

DOENÇA DE ALZHEIMER: NOVOS CAMINHOS PARA O TRATAMENTO E PREVENÇÃO

Data de aceite: 02/10/2023

Bruno Damião

Erika Pilar Genova

Vitória Carriel Lima

Kaique Moraes Passos

Leonardo Girardi Pereira

Valeria Caruso

Juliana Savioli Simões

A doença de Alzheimer (DA) é uma patologia neurodegenerativa progressiva, onde as funções cognitivas e de memórias são drasticamente prejudicadas. A doença representa de 70% a 60% dos casos de demência no mundo. Com o aumento da expectativa de vida é provável que os casos de DA também aumentem. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que o número de acometidos com esse distúrbio chegue a 66 milhões em 2030 e a 115 milhões até 2050. (CAMPOS, 2021; YUE et al., 2022).

São observadas alterações

neuropatológicas e bioquímicas específicas. Essas alterações incluem emaranhados neurofibrilares e placas senis ou neuríticas (Placas que se alojam nos neurônios). Ocorre lesão nos neurônios principalmente no córtex cerebral, que resulta em diminuição do tamanho do encéfalo. Alterações semelhantes são encontradas no tecido cerebral normal de idosos, porém em menor grau. As células que utilizam a acetilcolina são afetadas principalmente pela doença. Em nível bioquímico, observa-se diminuição da enzima ativa na produção de acetilcolina, que está especificamente envolvida no processamento da memória (Brunner & Suddarth, 2015).

Os dados neuropatológicos mais relevantes em paciente de DA são a presença de atrofia cortical difusa, degeneração neurovascular, perdas neuronais e sinápticas envolvendo vários sistemas de neurotransmissão, presença de placas senis extracelulares compostas de agregados filamentosos da proteína β -amiloide ($A\beta$) e massas neurofibrilares

intracelulares, formadas principalmente pela proteína tau. Apesar de ser possível a presença destas alterações no cérebro de idosos saudáveis, os sintomas não são observados conjuntamente e nem com a mesma intensidade do que em pacientes acometidos pela DA. O falecimento costuma ocorrer entre 6 a 13 anos após o início da doença, geralmente por uma complicação da imobilidade ou por embolia pulmonar e pneumonia (De Falco et al, 2016).

A doença de Alzheimer pode ser dividida em DA familiar, que acontece de maneira precoce, acomete cerca de 5% da população mundial e está relacionada a fatores genéticos; e DA tardia ou esporádica, que tem início após os 65 anos de idade e pode estar acompanhada de outras patologias. No geral a doença de Alzheimer pode ser considerada de origem multifatorial onde fatores como perfil genético e ambiente são considerados predeterminantes. (YUE et al., 2022; JOE et al, 2019).

A DA é marcada histologicamente pelo aparecimento de placas β -amiloide e emaranhados neurofibrilares causados por agrupamentos de proteínas Tau fosforiladas. Esse conjunto de achados histológicos leva a uma inflamação que começa a destruir os neurônios, por isso uma doença neurodegenerativa (LEE et al., 2010; TAUPIN, 2009;).

Com o avanço da doença, na fase tardia, observa-se extensa perda de neurônios e, a densidade desses depósitos aumenta conforme a progressão da doença. Acomete inicialmente o hipocampo, o que justifica seus sintomas iniciais relacionados a confusões e perda de memória recente. O córtex cerebral, nas mais diversas áreas, também é afetado pela DA, justificando os sintomas motores, cognitivos, alterações de humor e confusão mental, que deflagrarão a demência. As manifestações clínicas apresentam declínio progressivo em habilidades cognitivas, distúrbios de personalidade e desequilíbrios comportamentais dos acometidos com a doença de Alzheimer. (CAMPOS, 2021; LEE et al., 2010; TAUPIN, 2009; YUE et al., 2022)

De patogênese e desenvolvimento complexos, a DA continua incurável. Com genes associados a uma maior predisposição à doença já identificados, parece ainda que os principais fatores envolvidos na construção da doença são os fatores ambientais. Uma rotina de sono de baixa qualidade, obesidade, hipertensão e sedentarismo são fatores que aumentam em até 50% o risco de desenvolver a doença;

Os tratamentos atuais focam em desacelerar o avanço da doença e melhorar a qualidade de vida do paciente. Estudos apontam que a perda neuronal e as disfunções sinápticas são induzidas por oligômeros β amilóides difundidos no primeiro estágio da doença, prejudicando os circuitos neurais do cérebro, o que conduz ao declínio cognitivo. As degenerações neuronais estão correlacionadas com a gravidade dos sintomas na fase tardia da DA. Tais estudos sugerem que a DA é a soma de falhas sinápticas ao longo dos anos. A possibilidade de restabelecer a rede neural e promover novas sinapses pode ser promissor para o tratamento de DA. (CAMPOS, 2021; YUE et al., 2022)

Existem tratamentos que visam melhorar a qualidade de vida dos pacientes, como

fármacos bloqueadores da formação de depósitos amiloides; inibidores de acetilcolina esterase (tacrina, galantina e rivastigmina) e antagonistas dos receptores de glutamato Nmetil-D-aspartato (memantina). Porém estes fármacos causam uma série de efeitos colaterais às pessoas que fazem seu uso contínuo, como diarreia, gases, prisão de ventre, náuseas, vômitos, dores musculares, dores de cabeça, perda de peso, entre outros. (SILVA et al., 2020; TAUPIN, 2009)

Pesquisas no campo das células-tronco demonstraram potenciais estratégias terapêuticas em prol das diferentes patologias neurodegenerativas. Tais pesquisas confirmaram que as células-tronco progenitoras neurais derivadas de células-tronco pluripotentes ou células-tronco adultas reprogramadas, são capazes de substituir neurônios perdidos e assim resultam na recuperação dos circuitos neurais nos cérebros de doentes, comprovados por pesquisas em modelos animais. (CAMPOS, 2021; YUE et al., 2022)

Quando comparadas com as células-tronco de outras espécies, as células-tronco humanas possuem habilidades terapêuticas únicas, sendo assim consideradas células doadoras bem aceitas na medicina regenerativa. (CAMPOS, 2021; LEE et al., 2010; YUE et al., 2022).

Estudos contemporâneos demonstram a eficácia do CBD que é um derivado da Cannabis Sativa, como agente neuroprotetor, anti-inflamatório e antioxidante como um tratamento promissor contra a DA (de Almeida Camargo Filho et al, 2019).

Estudos estão investigando a eficácia de tratamentos que visam reduzir as placas de proteína beta-amiloide no cérebro, que estão associadas ao Alzheimer. **Intervenções não Farmacológicas:** Terapias não farmacológicas, como terapia ocupacional, terapia cognitiva e atividade física, também são exploradas para melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

As intervenções não farmacológicas, como mudanças no estilo de vida, visando a construção de hábitos mais saudáveis, deve ser encarado como um preventivo e não como um tratamento. Estudos mostram que existem inúmeros benefícios para a saúde cerebral em uma rotina com exercícios físicos e boa alimentação. A construção de uma rotina de sono também se torna essencial, uma vez que o sono de qualidade auxilia no processo de limpeza das sinapses, retirando parte da proteína beta amiloide.

O objetivo de um cuidado ao longo da vida é retardar o aparecimento dos sintomas, permitindo que, caso eles apareçam por conta da doença, o paciente terá mais qualidade de vida e autonomia devido a uma progressão mais lenta da doença. Uma “prevenção” à doença, ou, para aqueles cuja genética favorece o surgimento da DA, um maior tempo sem sintomas e uma evolução possivelmente mais lenta, aumentando drasticamente a qualidade de vida do portador (CAMPOS et al., 2021; SILVA et al., 2020; TAUPIN, 2009)

As terapias farmacológicas atuais, apesar de possuírem uma ciência consistente por trás do desenvolvimento, falharam, em sua maioria, na fase III dos estudos clínicos. Todas elas eram baseadas exclusivamente na teoria das placas beta amiloides, mas Guo e

seus companheiros (2020) fortalecem a ideia de que outros fatores também influenciam no desenvolvimento e avanço da doença. O uso de células tronco e de exossomos se mostram promissores em ensaios clínicos. Porém, os resultados mais efetivos foram observados em animais tratados antes ou logo no início dos sintomas. Exemplo interessante, associado às memórias, função cerebral muito afetada pela DA, foram as aplicações de células tronco no hipocampo de animais, fazendo com que os grupos tratados desenvolvessem menos sintomas que os não tratados.

CONCLUSÕES

A ciência avança em busca de tratamentos para a doença de Alzheimer. Apesar dos insucessos, o avanço é significativo e pode gerar excelentes frutos. Enquanto a farmacologia tradicional não encontra a resposta, alternativas como as células-tronco surpreendem em pesquisas, mas a reprodução do sucesso em humanos ainda parece distante. Sabendo, hoje, que a genética influencia bastante na predisposição à doença, mas, aparentemente, o fator com maior peso é o ambiental. Hábitos, rotinas, alimentação, sono, fatores essenciais para o bom funcionamento do nosso organismo, cada vez mais negligenciados em meio a avalanches de informações. O cuidado com a saúde e o estímulo constante do cérebro, como pela leitura e novos aprendizados, têm se mostrado excelentes para a prevenção da doença, e, quando não como prevenção, ao menos como um adiamento do sintomas e do agravamento da doença, garantindo uma maior quantidade de anos com saúde e qualidade de vida para o paciente.

REFERÊNCIAS

Joe E, Ringman JM. Cognitive symptoms of Alzheimer's disease: clinical management and prevention. *Bmj*. 2019;367:l6217.

CAMPOS, H.C. **Efeito do transplante hipocampal de célula tronco neural e mesenquimal e do exercício físico resistido em camundongos transgênicos para a doença de Alzheimer**, Tese (Mestrado em Ciências) - Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina. São Paulo, p.83. 2021

LEE, H.J; LEE, J.K; LEE, H; SHIN, J.W; CARTER, J.E; SAKAMOTO, T; JIN, H.K; BAE, J.S. The therapeutic potential of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in Alzheimer's disease, **Neuroscience Letters**, 2010, 481, 30-35, <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.06.045>

SILVA, GR de M.; REIS, GK.; LOPES, K.A.; REBELO, LS.; ALENCAR, SRF de .; SERRA, V. da S. .; LOPES, G. de S. Enfermagem: estudo da fisiopatologia do Alzheimer e seus tratamentos alternativos com células-tronco e cannabis. **Investigação, Sociedade e Desenvolvimento** , [S. l.] , v. 9, n. 11, pág. e39891110094, 2020. DOI: 10.33448/rsd-v9i11.10094

TAUPIN, P. Adult Neurogenesis, Neural Stem Cells and Alzheimer's Disease: Developments, Limitations, Problems and Promises, **Current Alzheimer Research**, 2009, 6, 461-470, DOI: 10.2174/156720509790147151

Yue, C., Feng, S., Chen, Y., Jing, N. The therapeutic prospects and challenges of human neural stem cells for the treatment of Alzheimer's Disease. **Cell Regen**, 2022, 11- 28. <https://doi.org/10.1186/s13619-022-00128-5>

LOU, Guohua et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes as a new therapeutic strategy for liver diseases. *Experimental & molecular medicine*, v. 49, n. 6, p. e346-e346, 2017.