

CAPÍTULO 03

DOENÇA DE ALZHEIMER: ASPECTOS ETIOLÓGICOS E FISIOPATOLÓGICOS

Adonyas Carlos Santos Neto

Laís Ferreira Alves

Letícia Thamanda Vieira de Sousa

Glenda Maria Santos Moreira

RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença multifatorial caracterizada por um decaimento progressivo e irreversível das funções cognitivas. O objetivo deste capítulo é refletir acerca dos aspectos epidemiológicos e fisiopatológicos que condicionam a manifestação da DA. Dentre os fatores modificáveis que favorecem o surgimento da DA, encontram-se eventos vasculares como hipertensão e diabetes, além de estilo de vida e questões psicossociais. As principais características fisiopatológicas presentes no cérebro de pacientes com DA são as placas amilóides de peptídeo β -amilóide agregado ($A\beta$) e emaranhados neurofibrilares contendo proteína tau hiperfosforilada. Notando as condições que podem desencadear a DA, vê-se que uma abordagem multiprofissional focada no combate aos fatores condicionantes agregaria na qualidade de vida dos portadores da doença e atuaria na prevenção de novos casos. Ademais, a fisiopatologia da DA ainda não está bem esclarecida e se relaciona com múltiplos componentes, cabendo assim a continuidade e o avanço no seu entendimento.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Epidemiologia; Fisiopatologia.

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A diminuição das taxas de fecundidade e mortalidade e consequente aumento da expectativa de vida de uma população culminam em envelhecimento populacional, fenômeno demográfico global de proeminência variante conforme a região. Estima-se que, nas próximas décadas, o número de indivíduos com 60 anos ou mais excederá o número de crianças menores de 14 anos, fato inédito na história da humanidade (DADALTO; CAVALCANTE, 2021).

Com o aumento da população idosa, as doenças crônicas não transmissíveis associadas ao envelhecer tornam-se mais frequentes, como por exemplo a demência (SANTOS; BESSA; XAVIER, 2020). A demência é definida como uma síndrome neurodegenerativa crônica e

progressiva que afeta a cognição. Constitui-se como uma das principais causas de incapacidade em idosos por comprometer a realização das atividades de vida diária (AVD) (BURLÁ et al., 2013).

Segundo a Alzheimer's Association (2021), a DA se constitui como a causa mais comum de demência, sendo responsável por 60% a 80% dos casos. A DA é uma doença neurodegenerativa irreversível, sendo clinicamente caracterizada por um decaimento progressivo e irreversível das funções cognitivas (memória, linguagem, capacidade de resolução de problemas, habilidades visuoespaciais, etc.) frequentemente associado a alterações comportamentais, como apatia, agressividade e depressão (ATRI, 2019).

A DA é heterogênea, não se restringindo a alterações moleculares que sucedem com a idade em indivíduos geneticamente predispostos. Fatores ambientais, assim como o estilo de vida, também podem interferir significativamente na progressão da doença (ROBINSON; LEE; HANE, 2018). Perante o exposto, a reflexão acerca dos aspectos epidemiológicos e fisiopatológicos da DA torna-se necessária pois permite tecer considerações, embasadas na literatura, sobre as possibilidades, peculiaridades e desafios que circundam a temática, contribuindo assim para a expansão do conhecimento.

OBJETIVO

Refletir acerca dos aspectos etiológicos e fisiopatológicos que condicionam a manifestação da DA.

METODOLOGIA

Trata-se de uma reflexão teórica, de caráter descritivo, baseada em publicações nacionais e internacionais, sobre a epidemiologia e a fisiopatologia da DA.

DESENVOLVIMENTO

1. Aspectos etiológicos da Doença de Alzheimer

Estima-se que, em 2050, haverá cerca de 13,8 milhões de pessoas com demência devido a DA (ROBINSON; LEE; HANE, 2017). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (2020), em 2019, a DA e as outras variantes de demência configuravam entre as 10 principais causas de morte no mundo, afetando principalmente mulheres (65% dos mortos). Norton *et al.*, (2014) afirmam que uma ampla variedade de condições modificáveis potencializa o surgimento da DA, configurando possíveis alvos para medidas preventivas.

Os estudos relacionados aos fatores de risco modificáveis que condicionam a prevalência da demência têm promovido uma alteração gradativa na compreensão da síndrome; outrora, o que era uma condição inevitável da velhice, hoje constitui um processo que decorre ao longo da vida, onde fatores de risco e de proteção interagem e impactam a manifestação (BARNETT; HACHINSKI; BLACKWELL, 2013). Os indícios recorrentes atribuem às demências fatores de risco vascular (por exemplo, obesidade, hipertensão e diabetes), estilo de vida (por exemplo, sedentarismo, baixa atividade mental e tabagismo) e questões atreladas aos aspectos psicológicos e sociais. A redução desses fatores tem um impacto direto na prevalência da síndrome (BEYDOUN *et al.*, 2014).

Em uma revisão sistemática feita por Deckers *et al.* (2015), relacionada a fatores de risco modificáveis, foi observado que doenças cardíacas estão associadas a um maior risco de implicações cognitivas. No entanto, algumas doenças cardíacas, como por exemplo a fibrilação atrial, correlacionam-se também como fator de risco aos declínios cognitivos. Diante disso, ensaios prospectivos descobriram que há cerca de 36% de chance de um paciente que possui fibrilação atrial, desenvolver algum grau de implicação no desempenho mental (KALANTARIAN *et al.*, 2013).

Pode-se fazer então, uma conexão entre o surgimento de alterações vasculares (como no caso supracitado), com as condições de riscos já mencionados anteriormente (por exemplo, hipertensão, obesidade, diabetes), haja vista que eles são elementos cumulativos decorrentes do processo de envelhecimento.

Além disso, a prática de exercício físico contribui positivamente para a proteção das funções cognitivas, haja vista que melhora o fluxo sanguíneo cerebral (ROGERS; MEYER; MORTEL *et al.*, 1990), ocorrendo um aumento da capacidade de oxigenação, além de um ótimo transporte de substâncias que nutrem os tecidos cerebrais. Tais componentes transportados pelos tecidos neuronais, são essenciais por serem componentes intrínsecos que melhoram as suas aplicabilidades, contribuindo para formação cognitiva, além de proteger contra eventuais declínios de suas ações (COTMAN; ENGESSER-CESAR, 2002; GÓMEZ; DAO; SO, 1997).

Outros fatores comportamentais, como a alimentação, trazem uma discussão a respeito da associação com o desempenho cognitivo. Padrões de dietas e componentes que fazem parte da nutrição em geral, podem estar ligados a uma diminuição relevante nas chances de demência. Alguns componentes que são importantes, e são adquiridos através da alimentação, como a vitamina D, por exemplo, foram correlacionados com alterações do declínio cognitivo (CAO *et al.*, 2016).

Componentes nutricionais que atuam como antioxidantes (como por exemplo, como vitamina E, vitamina C e flavonoides, vitamina B), possuem atividades protetoras bem definidas. Tais substâncias atuam de forma negativa nas principais vias de desenvolvimento de demência, principalmente a demência devido a DA. Diante disso, vários componentes nutricionais e alterações na dieta (por exemplo, ácidos graxos ômega-3, vitaminas, dietas cetogênicas, antioxidantes) foram opções encontradas que melhoram significativamente o desempenho cognitivo em pacientes com demência (SWAMINATHAN; JICHA, 2014).

O tabagismo é um fator de risco para diversas doenças crônicas. No entanto, evidências a longo prazo que relacionam seu consumo com a demência, ainda se encontram em aberto. Contudo, Gorelick *et al.*, (1999), contextualiza que, dos diversos males causados por essa prática, fumar aumenta os riscos de acidente vascular cerebral (AVC), e concomitantemente, subsidia os diversos tipos de demências vasculares (VAD). Além do mais, os impactos diretos do tabagismo na DA, associaram que a prática pode influenciar diretamente na neurodegeneração. Na literatura, o tabagismo está ligado à formação do estresse oxidativo e inflamação, mecanismos que podem desempenhar um papel na formação da DA (MARKESBERRY; CARNEY 1999).

Para Beydoun *et al.*, (2014), outros fatores que estão associados com o estilo de vida, como por exemplo o baixo nível de escolaridade, foram ligados a pior função cognitiva na vida adulta, e estão relacionados ao declínio e comprometimento das funções cognitivas relacionado à idade, bem como fator de risco para prevalência dessas doenças. A hipótese da “capacidade de reserva” diz que os processos de educação no início do ciclo de vida cerebral, podem exercer efeitos positivos na estrutura neuronal, aumentando o número de sinapses, vascularização, e formando uma reserva cognitiva (KUŽMA, 2018). No entanto, para os efeitos a longo prazo, o estímulo mental é necessário, haja vista que pode levar a alterações neuroquímicas ou estruturais que são benéficas ao funcionamento cerebral (ALBERT, 1995).

2. Aspectos fisiopatológicos da Doença de Alzheimer

Placas extracelulares de peptídeo β -amilóide agregado ($A\beta$), denominadas placas amilóides, e emaranhados neurofibrilares intracelulares contendo proteína tau hiperfosforilada são as principais características fisiopatológicas presentes no cérebro de pacientes com DA (BREIJYEH; KARAMAN, 2020).

O peptídeo $A\beta$ neurotóxico é um produto da proteólise da proteína precursora amilóide (APP) pelas enzimas β -secretase e γ -secretase. Embora existam vários produtos de clivagem da APP, $A\beta_{40}$ e $A\beta_{42}$ são as principais formas de $A\beta$ encontradas no cérebro de pacientes com

DA e ambas agregam de forma progressiva, formando oligômeros solúveis que se agregam para originar fibrilas amilóides insolúveis e placas amilóides insolúveis. Ressalta-se que A β 42 é predominante nas placas devido à sua maior fibrilação e insolubilidade (BREIJYEH; KARAMAN, 2020).

Os emaranhados neurofibrilares consistem em filamentos pareados helicoidais de proteína tau hiperfosforilada presentes no citoplasma neuronal. A proteína tau é uma proteína associada aos microtúbulos responsável pela estabilização e pelo transporte de organelas por essas estruturas. A hiperfosforilação da tau promove a dissociação das subunidades tubulares e posterior conversão em grandes pedaços de filamentos tau, que se agregam em emaranhados, levando à perda anormal de comunicação entre os neurônios e processamento de sinal e, finalmente, apoptose nos neurônios (TIWARI *et al.*, 2019).

A neuroinflamação constitui outra marca fisiopatológica da DA. A formação das placas amilóides e dos emaranhados neurofibrilares promove a ativação e proliferação da micróglia. Em resposta ao dano, a micróglia produz mediadores pró-inflamatórios, como por exemplo, fator de necrose tumoral (TNF), interleucina-1 β (IL-1 β) e óxido nítrico (NO), além de espécies reativas de oxigênio (ROS). O acúmulo desses mediadores inflamatórios contribui para a neurotoxicidade e consequente progressão da doença (SOUSA; SANTANA; MAGALHÃES, 2020).

A DA é macroscopicamente caracterizada pela presença de atrofia cortical predominante nos lobos temporais mediais associada ao aumento dos sulcos cerebrais, redução dos giros e expansão dos ventrículos laterais, particularmente seus chifres temporais. A atrofia cortical é causada principalmente pela perda sináptica e pela perda neuronal. Destaca-se que a perda sináptica pode ultrapassar a perda neuronal em uma determinada área cortical, indicando assim que a perda de sinapses é anterior à perda neuronal, sendo a densidade sináptica o melhor correlato do declínio da cognição na DA (MRDJEN *et al.*, 2019; SERRANO-POZO *et al.*, 2011).

Desta forma, o indivíduo com DA começa apresentar progressivamente déficit de memória e da função neurocognitiva, redução do funcionamento executivo, deficiência na linguagem e nas habilidade viso espacial, além de alterações comportamentais e de humor como: depressão, apatia, agressividade (SILVA *et al.*, 2019; TELLECHEA *et al.*, 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, uma discussão mais abrangente sobre os fatores de riscos modificáveis para o surgimento da doença de Alzheimer, principalmente aquelas atreladas ao estilo de vida, é a questão crucial para o enfrentamento desta condição clínica.

Considerando-se os fatores que irão desencadear uma possível manifestação da DA, uma abordagem multiprofissional baseada no combate das causas condicionantes, agregaria veementemente na qualidade de vida da população acometida pela doença, e melhoraria a perspectiva de novas medidas preventivas relacionadas ao surgimento de novos casos.

Além disso, a fisiopatologia da DA ainda não está bem esclarecida, e tem sido demonstrada a sua relação com múltiplos componentes, cabendo assim a continuidade na busca científica para seu entendimento, bem como da busca por eficazes abordagens terapêuticas para esta doença.

QUESTÕES PARA REFLEXÃO

1. Quais fatores contribuem para o não esclarecimento completo da fisiopatologia da DA?
2. Qual o impacto do estabelecimento dos fatores de risco modificáveis para a DA, no planejamento do cuidado ao idoso?
3. Como a fisiopatologia e o diagnóstico se relacionam?

REFERÊNCIAS

ALBERT, M. S. How does education affect cognitive function?. **Annals of Epidemiology**, v. 5, n. 1, p. 76-78, 1995.

ALZHEIMER'S ASSOCIATION. Alzheimer's Disease Facts and Figures. Alzheimer's & Dementia: **The Journal of the Alzheimer's Association**, v. 17, n. 3, p. 327-401, 2021. Disponível em: <<https://www.alz.org/media/documents/alzheimers-facts-and-figures.pdf>>. Acesso em 28 de mar. de 2021.

ATRI, A. The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management. **Medical Clinics of North America**, v. 103, n. 2, p. 263-293, 2019.

BARNETT, J; HACHINSKI; V; BLACKWELL, A. Cognitive health begins at conception: addressing dementia as a lifelong and preventable condition. **BMC Medicine**, v. 11, 2013.

BEYDOUN, M. A. *et al.* Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis. **BMC Public Health**, v. 14, n. 643, 2014.

BREIJYEH, Z.; KARAMAN, R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. **Molecules**, v. 25, n. 24, 2020.

BURLÁ, C. et al. Panorama prospectivo das demências no Brasil: um enfoque demográfico. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 10, p. 2949-2956, 2013.

CAO, L. *et al.* Dietary Patterns and Risk of Dementia: a Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. **Molecular Neurobiology**, v. 53, n. 9, p. 6144-6154, 2016.

COTMAN, C. W.; ENGESSER-CESAR, C. Exercise enhances and protects brain function. **Exercise and Sport Sciences Reviews**, v. 30, n. 2, p. 75-79, 2002.

DADALTO, E. V; CAVALCANTE, F. G. O lugar do cuidador familiar do idoso com doença de Alzheimer: uma revisão da literatura no Brasil e nos Estados Unidos. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 1, pág. 147-157, 2021.

DECKERS, K. *et al.* Target risk factors for dementia prevention: a systematic review and Delphi consensus study on the evidence from observational studies. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 30, n. 3, p. 234-246, 2015.

GÓMEZ-PINILLA, F.; DAO, L.; SO, V. Physical exercise induces FGF-2 and its mRNA in the hippocampus. **Brain Research**, v. 764, n. 1-2, p. 1-8, 1997.

GORELICK, P. B. *et al.* (1999). Prevention of a first stroke: a review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. **JAMA**, v. 281, n. 12, p. 1112-1120, 1999.

KALANTARIAN, S. *et al.* Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. **Annals of Internal Medicine**, v. 158, n. 5, p. 338-346, 2013.

KÚZMA, *et al.* Stroke and dementia risk: A systematic review and meta-analysis. **Alzheimer's & dementia: the Journal of the Alzheimer's Association**, v. 14, n. 11, p. 1416-1426, 2018.

MARKESBERY, W. R; CARNEY, J. M. Oxidative alterations in Alzheimer's disease. **Brain Pathology**, v. 9, n. 1, p. 133-146.

MARDJEN, D. *et al.* The basis of cellular and regional vulnerability in Alzheimer's disease. **Acta Neuropathologica**, v. 138, n. 5, p. 729-749, 2019.

NORTON, S. *et al.* Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data; **The Lancet Neurology**, v. 13, n. 8, p. 788-794; 2014.

ROBINSON, M.; LEE, B.; HANE F. Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 2: Genetics and Epidemiology. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 57, n. 2, p. 317-330, 2017.

ROGERS, R. L.; MEYER, J. S.; MORTEL, K. F. After reaching retirement age physical activity sustains cerebral perfusion and cognition. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 38, n. 2, p. 123-128.

SANTOS, C. S.; BESSA, T. A.; XAVIER, A. J. Fatores associados à demência em idosos. **Ciência e Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 2, p. 603-611, 2020.

SERRANO-POZO, A. *et al.* Neuropathological alterations in Alzheimer disease. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 1, n. 1, 2011.

SILVA, M.V.F. *et al.* Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. **J Biomed Sci**, v. 26, n. 33, 2019.

SOUSA, J. C.; SANTANA, A. C. F.; MAGALHÃES, G. J. P. Resveratrol in Alzheimer's disease: a review of pathophysiology and therapeutic potential. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 78, n. 8, p. 501-511, 2020.

SWAMINATHAN, A. JICHA, G. A. Nutrition and prevention of Alzheimer's dementia. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 6, p. 282, 2014.

TELLECHEA, P. *et al.* Early- and late-onset Alzheimer disease: Are they the same entity?. Enfermedad de Alzheimer de inicio precoz y de inicio tardío: ¿son la misma entidad?. **Neurologia (Engl Ed)**, v. 33, n. 4, p.244-253, 2018.

TIWARI, S. *et al.* (2019). Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. **International Journal of Nanomedicine**, v. 14, p. 5541-5554, 2019.

WHO. World Health Organization. **WHO reveals leading causes of death and disability worldwide: 2000-2019**, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>. Acesso em: 27 maio 2021.