incluindo relatórios de caso, editoriais, comentários e artigos que não estavam alinhados com o tema principal, estavam duplicados ou foram publicados fora do período estabelecido.

A pesquisa foi realizada utilizando as seguintes palavras-chave presentes nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Alzheimer's disease”, “pathogenesis”, “treatment” e “management”. Estes descritores foram associados por meio do operador booleano "AND" para ampliar a sensibilidade da busca. A fase inicial de busca objetivou a identificação dos trabalhos, eliminando as duplicidades, com posterior análise minuciosa de títulos e resumos, a qual foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão pré-definidos. Em última estância, a leitura completa dos artigos selecionados resultou na inclusão de 18 artigos considerados adequados para a elaboração desta revisão bibliográfica.

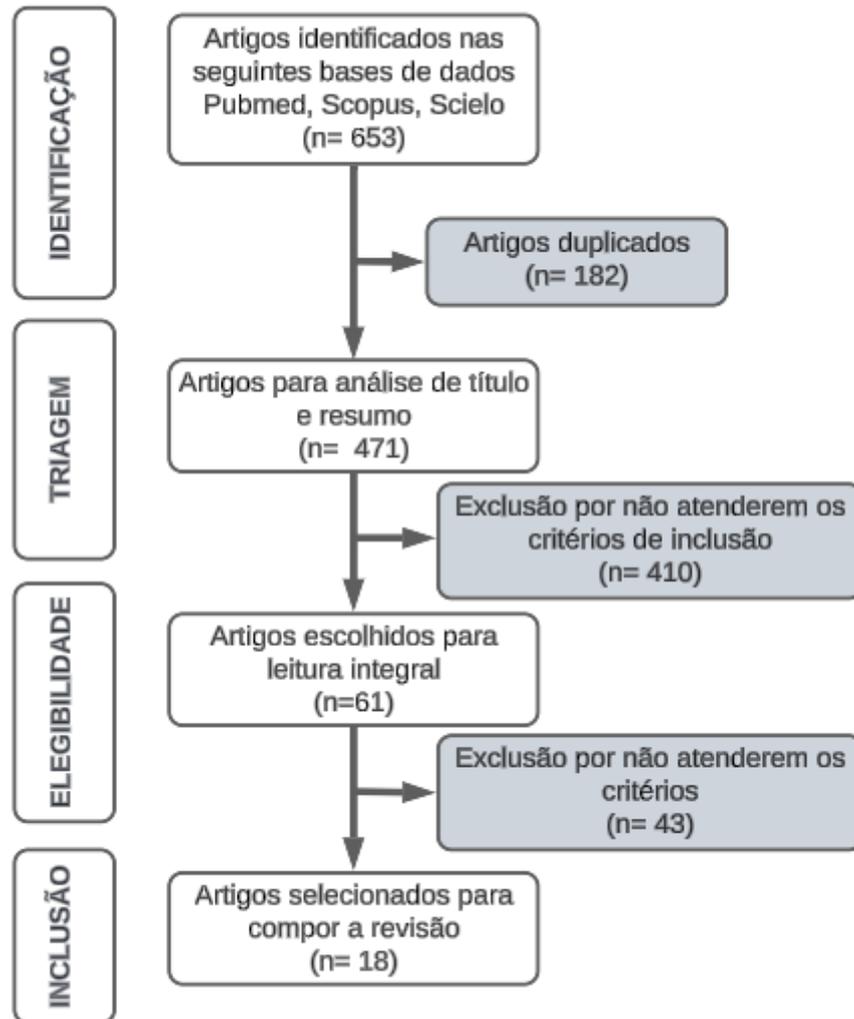


Figura 1: Fluxograma representando a metodologia científica utilizada (elaboração do autor)

RESULTADOS

Existem várias teorias que visam elucidar os mecanismos subjacentes à DA. A resposta inflamatória aguda apresenta um aspecto fundamental na proteção contra danos cerebrais, incluindo a deposição de placa amiloide beta (A β). Contudo, a persistência da ativação microglial leva à incapacidade de clearance da placa, enquanto a capacidade de produção de citocinas pró-inflamatórias permanece, ocasionando um desequilíbrio entre a relação de citocinas anti-inflamatórias e pró-inflamatórias. Os aglomerados de A β desencadeiam a ativação de diversos receptores Toll like (TLR2, TLR4 e TLR6), além de seus co-receptores que estão expressos na microglia, tais como CD47, CD36 e CD14. As citocinas pró-inflamatórias

podem impactar negativamente as protruções dendríticas e interferir na capacidade de depuração da microglia em relação ao A β . Adicionalmente, quando neurônios e células gliais entram em contato com citocinas pró-inflamatórias, sinalizam isoformas induzíveis da NO sintase, levando a uma elevação na formação de óxido nítrico (NO), que intensifica a capacidade de ligação do peptídeo, tornando-o mais eficaz na supressão da plasticidade sináptica. Sob o impacto dessas citocinas, as quinases dependentes de ciclina (CDKs) são estimuladas, resultando na amplificação da formação da placa A β , através da hiperfosforilação da tau (Heneka *et al.*, 2015).

A neurodegeneração associada à placa A β fundamenta-se na ideia de que essas placas, constituídas por peptídeos A β derivados da proteína precursora de amiloide (APP) através da clivagem enzimática por secretases (α , β e γ), são sintetizadas e depositadas em diversas porções do cérebro. As placas são identificadas como corpos estranhos pelo cérebro, desencadeando uma reação imunológica ao ativar a microglia e promover a secreção de citocinas, corroborando para a morte celular e neurodegeneração. A alteração no padrão de clivagem é resultado de mutações nos genes das presenilinas 1 e 2, gene APP e gene da apolipoproteína E (APOE4). Concomitantemente, além das mutações genéticas, é sugerido que vários neuropeptídeos influenciem na síntese da placa. Por exemplo, níveis reduzidos de hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e de somatostatina, bem como neuropeptídeo Y, podem estar implicados. Em contrapartida, níveis elevados de angiotensina II possivelmente contribuem para a clivagem irregular da APP ou para a remoção deficiente do fragmento A β ₁₋₄₂. Os agregados A β e tau resultam em uma plasticidade sináptica comprometida e na morte neuronal. Entretanto, a teoria apresentou significativa discordância sobre essa teoria, já que foi demonstrado que fármacos que visam atenuar a formação de placas amiloides não nenhum efeito na reversão do déficit cognitivo (Barage *et al.*, 2015; Begcevic *et al.*, 2018).

A degeneração neurofibrilar é fundamentada na propriedade das proteínas tau de possuírem um domínio de ligação aos microtúbulos. Esse domínio desempenha um papel crucial na polimerização e estabilização da montagem dos microtúbulos, essencial para a manutenção da integridade do citoesqueleto. A ligação dessas proteínas é regulada pela fosforilação dos resíduos de serina/treonina por diversas quinases, como glicogênio sintase quinase-3 β (GSK3 β), Fyn Kinase e quinase-5 dependente de ciclina (CDK5). Observa-se que a A β promove a ação da calpaína e desregula o p35, que atua na ativação da CDK5. A hiperativação da CDK5 promove a hiperfosforilação da tau. A hiperfosforilação sintetizam

emaranhados neurofibrilares (NFTs) e se acumulam no citosol, perdendo a capacidade de sustentar a estrutura celular. Adicionalmente, a função celular é prejudicada pela deposição desse composto, resultando em uma degeneração progressiva da célula, atenuando a transmissão sináptica, o transporte axonal e a transdução de sinais (Huang *et al.*, 2019).

Ademais, o sistema colinérgico desempenha um papel crucial no processo cognitivo. Os neurônios colinérgicos localizados no núcleo basal de Meynert apresentam especificamente depósitos de placas amiloides e NFTs, o que pode corroborar para a degeneração dessas estruturas, devido à presença de eventos pró-inflamatórios. O déficit de acetilcolina também provoca alterações na permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE), resultando em transporte inadequado de metabólitos e dificultando a retirada das placas amiloides, o que agrava a DA. Salienta-se que a anomalia no receptor de n-acetilcolina permeável ao Ca^{2+} (nAChR) pode resultar no comprometimento da integridade sináptica. Concomitantemente, na DA há uma redução na expressão da colina acetiltransferase e uma elevação na expressão da acetilcolinesterase (AChE), corroborando para a redução da acetilcolina e declínio cognitivo (Hampel *et al.*, 2018).

Concomitantemente, o glutamato é um neurotransmissor fundamental para a regulação da plasticidade sináptica., por meio da atuação nos receptores do N-Metil-D-aspartato (NMDA) e do ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiônico (AMPA). A desregulação no metabolismo do glutamato/glutamina induz à despolarização neuronal contínua, ocasionando excitotoxicidade, posteriormente, resultando em lesões sinápticas. Adicionalmente, $A\beta$ promove sensibilidade nos receptores NMDA, desregulando a atividade glutamatérgica e desencadeando excitotoxicidade.

A disbiose intestinal promove elevação na síntese de ácidos biliares citotóxicos secundários, majoritariamente, o ácido desoxicólico, que tem a capacidade de atravessar a BHE e ser depositado no cérebro. Isso pode resultar em apoptose, geração de espécies reativas de oxigênio, inflamação e neurodegeneração (Mahmoudian *et al.*, 2019).

O estresse oxidativo e a disfunção mitocondrial são associados da patogênese inicial da DA. A disfunção mitocondrial está relacionada à redução dos níveis de citocromo c oxidase. Adicionalmente, Ademais, a hiperexcitação da GSK-3, decorrente do estresse oxidativo, pode perturbar a permeabilidade mitocondrial, potencialmente resultando em superprodução de EROs. Alguns metais, como cobre e zinco, apresentam a capacidade de se ligar na placa $A\beta$ e produzir EROs, provocando modificações oxidativas no próprio peptídeo $A\beta$, atenuando sua

remoção (Luca *et al.*, 2019; Cheignon *et al.*, 2018).

O manejo do quadro inclui intervenções farmacológicas e não farmacológicas. Dentre as medidas farmacológicas, são utilizados inibidores da colinesterase e antagonistas do *N*-metil *D*-aspartato (NMDA). Os inibidores da colinesterase são empregados para retardar a metabolização da acetilcolina sináptica, resultando no aumento contínuo dos níveis do neurotransmissor e na ativação dos receptores colinérgicos. A donepezila, galantamina e a rivastigmina são utilizadas no manejo da DA (Khoury *et al.*, 2019; Cheigon *et al.*, 2018).

Adicionalmente, a memantina é um antagonista não competitivo de baixa afinidade do receptor NMDA, que atenua a superativação do sistema glutamatérgico associado à neurotoxicidade na DA. A memantina é indicada para o manejo da DA moderada a grave, tanto isoladamente como em combinação com inibidores da colinesterase. A medicação apresenta segurança e tolerabilidade, pois interrompe a atividade do receptor excitatório sem perturbar a transmissão sináptica regular, graças à baixa afinidade da memantina. Esta é rapidamente deslocada do receptor NMDA por altas concentrações de glutamato, prevenindo, dessa forma, um bloqueio prolongado (Folch *et al.*, 2018).

A terapia modificadora da doença (DMT) influencia a progressão da DA, intervindo em diversos mecanismos fisiopatológicos. A intervenção difere da terapia sintomática, que aprimora as funções cognitivas e reduzir a sintomatologia, como depressão ou delírios, sem impactar ou alterar o curso da DA. A imunoterapia e pequenas moléculas são relevantes DMT no curso da DA, sendo relevantes ferramentas que estão sendo desenvolvidas e analisada em ensaios clínicos. Tais ferramentas possibilitam uma boa perspectiva no tratamento dos pacientes com DA (Huang *et al.*, Cummings *et al.*, 2020; Neumann *et al.*, 2018; Husain *et al.*, 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências destacam o papel central da resposta inflamatória aguda na proteção inicial contra danos cerebrais, particularmente na deposição de placas amiloides beta (A β). Contudo, a persistência da ativação microglial e o desequilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias resultam na incapacidade de depuração eficaz da placa A β , promovendo a neurodegeneração. Além disso, a hiperfosforilação da tau, influenciada por fatores genéticos e neuropeptídeos, contribui para a formação de emaranhados neurofibrilares (NFTs),

comprometendo a função neuronal. O sistema colinérgico e o glutamato desempenham papéis cruciais na regulação da função cognitiva, e sua disfunção está associada ao declínio observado na DA. A disbiose intestinal emerge como um novo componente na patogênese, destacando a importância da interação entre o sistema nervoso central e o sistema digestivo na progressão da doença.

A abordagem terapêutica da DA envolve tanto intervenções farmacológicas quanto não farmacológicas. Inibidores da colinesterase e antagonistas do receptor NMDA são utilizados para aliviar sintomas e retardar a progressão da doença. Além disso, a terapia modificadora da doença (DMT), incluindo a imunoterapia e pequenas moléculas, emerge como uma promissora área de pesquisa, oferecendo potencial para intervir nos mecanismos fisiopatológicos subjacentes à DA.

Em suma, o entendimento contínuo dos complexos mecanismos envolvidos na DA é essencial para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas eficazes que possam modificar o curso desta doença devastadora.

REFERÊNCIAS

BARAGE, S. H.; Sonawane, K. D. Amyloid cascade hypothesis: Pathogenesis and therapeutic strategies in Alzheimer's disease. *Neuropeptides*, v. 52, p. 1–18, 2015. DOI: 10.1016/j.npep.2015.06.008.

BEGCEVIC, I. et al. Brain-related proteins as potential CSF biomarkers of Alzheimer's disease: A targeted mass spectrometry approach. *Journal of Proteomics*, v. 182, p. 12–20, 2018. DOI: 10.1016/j.jprot.2018.04.027.

BLAZQUEZ-LLORCA, L. et al. High plasticity of axonal pathology in Alzheimer's disease mouse models. *Acta Neuropathologica Communications*, v. 5, p. 14, 2017. DOI: 10.1186/s40478-017-0415-y.

CHEIGNON, C. et al. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease. *Redox Biology*, v. 14, p. 450–464, 2018. DOI: 10.1016/j.redox.2017.10.014.



CUMMINGS, J. et al. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2020. *Alzheimer's & Dementia*, v. 6, e12050, 2020. DOI: 10.1002/trc2.12050.

FOLCH, J. et al. Memantine for the treatment of dementia: A Review on its current and future applications. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 62, p. 1223–1240, 2018. DOI: 10.3233/JAD-170672.

HAMPEL, H. et al. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain*, v. 141, p. 1917–1933, 2018. DOI: 10.1093/brain/awy132.

HENEKA, M. T. et al. Innate immunity in Alzheimer's disease. *Nature Immunology*, v. 16, p. 229–236, 2015. DOI: 10.1038/ni.3102.

HUANG, C. Y. et al. Effects of caregiver counselling on medication persistence and adherence in patients with dementia at a pharmacist-managed clinic: A pilot study. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, v. 47, p. 2074–2208, 2022. DOI: 10.1111/jcpt.13752.

HUANG, F. et al. CDT2-controlled cell cycle reentry regulates the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, v. 15, p. 217–231, 2019. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.08.013.

HUANG, L. K. et al. Clinical trials of new drugs for Alzheimer disease. *Journal of Biomedical Science*, v. 27, p. 18, 2020. DOI: 10.1186/s12929-019-0609-7.

HUSAIN, A. et al. Coumarin linked heterocyclic hybrids: a promising approach to develop multi target drugs for Alzheimer's disease. *Journal of Molecular Structure*, v. 241, p. 130618, 2021. DOI: 10.1016/j.molstruc.2021.130618.

KHOURY, R. et al. An update on the safety of current therapies for Alzheimer's disease: Focus on rivastigmine. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, v. 9, p. 171–178, 2018. DOI: 10.1177/2042098617750555.

LUCA, M. et al. Gut microbiota in Alzheimer's disease, depression, and type 2 diabetes



mellitus: the role of oxidative stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 2019, 4730539, 2019. DOI: 10.1155/2019/4730539.

MAHMOUDIAN, D. S. 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, p. 76–92, 2019. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.07.217.

NEUMANN, U. et al. The BACE-1 inhibitor CNP520 for prevention trials in Alzheimer's disease. *EMBO Molecular Medicine*, v. 10, e9316, 2018. DOI: 10.15252/emmm.201809316.

SHARMA, K. Cholinesterase inhibitors as Alzheimer's therapeutics. *Molecular Medicine Reports*, v. 20, p. 1479–1487, 2019. DOI: 10.3892/mmr.2019.10374.

WIMO, A. et al. The worldwide economic impact of dementia 2010. *Alzheimer's & Dementia*, v. 9, n. 1, p. 1-11, jan. 2013. DOI: 10.1016/j.jalz.2012.11.006.