



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE
JOAQUIM VENÂNCIO

Millena Caetano Pereira

DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: um estudo bibliográfico sobre as alterações bioquímicas e estruturais que ocorrem no cérebro durante a doença e seus impactos no corpo humano

Rio de Janeiro

2022

Millena Caetano Pereira

DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: um estudo bibliográfico sobre as alterações bioquímicas e estruturais que ocorrem no cérebro durante a doença e seus impactos no corpo humano

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio – Fundação Oswaldo Cruz (EPSJV-Fiocruz) como requisito parcial para aprovação no Curso Técnico em Análises Clínicas.

Orientador: Tiago Savignon Cardoso Machado

Rio de Janeiro

2022

Dedico esta monografia à **Deus**, por estar sempre comigo; ao meu **irmão**, por todo apoio, carinho, comida e piadas, mesmo quando não tenho motivos para sorrir; à minha **mãe**, por sempre fazer tudo por nós, até mesmo me acompanhar animada até a escola durante todos os dias de minha vida acadêmica; ao meu **pai**, por trabalhar duro todos os dias para nos proporcionar o que ele nunca teve; à minha **bisavó**, por cuidar da minha mãe e dos meus tios quando eles não tinham mais ninguém e à **todos** que, assim como eu, terá para sempre uma Dona Tereza em seus corações.

Agradeço às escolas municipais Irã e Mário Paulo de Brito, palcos em que toda minha infância e adolescência se resumem. Vocês estimularam uma menininha tímida de 5, 10 e até mesmo 15 anos a sonhar. Tenho muito orgulho de ter passado por esses corredores e sou grata por cada ensinamento, cada palavra, cada gesto das "tias" e "tios" pelos quais sempre terei muito carinho. Obrigada!

Agradeço à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio - Fundação Oswaldo Cruz (EPSJV - Fiocruz) pela contribuição na minha formação como profissional de saúde. Após 4 anos e meio como aluna da Politécnica, além de estudante e Técnica em Análises Clínicas, me formo sendo a melhor versão de mim mesma.

Sou grata a todos os professores do Laboratório de Formação Geral na Educação Básica (LABFORM) por aumentarem as limitações da minha bolha ao despertarem questionamentos e reflexões que antes eu não conseguiria fazer sozinha. Vocês são incríveis e merecem todo carinho e respeito do mundo. Sou grata a todos os professores do Laboratório de Educação Profissional em Técnicas Laboratoriais em Saúde (LATEC) por demonstrarem que eu estava no caminho certo para realizar o meu sonho. Sou grata a todos os profissionais que trabalham na EPSJV por sempre apoiarem os alunos e por tornarem os nossos dias mais fáceis. Vocês também fizeram parte desta jornada.

Sou grata ao meu orientador e professor de Bioquímica, Tiago Savignon Cardoso Machado, por nossas trocas ao longo de todo o projeto e, principalmente, por ser compreensivo e não julgar minhas fugas que duravam semanas. Mesmo eu não sendo tão presente quanto gostaria, o fato de não querer decepcioná-lo me motivou a continuar tentando. Obrigada!

Sou grata à professora Tainah Silva Galdino de Paula e ao professor Leandro Medrado por aceitarem fazer parte da minha Banca de Qualificação e Defesa. Obrigada por todo carinho e consideração. Vocês são pessoas, educadores e profissionais incríveis!

Sou grata aos amigos que Deus colocou em minha vida. Aqueles que tornaram meus dias mais leves e alegres e que não me deixaram desistir. Aqueles que eu aprendi a amar em cada detalhe, cada risada e em cada choro. Aos amigos que fiz na Politécnica, em especial, Paloma Vitória, Leonardo Barcelos, Caroline Alves, Pedro Henrique, Gustavo Waked, Manuela Machado, Nathália Dienifer, Rafaela Almeida, Rilary Câmara, Ângelo Gabriel e Leon Elias. Aos amigos que chegaram há muito tempo em minha vida e acompanharam minha trajetória até aqui, em especial, Alana Soares, Isabela Rodrigues, Alice Rodrigues, Lívia Ferreira, Amanda Xavier, Milena de Souza, Vítor Hugo, Pedro Vítor e Estephany Lisboa.

Sou grata aos meus primos, em especial Marcos Paulo, Amanda Dias, Emanuely Vitória, Emylee Vitória, Kaike Victor e Allan Marcos por alegrarem minhas noites e meus fins de semana, até quando eu deixava vocês chateados por não querer jogar UNO. Também sou grata à minha tia, Maria de Fátima, pelo carinho e por sempre puxar a minha orelha do jeitinho dela.

Sou eternamente grata aos meus pais, Janaína e José Carlos, e ao meu irmão, Miguel, por fazerem tudo por mim, mesmo que às vezes eu não mereça. Agradeço a Deus todos os dias por fazer parte desta família. Eu amo vocês.

Sou grata a todos que, de alguma forma, fizeram parte desta jornada. Muito obrigada!

"O homem deve saber que de nenhum outro lugar, mas apenas do encéfalo, vem a alegria, o prazer, o riso e a diversão, o pesar e o luto, o desalento e a lamentação. E por meio dele, de uma maneira especial, nós adquirimos sabedoria e conhecimento, enxergamos e ouvimos, sabemos o que é justo e injusto, o que é bom e o que é ruim, o que é doce e o que é insípido... E pelo mesmo órgão nos tornamos loucos e delirantes, e medos e terrores nos assombram... Todas essas coisas nós temos de suportar quando o encéfalo não está sadio... Nesse sentido, opino que é o encéfalo quem exerce o maior poder no homem."

– Hipócrates, Da Doença Sagrada (Século IV a.C.)

RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA) é a doença neurodegenerativa mais comum associada à idade. Desde sua descoberta, em 1906, a DA vem sendo alvo de inúmeros estudos sobre sua etiologia. No entanto, ainda não existe uma cura ou um diagnóstico capaz de detectar a presença da doença antes que ela se manifeste. Segundo a Organização Mundial da Saúde, um novo caso de Alzheimer ocorre a cada 7 segundos em todo o mundo. Em 2019, a DA e outras formas de demência passaram a fazer parte das 10 principais causas de morte no mundo, ocupando o 3º lugar nas Américas e na Europa. Diante deste contexto, este trabalho teve como intuito identificar e relacionar as mudanças bioquímicas e estruturais que ocorrem no encéfalo de um paciente com Alzheimer, a fim de compreender o desenvolvimento da doença e seus impactos no corpo humano. Para isto, foi utilizado como metodologia revisões bibliográficas em bases de dados como, Scielo, Google Scholar e BVS, utilizando os seguintes descritores: Alzheimer, beta amiloide, emaranhados neurofibrilares e memória.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; cérebro, perda neuronal; mudanças neuropatológicas; mudanças bioquímicas e estágios da doença.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Desenhos de preparações histológicas do material de Auguste Deter coradas pela técnica de Bielschowsky

Figura 2 - Neurônios pigmentados com a Coloração de Nissl

Figura 3 - Neurônios pigmentados com a Coloração de Golgi

Figura 4 - Neurônios em contato

Figura 5 - Regiões especializadas dos neurônios

Figura 6 - Terminais Sinápticos e Sinapses

Figura 7 - Citoesqueleto das Células Neurônias

Figura 8 - Placas e emaranhados em um encéfalo com Doença de Alzheimer.

Figura 9 - Sequência de 42 aminoácidos do peptídeo β -amilóide ($A\beta_{42}$) que compõem as placas senis

Figura 10 - Órgãos do Sistema Nervoso Central (SNC)

Figura 11 - Regiões do encéfalo

Figura 12: Regiões do Diencefalo e do Tronco Encefálico

Figura 13 - Hemisférios Cerebrais

Figura 14 - Lobos do cérebro humano

Figura 15 - Mapa Frenológico

Figura 16 - Amígdalas, Córtex Entorrinal e Hipocampo

Figura 17 - Giro para-hipocampal

Figura 18: Giros Temporal Superior, Temporal Medial e Temporal Inferior

Figura 19: Giro do Cíngulo ou Giro Cingulado

Figura 20 - Giro Supramarginal

Figura 21 - Precuneus

Figura 22 - Córtex Temporoparietal

Figura 23 - Alterações patológicas evidentes no encéfalo de indivíduos com Doença de Alzheimer.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
1.1 JUSTIFICATIVA	12
2. OBJETIVOS	14
2.1. OBJETIVO GERAL	14
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
3. METODOLOGIA	14
4. REVISÃO DE LITERATURA	16
4.1. Um Olhar Microscópico do Sistema Nervoso	16
4.1.1 - ORIGEM DAS OBSERVAÇÕES MICROSCÓPICAS DO SISTEMA NERVOSO	16
4.1.2 - ESTRUTURAS E PROCESSOS MICROSCÓPICOS PRESENTES EM UM SISTEMA NERVOSO SAUDÁVEL	19
4.1.2.1 - NEURÔNIO	19
4.1.2.2 - SINAPSES	23
4.1.2.3 - NEUROTRANSMISSORES E NEUROMODULADORES	24
4.1.2.4 - CÉLULAS GLIAIS	25
4.1.2.5 - PLASTICIDADE NEURONAL	26
4.1.2.6 - O ENCÉFALO EM ENVELHECIMENTO	27
4.2. Um Olhar Microscópico da Doença de Alzheimer	28
4.2.1 - ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS ENVOLVIDAS NA NEUROLOGIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER E NO SEU PROCESSO NEURODEGENERATIVO	28
4.2.1.1 - ÍONS METÁLICOS	28
4.2.1.2 - RADICAIS LIVRES: Espécies Reativas de Oxigênio (ROS) e Espécies Reativas de Nitrogênio (RNS)	30
4.2.1.3 - PROTEÍNAS "MISFOLDED"	32
4.2.1.4 - PLACAS β -AMILÓIDE	33
4.2.1.5 - EMARANHADOS NEUROFIBRILARES	36
4.2.1.6 - ENTRAVES NA DISTRIBUIÇÃO DE NUTRIENTES E MEDIADORES QUÍMICOS	37
4.2.1.7 - NEUROINFLAMAÇÃO	38
4.2.1.8 - NEURODEGENERAÇÃO	40
4.3. Um Olhar Macroscópico da Doença de Alzheimer	43
4.3.1 - ESTRUTURA MACROSCÓPICA DO SISTEMA NERVOSO	43
4.3.1.1 - ESTRUTURA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC)	43
4.3.2 - MAPEAMENTO DAS FUNÇÕES CEREBRAIS AO LONGO DOS SÉCULOS	48
4.3.3 - REGIÕES ENCEFÁLICAS AFETADAS PELA DOENÇA DE ALZHEIMER	51
4.3.4 - SINTOMAS COM O AVANÇAR DA DOENÇA	56
5 - CONSIDERAÇÕES FINAIS	58
6 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59

1. INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer, também conhecida como DA ou Mal de Alzheimer, é uma patologia neurodegenerativa associada ao envelhecimento, sendo frequentemente rotulada como “a doença dos idosos”. Ela se manifesta lentamente e caracteriza-se pela perda progressiva e irreversível das células neuronais, provocando demência e o comprometimento das habilidades cognitivas, isto é, um conjunto de funções necessárias para que o paciente viva de forma independente e autônoma, como a memória, a orientação, a atenção e a linguagem. Essas alterações cognitivas normalmente são acompanhadas por sintomas neuropsiquiátricos, como mudanças comportamentais ou na personalidade e perturbações emocionais que interferem consideravelmente nas atividades do idoso. Desta forma, de acordo com o enfraquecimento das habilidades cognitivas e a perda da autonomia do idoso, esta doença pode ser dividida em 3 fases: a fase leve, moderada e a grave, sendo a última o estado em que o paciente se encontra acamado e próximo da morte (SERENIKI; VITAL, 2008; LUCAS; FREITAS; MONTEIRO, 2013; ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALZHEIMER, 2019).

O nome oficial da DA refere-se ao psiquiatra e patologista alemão que descreveu a neuropatologia da doença pela primeira vez, em 1906: Aloysius Alzheimer ou Alois Alzheimer (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALZHEIMER, 2019; ENGELHARDT; GOMES, 2015). A história desta enfermidade se iniciou em 25 de novembro de 1901, quando Alzheimer admitiu como paciente Auguste Deter, uma mulher saudável que, aos 51 anos, apresentou comportamentos estranhos repentinamente. Por volta do dia 18 de março de 1901, Auguste afirmou sem fundamento que seu marido estava a traindo com sua vizinha, o que a fez desenvolver um ciúme exagerado em relação a ele. Com o tempo, a paciente começou a ter dificuldades para se lembrar de suas atividades diárias e como deveria realizá-las. Ela passou a se atrapalhar no preparo das refeições, deixou de se preocupar com seu dinheiro, não conseguia encontrar objetos que havia guardado, perturbava a vizinhança tocando seus sinos e batendo em suas portas, afirmava que as pessoas poderiam fazer algo contra ela e que todas as conversas ao seu redor eram a seu respeito. Mais tarde, desenvolveu ansiedade nervosa e consequente tremedeira, em que muitas vezes temeu a morte. No entanto, durante os 5 anos em que conviveu com a doença, apesar de ter piorado progressivamente, ela não desenvolveu distúrbios de linguagem e nem de paralisia (GOEDERT; GHETTI, 2007; MAURER, 2006; LEIBING, 1998). Em 8 de abril de 1906, Auguste Deter, aos 55 anos, faleceu devido a doença. Ao saber sobre sua morte, o Dr. Alzheimer solicitou os registros médicos da paciente

e seu cérebro para se aprofundar no caso. Durante 6 meses, com o auxílio da técnica de coloração desenvolvida por Max Bielschowsky, Alzheimer examinou o cérebro de Auguste e identificou em seu córtex cerebral uma grande quantidade de placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares, sendo estes conhecidos até hoje como os principais indicadores patológicos da doença (ENGELHARDT; GOMES, 2015; GOEDERT; GHETTI, 2007; ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALZHEIMER, 2019). Em 3 de novembro de 1906, Alzheimer apresentou suas descobertas na 37ª (trigésima sétima) reunião da Sociedade de Psiquiatras do Sudoeste da Alemanha na cidade de Tubinga (*Tübingen*, em alemão). Em 1907, a palestra em Tubinga do ano anterior foi transcrita e publicada em um breve artigo na Revista Geral de Psiquiatria e Medicina Forense (*Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-Gerichtliche Medizin*, em alemão) com o título “*A Characteristic Serious Disease of the Cerebral Cortex*”, onde foram descritos os sintomas apresentados por Auguste Deter (GOEDERT; GHETTI, 2007):

A paciente apresentava sintomas clínicos precoces que divergiam dos comuns e não podiam ser classificados em nenhum padrão clínico conhecido. Os achados anatômicos também eram diferentes daqueles dos processos habituais da doença. A doença começou com um forte sentimento de ciúme do marido. Muito em breve, ela mostrou deficiências de memória cada vez maiores. (...) Ela estava desorientada quanto à hora e ao lugar. Em meio ano, Auguste desenvolveu sintomas típicos da demência pré-senil. Seu estado neurológico era normal. Não havia distúrbios motores em sua marcha¹ ou uso das mãos. Suas pupilas reagiram normalmente. (...) Depois de quatro anos e meio de doença, a paciente morreu. No final, ela ficou completamente apática e foi confinada ao leito em posição fetal (com as pernas dobradas), incontinente e, apesar de todos os cuidados e atenção dispensados a ela, sofria de decúbito². A autópsia mostrou um cérebro atrofiado uniformemente afetado sem focos macroscópicos. Os vasos cerebrais maiores mostraram alterações arterioscleróticas (ALZHEIMER, 1907 apud MAURER, 2006).

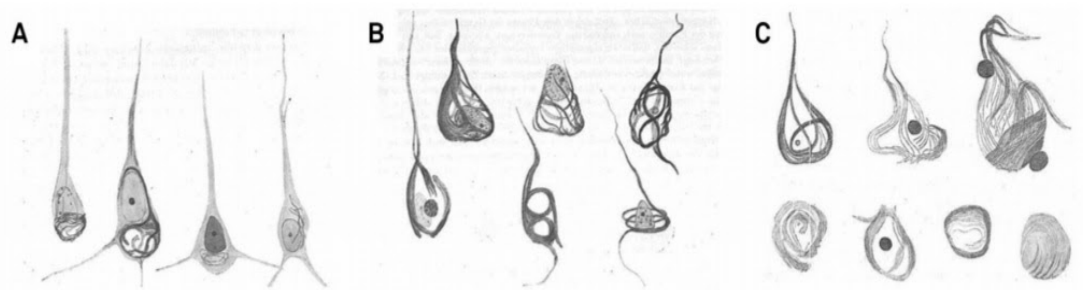
Em 1911, Alzheimer publicou um artigo intitulado “Sobre Doenças Peculiares na Idade Avançada” (*Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters*, em alemão), onde forneceu uma descrição clínico-patológica da doença e exibiu pela primeira vez seus desenhos de preparações histológicas dos emaranhados neurofibrilares observados no cérebro de Auguste Deter através da técnica de Bielschowsky, classificando-os em diferentes

¹ Alteração de Marcha - Anormalidade no modo como as pessoas caminham, como perda de velocidade, suavidade, simetria e equilíbrio.

² Decúbito - Quando o paciente é levado a se deitar devido a doença.

estágios: (A) Inicial, (B) Avançado e (C) Terminal (Figura 1) (ENGELHARDT; GOMES, 2015).

Figura 1 - Desenhos de preparações histológicas do material de Auguste Deter coradas pela técnica de Bielschowsky.



Fonte: ALZHEIMER, 1911 apud ENGELHARDT; GOMES, 2015.

Deste modo, ao descobrir marcadores que diferenciavam a DA da Demência Senil, o Dr. Alzheimer revolucionou a medicina, visto que suas descobertas incentivaram muitos médicos, psiquiatras e patologistas na busca pelo estudo aprofundado de doenças mentais (ENGELHARDT; GOMES, 2015). No artigo transcrito da palestra em Tubinga de 1907, ele deixa claro suas intenções:

"Não podemos nos contentar em incluir adoecimentos confusos em categorias clínicas a qualquer custo. Existem, sem dúvida, muito mais doenças mentais do que os nossos livros nos ensinam. Em muitos desses casos, um exame histológico adicional deve ser feito para determinar as características de cada caso. Devemos atingir o estágio em que os vastos e conhecidos grupos de doenças devem ser subdivididos em muitos grupos menores, cada um com suas próprias características clínicas e anatômicas (ALZHEIMER, 1907 apud MAURER, 2006)."

Entretanto, mesmo após um século da descoberta de uma nova doença que se tornou alvo de inúmeros estudos sobre sua etiologia, ainda hoje não existe uma cura ou até mesmo um diagnóstico seguro que seja capaz de detectar a presença da DA antes que os primeiros sintomas se manifestem (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALZHEIMER, 2019; LUCAS; FREITAS; MONTEIRO, 2013). Sendo assim, o diagnóstico da Doença de Alzheimer deve ser feito por meio da aplicação de critérios clínicos padronizados que consiste em uma conversa com o paciente sobre seu histórico médico, um exame físico, uma avaliação cognitiva e na exclusão de outras possíveis causas para a demência. A conversa com o paciente deve ser feita com cuidado por um médico especializado, onde ele fará perguntas

sobre seu histórico clínico com a ajuda de um informante apropriado que o conheça, podendo ser um familiar ou seu cuidador (APOLINÁRIO et al., 2011; APRAHAMIAN; MARTINELLI; YASSUDA, 2009). Neste exame serão abordados fatores preexistentes que podem ocasionar perda cognitiva e até mesmo a síndrome demencial do Alzheimer, como a presença de doenças, traumas, cirurgias, uso de medicamentos, álcool ou outras substâncias e exposição a ambientes tóxicos (APRAHAMIAN; MARTINELLI; YASSUDA, 2009). No exame físico o médico procura identificar déficits neurológicos focais, isto é, a perda de movimento, sensação ou função em algum local específico do corpo, como, por exemplo: paresias³; parestesias⁴; sinais de hidrocefalia; lentificação e tremores; alterações na mobilidade; sinais de parkinsonismo⁵ e/ou hipotireoidismo; depressão grave, que ocorre em até 12% dos pacientes com demência; deficiência de vitamina B12, comum entre os idosos; alteração de marcha e incontinência urinária, entre outras alterações importantes para o diagnóstico da Doença Alzheimer (APRAHAMIAN; MARTINELLI; YASSUDA, 2009). Na avaliação cognitiva será identificado declínios que interferem de modo significativo nas atividades diárias do paciente, afetando sua autonomia. Esses declínios podem ser: comprometimento da memória; afasia⁶; apraxia⁷; agnosia⁸ e perturbação do funcionamento executivo⁹ (APOLINÁRIO et al., 2011; ABREU; FORLENZA; BARROS, 2005). Por fim, as possíveis causas para demência que devem ser avaliadas e excluídas são: doença cerebrovascular, infartos múltiplos ou extensos, lesões na substância branca do cérebro, demência com corpos de Lewy, demência frontotemporal, demência semântica, entre outras doenças coexistentes, neurológicas ou não, ou uso de medicamentos que podem interferir na cognição (FROTA et al., 2011). A exclusão de outras possibilidades diagnósticas deve ser feita através de exames clínicos, laboratoriais e de neuroimagem cerebral, como tomografia ou, preferencialmente, ressonância magnética do crânio (FROTA et al., 2011; APRAHAMIAN; MARTINELLI; YASSUDA, 2009). A certeza do diagnóstico para Doença de Alzheimer só é obtida por meio de exame microscópico do tecido cerebral do idoso após sua morte, visto que, em vida, o exame não deve ser indicado por apresentar riscos para o

³ Paresias - Restrição e/ou diminuição do movimento.

⁴ Parestesias - Sensação de dormência ou formigamento em alguma parte do corpo, como braços, pernas, mãos e boca.

⁵ Parkinsonismo - Sintomas da doença de Parkinson, como movimentos lentos e tremores.

⁶ Afasia - Distúrbio de linguagem que afeta a capacidade de comunicação.

⁷ Apraxia - O funcionamento motor permanece intacto, mas a capacidade de realizar movimentos motores está prejudicada.

⁸ Agnosia - O funcionamento sensorial permanece intacto, mas o indivíduo torna-se incapaz de reconhecer ou identificar objetos e/ou pessoas.

⁹ Perturbação do Funcionamento Executivo - Quando o indivíduo se distrai facilmente e torna-se incapaz de planejar, organizar e dar continuidade a alguma atividade.

paciente (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALZHEIMER, 2019). Após todas as avaliações, o paciente será diagnosticado de modo que a DA poderá ser considerada como Provável, Possível ou Definitiva (APOLINÁRIO et al., 2011).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a Doença de Alzheimer surge independentemente da raça, nível socioeconômico, etnia e região geográfica do indivíduo. Ela afeta cerca de 5% da população com idades entre 65 e 74 anos, tendo uma probabilidade de 20% de desenvolvimento em indivíduos com mais de 80 anos (OMS, 2004 apud LUCAS; FREITAS; MONTEIRO, 2013; ABREU; FORLENZA; BARROS, 2005). No entanto, apesar da DA acometer apenas os idosos, ela é considerada uma doença social, uma vez que toda a família é afetada pelos seus efeitos no paciente. Desta forma, um diagnóstico precoce no estágio inicial torna-se essencial para os pacientes e seus familiares, visto que, quando diagnosticados, é possível fazer os planejamentos necessários para manter o idoso seguro e iniciar a busca por tratamentos que possam retardar o avanço da doença e permitir o controle de seus sintomas (LUCAS; FREITAS; MONTEIRO, 2013; ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALZHEIMER, 2019). Cabe destacar que nenhum tratamento consegue eliminar os efeitos da doença, mas eles procuram promover o alívio das perdas cognitivas e das alterações comportamentais, estimulando e/ou estabilizando as capacidades mentais de modo que garanta uma melhora na qualidade de vida para eles, seus familiares e cuidadores. A inexistência da cura ainda é uma realidade, pois a progressão da DA e a rapidez com que ocorrem suas alterações bioquímicas e neuropatológicas variam de pessoa para pessoa, dificultando seu estudo e tornando-a, assim, uma doença irreversível (LUCAS; FREITAS; MONTEIRO, 2013). Portanto, este trabalho de pesquisa teve como intuito identificar e relacionar as alterações que ocorrem no tecido nervoso em pessoas com Doença de Alzheimer e os efeitos no corpo humano relacionados, de modo que seu desenvolvimento fosse compreendido.

1.1 JUSTIFICATIVA

O envelhecimento demográfico é um processo mundial consequente da melhoria nos cuidados com a saúde no decorrer dos séculos. Isso se deve, pois a expectativa de vida da população mundial aumenta à medida que a qualidade de vida melhora. Entretanto, o envelhecimento populacional também aumenta a prevalência de doenças associadas à idade, como as coronariopatias¹⁰, as neoplasias¹¹, a osteoporose¹² e as demências (APRAHAMIAN; MARTINELLI; YASSUDA, 2009). Segundo o Alzheimer's Disease International (ADI, 2021), a cada 3 segundos uma pessoa desenvolve demência no mundo. No ano de 2020 existiam mais de 50 milhões de pessoas em todo o mundo vivendo com a doença. A previsão é que este número dobre a cada 20 anos, atingindo 82 milhões em 2030 e 152 milhões em 2050. Sendo a Doença de Alzheimer responsável por grande parte dos casos de demência em idosos, estima-se que existam cerca de 35,6 milhões de pessoas com DA no mundo. De acordo com a Associação Brasileira de Alzheimer (ABRAZ, 2019), no Brasil existem aproximadamente 1,2 milhões de casos, mas grande parte ainda não foi diagnosticada. Segundo a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS, 2020) e a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2020), em 2019 o Alzheimer e outras demências passaram a fazer parte das 10 principais causas de morte no mundo, ocupando o terceiro lugar nas Américas e na Europa e ultrapassando o número de óbitos do câncer de mama e câncer de próstata juntos (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2021).

Diante deste contexto, em conjunto de minhas motivações pessoais que à princípio fizeram com que eu me interessasse pelo tema, como o fato de minha bisavó materna conviver com o Alzheimer desde quando eu era bem pequena, através deste trabalho quero compreender o Mal que minha avó convive. Mesmo minha avó estando viva, eu nunca a conheci de fato. Tudo o que conheço a seu respeito são as histórias da famosa Dona Tereza que me foram contadas pela minha mãe. Sempre que vou visitá-la, mesmo não lembrando quem eu sou, ela me trata como uma amiga de longa data, me convida para sentar ao seu lado no sofá e pede mil desculpas por não ter preparado um cafezinho e um bolo. Somos uma família bem grande, cheia de primos e tios de 1º, 2º e 3º graus, mas apesar dela não conseguir lembrar nossos nomes, ou quem é filho de quem, ela sempre diz: “Não lembro seu nome, mas você é meu.”. Portanto, este trabalho é para ela, minha família, e todas as pessoas que assim

¹⁰ Coronariopatias - Danos ou doenças que ocorrem nos principais vasos sanguíneos do coração.

¹¹ Neoplasias - Crescimento anormal de uma massa de tecido que pode surgir em diferentes partes do corpo com características específicas.

¹² Osteoporose - Condição em que os ossos se tornam frágeis, porosos e quebradiços.

como eu, querem compreender como o Mal de Alzheimer se desenvolve no cérebro do indivíduo em cada estágio da doença e quais são seus efeitos no corpo humano e na vida de diversas Donas Terezas que existem pelo mundo. A discussão sobre esta temática tem sua importância quando, ao saber sobre os dados citados acima, percebemos que o Alzheimer se tornou uma questão de saúde pública. Ele não afeta apenas o conjunto de funções necessárias para se viver de forma independente, mas toda a historicidade e a identidade do paciente, fazendo com que percamos nossos entes queridos para a doença, antes mesmo da morte.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Este projeto tem como objetivo geral identificar e relacionar as mudanças neuropatológicas e bioquímicas provocadas pela perda progressiva e irreversível das células neuronais em cada estágio da Doença de Alzheimer, descrevendo também, os impactos para o corpo humano quando determinada área do cérebro é comprometida.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.2.1. Resumir o Sistema Nervoso de maneira a compreender as alterações ocorridas na DA;

2.2.2. Identificar as alterações estruturais em determinada área do cérebro e os processos bioquímicos relacionados;

2.2.3. Descrever a maneira como o cérebro reage à perda neuronal;

2.2.4. Determinar as regiões do cérebro afetadas pelo processo neurodegenerativo;

2.2.5. Descrever os efeitos no corpo humano quando determinada área do cérebro é afetada.

3. METODOLOGIA

O foco deste trabalho foi compreender o desenvolvimento da Doença de Alzheimer, de modo que as mudanças estruturais, bioquímicas e os efeitos para o corpo humano sejam relacionados com a perda progressiva das células neuronais em determinadas áreas do cérebro. Para isto, foi utilizado como estratégia de pesquisa revisões bibliográficas com abordagem qualitativa através da leitura de artigos científicos em bases de dados como Scielo, Google Scholar e BVS. Visando elucidar o objetivo geral do projeto, serão utilizados os seguintes descritores: Alzheimer; Beta Amiloide; Perda Neuronal e Memória.

4. REVISÃO DE LITERATURA

4.1. Um Olhar Microscópico do Sistema Nervoso

4.1.1 - ORIGEM DAS OBSERVAÇÕES MICROSCÓPICAS DO SISTEMA NERVOSO

A inovação da microscopia ao final do século XVII possibilitou que diversas linhas de pensamento surgissem a respeito da estrutura do Sistema Nervoso. No entanto, para que o tecido neuronal fosse observado, foi preciso elaborar outros métodos que tornassem viável esta observação. O primeiro obstáculo foi a consistência do material e a realização de cortes finos com um instrumento adequado. Por possuir um aspecto gelatinoso sem estabilidade o suficiente para passar por secções¹³, a visualização do tecido nervoso teve que esperar pelo desenvolvimento de métodos que pudessem endurecê-lo e cortá-lo sem que sua estrutura fosse alterada. Desta forma, no início do século XIX, cientistas descobriram como contornar estas dificuldades através de técnicas que possibilitaram enrijecer ou "fixar" os tecidos ao imergi-los em uma solução de formaldeído¹⁴. Além disso, com a consistência do material solucionada, foi desenvolvido um equipamento chamado Micrótopo para que os cortes finos fossem enfim obtidos (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017).

Contudo, ainda havia um último obstáculo. Foi observado no microscópio que as lâminas preparadas a partir do tecido nervoso possuíam em toda sua extensão uma coloração creme, de modo que a identificação morfológica das células neuronais tornou-se indecifrável para os estudiosos da época. Portanto, o último avanço para observar e identificar microscopicamente cada célula do Sistema Nervoso foi introduzir colorações para pigmentar as principais estruturas do tecido (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017).

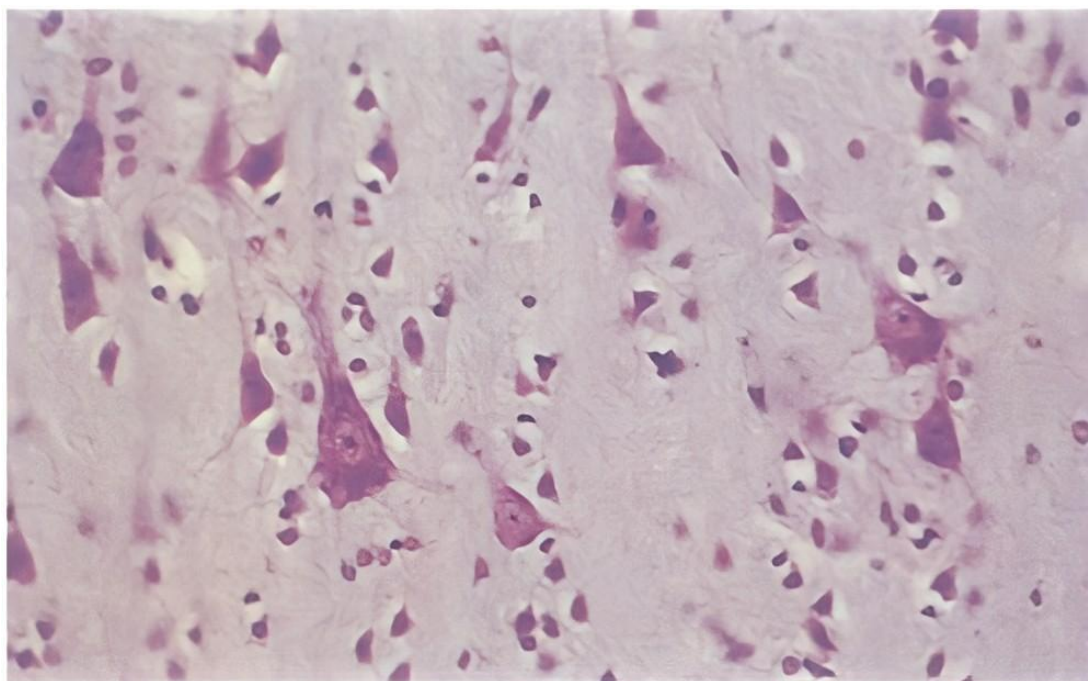
Deste modo, ao final do século XIX, um neurologista alemão chamado Franz Nissl criou uma técnica de pigmentação, até hoje utilizada, nomeada como Coloração de Nissl. Através de um tipo de corante básico, essa técnica permite corar os núcleos das células, evidenciar a citoarquitetura de células presentes em diferentes locais do Sistema Nervoso e diferenciá-las da Glia (Figura 2). Entretanto, ainda que seja possível identificar as células neuronais com a Coloração de Nissl, o tecido nervoso possui uma estrutura celular complexa que vai além do núcleo e citoplasma. Diante disso, foi a vez do neurocientista italiano chamado Camillo Golgi desenvolver um novo método de coloração. Em 1873, ao introduzir

¹³ Secções - Divisões, separações, repartições ou cortes de estruturas anatômicas.

¹⁴ Formaldeído - Aldeído mais simples, de fórmula molecular H_2CO e nome oficial metanal. É um produto químico de uso atual que possui função fungicida, virucida, bactericida e esporicida.

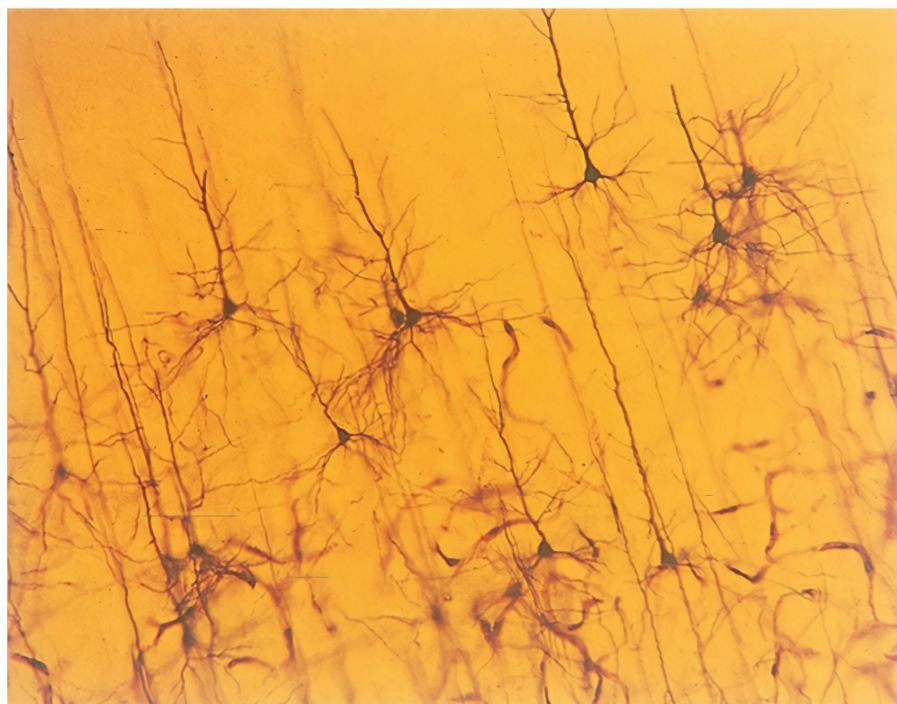
uma amostra de tecido neuronal em uma solução de cromato de prata, Golgi observou extensões do núcleo celular, conseguindo distinguir duas novas estruturas. Corados com uma pigmentação negra, a Coloração de Golgi identificou o corpo celular — onde está localizado o núcleo também observado por Nissl —, estruturas ramificadas semelhantes a tubos finos que se estendem de um lado do corpo, chamados dendritos, e um longo tubo fino que se estende na direção contrária, chamado axônio (Figura 3). Estes obstáculos encontrados na visualização do tecido nervoso e os avanços tecnológicos desenvolvidos pelos cientistas para solucioná-los criou um novo campo científico chamado Histotecnologia, ramo responsável pelo estudo dos tecidos através da microscopia (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017; KANDEL et al., 2013).

Figura 2 - Neurônios pigmentados com a Coloração de Nissl.



Fonte: HAMMERSEN, 1980, fig. 493. apud BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017.

Figura 3 - Neurônios pigmentados com a Coloração de Golgi.

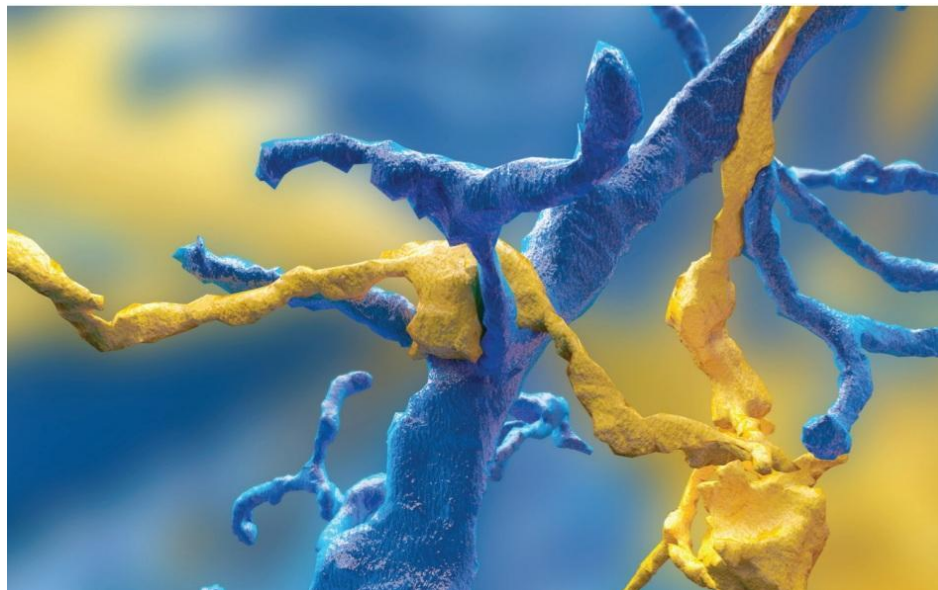


Fonte: HUBEL, 1988, p. 126. apud BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017.

Ao longo de seus estudos histológicos do tecido nervoso, Golgi acreditou que as células neuronais estavam interligadas através dos dendritos e axônios, formando uma rede similar aos sistemas encontrados em outros tecidos. Por outro lado, outro neurocientista, chamado Santiago Ramón y Cajal estudou diversas regiões do encéfalo com o auxílio da Coloração de Golgi por 25 anos consecutivos. Esses estudos colaboraram para que Cajal defendesse, diferente de Golgi, a ideia de que as células neuronais não possuem continuidade, mas sim, comunicam-se por contato (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017; KANDEL et al., 2013).

A resposta para as questões de Golgi e Cajal sobre como as células funcionam no Sistema Nervoso originou dos estudos de um embriologista norte-americano, chamado Ross Harrison, que descobriu que mesmo se uma célula estiver isolada, os dendritos e o axônio irão crescer a partir de seu corpo celular. No entanto, a certeza de que as estruturas das células nervosas não possuem continuidade só foi possível por volta da década de 1950, com o desenvolvimento da microscopia eletrônica (Figura 4) (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017; KANDEL et al., 2013).

Figura 4 - Neurônios em contato. Imagem de neuritos reconstruídos a partir de uma série de imagens obtidas em microscopia eletrônica. O axônio, corado em amarelo, está em contato com um dendrito, corado em azul.



Fonte: BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017.

Portanto, a teoria de Cajal sobre o tecido nervoso ser formado por uma rede de células individuais estava correta. Estas células, conhecidas como células neuronais, células nervosas e, principalmente, neurônios, são a unidade funcional básica do Sistema Nervoso, o que as torna o ponto de partida para o estudo aprofundado do sistema citado (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017; KANDEL et al., 2013).

4.1.2 - ESTRUTURAS E PROCESSOS MICROSCÓPICOS PRESENTES EM UM SISTEMA NERVOSO SAUDÁVEL

Existem duas classes principais de células que compõem o Sistema Nervoso: os neurônios, e as células gliais, ou glia. Ambas possuem papéis fundamentais para um funcionamento saudável do tecido nervoso (KANDEL et al., 2013).

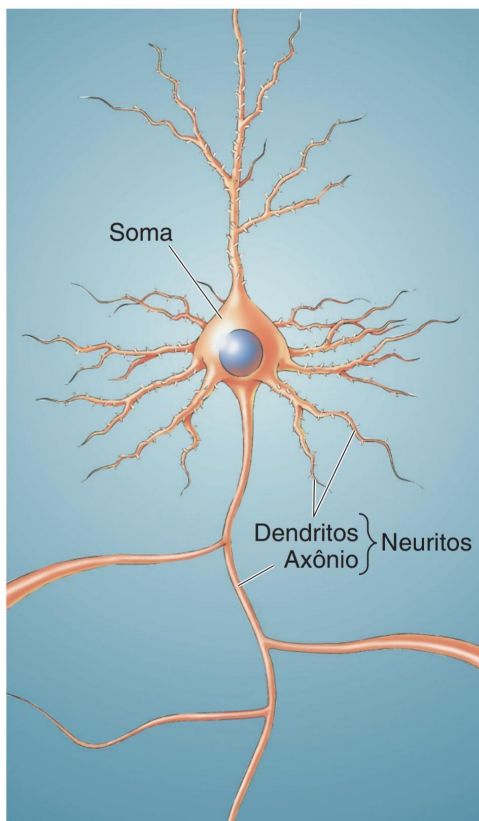
4.1.2.1 - NEURÔNIO

Como foi dito anteriormente, os neurônios são a unidade funcional básica do Sistema Nervoso, ou seja, estas células garantem a funcionalidade de todo o sistema. Devido a sua habilidade de receber, processar e transmitir informações, os neurônios são capazes de sentir mudanças no ambiente e de desencadear respostas corporais de acordo com estas sensações, garantindo assim, uma rede de conexões entre todo o corpo. As células nervosas podem ser classificadas de acordo com suas respectivas funcionalidades, são elas: neurônios sensoriais,

neurônios motores e interneurônios. Os neurônios sensoriais, também conhecidos como aferentes, são aqueles responsáveis por conduzir informações da periferia, ou seja, dos sensores periféricos do organismo, até o Sistema Nervoso Central (SNC). Os neurônios motores, também conhecidos como eferentes, são responsáveis por conduzir comandos do Encéfalo ou da Medula Espinhal até os músculos e glândulas do sistema periférico, promovendo uma reação ou uma resposta a algum estímulo. Já os interneurônios, os mais numerosos entre os neurônios, se conectam entre si, transmitindo informações para células nervosas que podem estar próximas ou em outra região encefálica. Estas funcionalidades fundamentam-se na organização celular extremamente especializada que um neurônio possui, sendo esta célula somente compreendida após as descrições detalhadas e precisas dos neurocientistas Golgi e Cajal sobre sua citoarquitetura (REECE, 2015; BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017; KANDEL et al., 2013).

Através de seus estudos, foi possível identificar que os neurônios possuem quatro regiões especializadas que realizam papéis distintos no processo de sinalização entre as células, são elas: o soma, os dendritos, o axônio e os terminais pré-sinápticos (Figura 5) (KANDEL et al., 2013).

Figura 5 - Regiões especializadas dos neurônios.



Fonte: BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017.

O corpo celular, também conhecido como soma ou pericário, é uma região dilatada do neurônio que contém o núcleo celular e o citoplasma, onde estão presentes os genes da célula e toda a maquinaria celular, respectivamente. Em células nervosas, o corpo celular origina duas estruturas, sendo juntas chamadas de neuritos (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017; KANDEL et al., 2013).

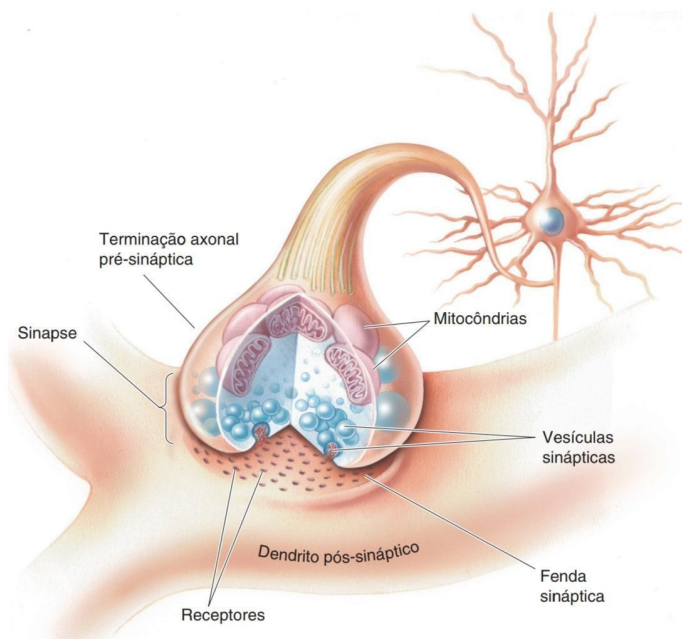
Os neuritos conhecidos como dendritos estendem-se do corpo celular como tubos estreitos e terminam em pontas finas, com um comprimento máximo de até 2 milímetros (mm) e um diâmetro de 50 micrômetros (μm) ou mais. Os dendritos de um único neurônio recebem o nome de árvore dendrítica ou arborização dendrítica, pois sua estrutura ramificada se assemelha aos ramos de uma árvore. Juntos, os dendritos recebem as sinalizações que chegam de outras células neuronais, atuando como “antenas” por captarem informações (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017; KANDEL et al., 2013).

Os neuritos conhecidos como axônios estendem-se do corpo celular no lado contrário aos dendritos. Cada neurônio possui apenas um axônio, que se estende de modo tubular, podendo variar nos seres humanos em um comprimento de 1 mm até 1 metro (m) e um diâmetro de 1 até 25 μm . Os axônios, por não possuírem ribossomos, não sintetizam proteínas. Desta forma, a síntese proteica de todo o neurônio é realizada no corpo celular, de modo que as proteínas presentes no axônio garantem a ele a funcionalidade de conduzir substâncias e informações até longas distâncias. Ou seja, o axônio de uma célula nervosa age como um “fio condutor” de sinais, sendo esta condução ao longo do axônio chamada de transporte axoplasmático (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017; KANDEL et al., 2013).

Todos os axônios possuem três regiões: a porção inicial, a porção intermediária e a porção final. A porção inicial, conhecida como cone de implantação, é o local onde o axônio se inicia. A porção intermediária é o axônio propriamente dito, sendo ele muitas vezes isolado por uma membrana gordurosa, chamada de Bainha de Mielina, que, além de protegê-lo, aumenta a velocidade do impulso nervoso. Ao longo da porção intermediária esta bainha é interrompida em intervalos regulares, e esses espaços, chamados de nodos de Ranvier, são os locais em que há entrada e saída de íons Na^+ e K^+ . Já a porção final, conhecida como terminação axonal, terminal sináptico ou terminais pré-sinápticos (Figura 6), é o local onde os axônios entram em contato com outras células que podem ser outro neurônio, uma glândula ou um músculo e transmitem informações para elas (REECE, 2015; BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017; KANDEL et al., 2013).

Esta junção que forma o ponto de contato entre as células é chamada de sinapse (Figura 6), sendo seu nome derivado das palavras gregas “amarrar junto” (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017).

Figura 6 - Terminais Sinápticos e Sinapses

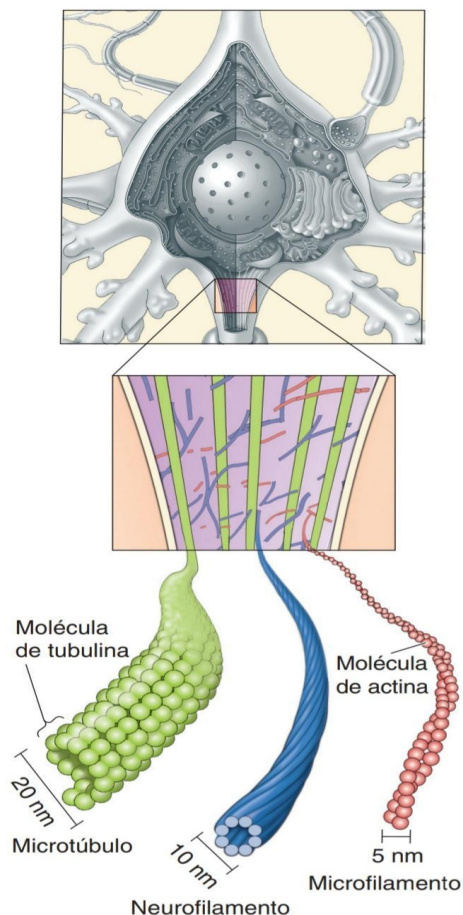


Fonte: BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017.

Todas essas regiões conferem a forma característica que os neurônios possuem e elas são sustentadas por uma estrutura chamada citoesqueleto. Seus “ossos” consistem em três estruturas conhecidas como microtúbulos, microfilamentos de actina e filamentos intermediários (Figura 7). Os microtúbulos possuem o formato de um tubo retilíneo que percorre por toda extensão dos neuritos. Eles são estruturados pela junção de pequenos fios formados pela união de proteínas chamadas tubulinas. Estas proteínas estão entrelaçadas, formando filamentos através de um processo chamado polimerização, sendo este filamento final chamado polímero. Os microfilamentos também percorrem toda a extensão dos neuritos, mas são estruturados por dois longos polímeros entrelaçados formados pela união de proteínas chamadas actina. Esta proteína está presente em todos os tipos celulares e possui um possível papel na mudança do formato celular. Os neurofilamentos, diferente dos microtúbulos e dos microfilamentos, possuem um comprimento mediano. Eles são construídos a partir de subunidades longas de proteínas, tendo como resultado uma estrutura muito resistente similar a uma corda. Cabe destacar que as estruturas do citoesqueleto são

bem dinâmicas, mudando de forma conforme a necessidade. Desta forma, os neurônios estão em constante movimento (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017).

Figura 7 - Citoesqueleto das Células Neurônais. Na imagem é possível ver as 3 estruturas que configuram os "ossos" do citoesqueleto dos neurônios, são eles: microtúbulos, neurofilamentos e microfilamentos.



Fonte: BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017.

4.1.2.2 - SINAPSES

As sinapses são o meio pelo qual os neurônios se comunicam com outras células. Sua descoberta foi feita através dos estudos de um cientista chamado Sanford Palay, que demonstrou que os terminais sinápticos localizados ao final dos axônios são regiões especializadas capazes de realizar a transferência de informações entre as células por um meio químico ou elétrico (Figura 6). Esta transferência através das sinapses foi nomeada como transmissão sináptica, e ela possui dois lados que são classificados de acordo com a direção do fluxo de informações, são eles: o pré-sináptico e o pós-sináptico. O lado pré-sináptico indica a célula que está transmitindo uma informação através de seu terminal sináptico, enquanto o lado pós-sináptico indica a célula receptora que está recebendo a

informação. A distância entre as células pré e pós sinápticas é um espaço muito estreito chamado fenda sináptica. É nela que ocorre a transmissão química de uma célula para outra (KANDEL et al., 2013; BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017).

Em uma sinapse elétrica, os impulsos elétricos precisam passar pelas junções gap¹⁵ para chegarem em outra célula. No entanto, para que a transmissão ocorra, os sinais elétricos devem ser convertidos em sinais químicos nos terminais pré-sinápticos e somente voltam a ser elétricos ao chegarem nas células pós-sinápticas. As sinapses elétricas estão relacionadas a respostas rápidas e invariáveis dos neurônios (REECE, 2015; BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017).

Em uma sinapse química a transmissão de informações ocorre em um neurônio pré-sináptico através da liberação de mediadores químicos chamados de neurotransmissores. Estes mediadores químicos são sintetizados nos terminais sinápticos e empacotados em diversas camadas de membrana denominadas de vesículas sinápticas. Quando o impulso nervoso chega no terminal sináptico a membrana plasmática é despolarizada, de modo que os canais iônicos que foram abertos permitem a entrada de Ca^{2+} , que por sua vez, faz com que as vesículas sinápticas se fundam com a membrana plasmática. Esta fusão libera os neurotransmissores na fenda sináptica e eles se difundem até a membrana da célula pós-sináptica para ligarem-se ao seu receptor específico e ativá-lo. A sinalização dos neurotransmissores chega ao fim quando suas moléculas são removidas, inativadas ou recapturadas da fenda sináptica através de mecanismos como, difusão simples¹⁶, hidrólise enzimática¹⁷ ou mesmo recaptação. A recaptação ocorre através de neurônios pré-sinápticos que os empacotam novamente nas vesículas sinápticas ou os enviam para as células gliais para serem utilizados no metabolismo e na reciclagem dos neurônios. Apesar de sua complexidade, as sinapses químicas representam grande parte das sinapses que ocorrem no Sistema Nervoso (REECE, 2015; BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017).

4.1.2.3 - NEUROTRANSMISSORES E NEUROMODULADORES

A transmissão sináptica, como foi citado acima, permite a comunicação de neurônios com outras células através de mediadores químicos chamados de neurotransmissores. Atualmente, já foram catalogados mais de 100 destes meios químicos, sendo cada um deles

¹⁵ Junções GAP - Partículas cilíndricas que fazem com que as células entrem em contato umas com as outras, para que funcionem de modo coordenado e harmônico.

¹⁶ Difusão Simples - Processo em que o soluto se move diretamente através da membrana plasmática, do meio mais concentrado para o menos concentrado, sem a ajuda de proteínas transportadoras.

¹⁷ Hidrólise Enzimática - Hidro = Água; Lise = Quebra. Reação química em que uma enzima quebra uma molécula em outras menores utilizando água.

capazes de estimular emoções e/ou sensações específicas, assim como melhorar a retenção da memória e do aprendizado. Os neurotransmissores, devido sua relevância para o funcionamento do SNC, foram classificados em quatro categorias químicas, são eles: aminoácidos, aminas, peptídeos e gases (REECE, 2015; BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017). Os neurotransmissores das classes aminoácidos e aminas são estruturas pequenas que possuem em sua composição pelo menos um átomo de nitrogênio. Estas substâncias ficam armazenadas nas vesículas sinápticas (Figura 6) até serem liberadas pela degradação da membrana axonal, sendo este o meio mais utilizado para a realização de uma sinapse química. Desta forma, as classes de aminoácidos e aminas são os principais neurotransmissores em circulação. Um exemplo de aminoácido é o glutamato (Glu), neurotransmissor mais encontrado no SNC de vertebrados e que possui papel significativo na formação da memória de longo prazo. Alguns exemplos de aminas são a acetilcolina (ACh), relacionada ao estímulo muscular e retenção da memória e do aprendizado, sendo vital para o funcionamento do Sistema Nervoso; a dopamina (DA) e a serotonina (5-HT), relacionadas ao sono, humor, atenção e também ao aprendizado (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017). A classe dos peptídeos refere-se a estruturas grandes armazenadas também nas vesículas sinápticas. Neurotransmissores do tipo peptídico, como a substância P e as endorfinas, possuem papel inibitório¹⁸ capaz de controlar ou aliviar a percepção de dor, além de atuarem na produção de euforia e na redução respiratória e da excreção urinária. Já a classe dos gases, diferente dos outros neurotransmissores, não são armazenados em vesículas sinápticas, mas sim, sintetizados conforme sua necessidade, como é o caso do óxido nítrico (NO) (REECE, 2015; BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017; KANDEL et al., 2013).

4.1.2.4 - CÉLULAS GLIAIS

As células gliais, também chamadas de Glia, possuem um papel importante para o desenvolvimento do Sistema Nervoso (REECE, 2015). Elas garantem suporte e nutrição para as células nervosas que se encontram à sua volta, contribuindo assim, para o funcionamento saudável de todo o sistema. Além disso, elas se encontram dispersas entre os corpos celulares, dendritos e axônios dos neurônios, sendo duas a dez vezes mais numerosas do que as células nervosas encontradas no SNC de vertebrados. As células gliais de vertebrados podem ser divididas em duas classes de acordo com sua funcionalidade, são elas: micróglia e macróglia (KANDEL et al., 2013). A classe das micróglias pertence às células do sistema

¹⁸ Papel Inibitório - Neurotransmissores que diminuem a probabilidade de o neurônio disparar um impulso nervoso.

imunológico que tornam-se fagocíticas e atuam na primeira linha de defesa do encéfalo no decorrer de uma infecção, trauma ou doenças neurodegenerativas, além de desempenharem importante papel na manutenção da neuroplasticidade e conectividade sináptica. Sua morfologia e capacidade de locomover-se pelo Sistema Nervoso permite que as microglias explorem o ambiente em busca de lesões teciduais. Desta forma, ao entrarem em contato com patógenos e/ou fragmentos celulares devido a morte ou degeneração das células, as microglias atuam na remoção destes agentes nocivos através da fagocitose (VIEGAS et al., 2011; BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017). A classe das macróglias representam cerca de 80% de todas as células presentes no encéfalo humano e podem ser subdivididas em três tipos, são eles: oligodendrócitos, células de Schwann e astrócitos. Os oligodendrócitos e as células de Schwann são pequenas células responsáveis pela formação da Bainha de Mielina que envolve e isola os axônios, sendo esta bainha, como foi dito anteriormente, capaz de acelerar a transmissão sináptica. No entanto, enquanto os oligodendrócitos estão presentes no SNC e uma única célula envolve até 30 segmentos axonais, as células de Schwann estão presentes no Sistema Nervoso Periférico (SNP) e uma única célula envolve apenas um axônio. Já os astrócitos, a terceira classe das células macrogliais, estão entre as células mais encontradas no encéfalo. Elas recebem este nome devido seu formato irregular, semelhante a estrelas, e desempenham importante papel na defesa e manutenção do Sistema Nervoso (KANDEL et al., 2013; MACHADO, A. P. R; CARVALHO, I. O.; SOBRINHO, H. M. R., 2020).

4.1.2.5 - PLASTICIDADE NEURONAL

A teoria da plasticidade neuronal ou neuroplasticidade foi descrita pela primeira vez no século XX pelo neurocientista Ramón y Cajal. Contudo, ela foi atualizada pelo psicólogo polônês Jerzy Konorski, em 1948, como segue (KANDEL et al., 2013):

A aplicação de um estímulo leva a mudanças de duas formas no sistema nervoso [...] A primeira propriedade, pela qual as células nervosas reagem ao impulso aferente [...] chamamos excitabilidade, e denominamos as alterações provenientes dessa propriedade de alterações relacionadas à excitabilidade. À segunda propriedade, pela qual certas transformações funcionais permanentes surgem em sistemas de neurônios particulares como resultado de estímulos apropriados ou sua combinação, chamamos plasticidade, e as alterações correspondentemente são alterações plásticas (KANDEL et al., 2013).

Desta forma, é possível compreender que a plasticidade neuronal corresponde à capacidade do Sistema Nervoso de modificar a estrutura das conexões sinápticas entre os neurônios do SNC, aumentar ou diminuir a quantidade de neurotransmissores liberados e alterar as funções dos neurônios de acordo com nossas experiências individuais ou estados de saúde ou doença. Esta capacidade neuronal está intimamente relacionada com a formação da memória e do aprendizado e podem ser obtidos através de alterações fisiológicas de curtos e longos prazos. A plasticidade de curto prazo corresponde ao aumento ou diminuição da atividade sináptica já existente no SNC e pode durar cerca de segundos ou horas. A plasticidade de longo prazo corresponde a mudanças anatômicas com o surgimento de novas conexões sinápticas e pode durar cerca de dias. Portanto, a neuroplasticidade confere ao indivíduo a formação de novos conhecimentos de acordo com as vivências que cada um passou (REECE, 2015; EKMAN, 2008; KANDEL et al., 2013).

4.1.2.6 - O ENCÉFALO EM ENVELHECIMENTO

Com o decorrer do envelhecimento, o indivíduo é afetado em diversas capacidades funcionais que uma pessoa jovem normalmente possui, entre elas está presente alterações na função cerebral. Na velhice, o encéfalo torna-se mais vulnerável, visto que ocorrem alterações bioquímicas em vários mecanismos funcionais, como a redução da neuroplasticidade, da transmissão sináptica, do sistema de neurotransmissores e da produção de antioxidantes, além de alterações histológicas que, juntas, interferem na fisiologia cerebral em nível macroscópico e microscópico. Estas alterações conferem ao cérebro um estado de vulnerabilidade, já que não há como o Sistema Nervoso se defender de processos degenerativos com todos os mecanismos anteriormente citados reduzidos (PINTO, 2010).

4.2. Um Olhar Microscópico da Doença de Alzheimer

4.2.1 - ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS ENVOLVIDAS NA NEUROLOGIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER E NO SEU PROCESSO NEURODEGENERATIVO

São vários os fatores envolvidos no desenvolvimento da DA. Entre eles podemos destacar o excesso de íons metálicos e radicais livres, o subsequente estresse oxidativo e nitrosativo, danos em genes codificadores de proteínas, deposição extracelular de placas amiloides, acúmulo de emaranhados neurofibrilares, neuroinflamação e a toxicidade sináptica. Desta forma, a DA caracteriza-se como uma doença multifatorial, visto que ela engloba fatores bioquímicos, genéticos e imunológicos como veremos ao longo deste capítulo (PINHEIRO, 2010; FALCO et al., 2016; DIAS, 2020).

4.2.1.1 - ÍONS METÁLICOS

O encéfalo possui biometais em sua circulação a fim de realizar processos biológicos vitais para seu funcionamento. Esses metais, quando em concentrações normais, possuem funções fisiológicas específicas e, assim, contribuem diretamente na homeostase¹⁹ cerebral. Os principais íons metálicos encontrados em circulação através da barreira hematoencefálica e/ou no citoplasma das células neurais são: ferro (Fe), cobre (Cu), zinco (Zn), manganês (Mn), cobalto (Co) e níquel (Ni), sendo o ferro, o cobre e o zinco, associados à evolução de doenças neurodegenerativas como o Mal de Alzheimer (LEAL et al., 2012; PINTO, 2010). O ferro (Fe), por exemplo, é um mineral importante para a homeostase celular. Ele atua no transporte de oxigênio, no metabolismo energético, na síntese de DNA e na síntese de hemoglobina, além de atuar como cofator para enzimas responsáveis pela cadeia respiratória mitocondrial e pela síntese de neurotransmissores como serotonina, dopamina e óxido nítrico (DELGADINHO, 2014). O cobre, por sua vez, possui importante papel no equilíbrio homeostático, visto que ele está presente em proteínas que estruturam os vasos sanguíneos e atua como cofator em diversas atividades enzimáticas como, por exemplo, as enzimas citocromo c oxidase, superóxido dismutase 1 (SOD1), tirosinase, ceruloplasmina e dopamina-β-monooxigenase ou hidroxilase, sendo elas essenciais para o metabolismo cerebral, a respiração celular, a defesa contra radicais livres e a síntese de melanina (DELGADINHO, 2014). O zinco, metal presente em todos os tecidos e fluidos do corpo humano, encontra-se em maiores níveis no cérebro. Este metal atua como cofator em mais de 300 processos enzimáticos, o que lhe confere participação ativa em diversos sistemas

¹⁹ Homeostase - Estado de equilíbrio interno, que se mantém relativamente constante independente das alterações que ocorrem no meio externo.

metabólicos de proteínas, ácidos nucleicos, hidratos de carbono, lipídios, embriogênese e apoptose. Ele garante um sistema imune saudável, crescimento e desenvolvimento ósseo normal na gestação, na infância e na adolescência, divisão celular através da deoxi timidina cinase, crescimento e manutenção do tecido conjuntivo, regeneração de feridas, produção de prostaglandinas que agem no controle de processos inflamatórios e no fluxo e coagulação sanguínea, além de integrar a estrutura da proteína MT que atua como antioxidante e melhorar funções cognitivas ao operar com o neurotransmissor glutamato (DELGADINHO, 2014).

Ao passo que o ferro, o cobre e o zinco em concentrações normais desempenham funções fisiológicas vitais para o organismo, o Zn também impede a agregação da β -amilóide (A β), proteína responsável pela formação de um dos principais marcadores histológicos da Doença de Alzheimer: as placas senis, neuríticas ou amilóides. Este metal constitui uma enzima degradante que são proteases da família metalopeptidases, e esta, por sua vez, possui capacidade para degradar insulina²⁰ e neprilissina²¹, assim como a proteína A β (LEAL et al., 2012).

Esses metais são regulados por processos biológicos redox²², como cisteína, ácido ascórbico, glutathione, metionina e homocisteína, que garantem o equilíbrio das concentrações metálicas no metabolismo através da síntese de agentes antioxidantes. Esses sistemas redox capturam os íons metálicos em concentrações anormais, protegendo o organismo do estresse oxidativo²³. Neste sentido, as concentrações de agentes redox devem manter-se em equilíbrio para impedir que as concentrações de íons metálicos superem as concentrações de antioxidantes, ocasionando assim, diversos distúrbios metabólicos (PINTO, 2010). O selênio, por exemplo, é um micronutriente importante que pode atuar como antioxidante ao complexar-se com aminoácidos, formando peptídeos chamados selenoproteínas, ou com a enzima glutathione peroxidase. Juntos, esses complexos garantem defesa contra radicais livres e o estresse oxidativo (FALCO et al., 2016).

No entanto, com a perda da homeostase celular devido ao envelhecimento e/ou distúrbios provocados por doenças neurodegenerativas como a DA, o equilíbrio das concentrações metálicas e de agentes antioxidantes encontra-se desestabilizado. Desta forma, os níveis de íons metálicos diminuem ou elevam-se substancialmente, o que provoca

²⁰ Insulina - Hormônio produzido naturalmente pelo corpo que transforma a glicose, obtido pela alimentação, em energia.

²¹ Neprilissina - É uma endopeptidase, componente do sistema renina-angiotensina-aldosterona, que degrada uma série de peptídeos vasoativos endógenos.

²² Processos Biológicos Redox - Reações envolvendo transferências de elétrons de uma molécula a outra.

²³ Estresse Oxidativo - Desequilíbrio entre as concentrações de compostos oxidantes e de antioxidantes.

toxicidade no ambiente encefálico extracelular e o torna mais propenso à formação de radicais livres contendo, principalmente, íons de ferro, cobre e zinco em sua estrutura (PINTO, 2010).

Quando em concentrações elevadas, os íons metálicos tornam-se nocivos para os tecidos. O ferro e o cobre livre, por exemplo, encontrados no ambiente extracelular do encéfalo promovem a síntese de complexos tóxicos ao ligarem-se com algumas proteínas. O acúmulo de complexos oxidativos e de íons metálicos no ambiente extracelular e intraneuronal reage com proteínas, lipídios e ácidos nucleicos, o que provoca estresse oxidativo, lesões celulares e a perda de funções neurais (PINTO, 2010). Desta forma, o zinco perde sua capacidade em degradar a proteína β -amilóide ($A\beta$) devido ao ambiente nocivo com o qual se depara. Com o desequilíbrio homeostático, os níveis de zinco diminuem em todo o organismo à medida que é retido no cérebro. De acordo com estudos em modelos animais transgênicos²⁴, o zinco concentrado no cérebro interage com as sinapses glutamatérgicas²⁵ e induz a deposição de placas amiloides. Neste sentido, o ambiente nocivo decorrente do excesso de íons metálicos no tecido cerebral está diretamente relacionado com a agregação da $A\beta$, um dos principais marcadores patológicos da Doença de Alzheimer (LEAL et al., 2012; FALCO et al., 2016).

4.2.1.2 - RADICAIS LIVRES: Espécies Reativas de Oxigênio (ROS) e Espécies Reativas de Nitrogênio (RNS)

Os radicais livres são substâncias que reagem com outras moléculas formando complexos reativos. Apesar de sua natureza tóxica, os radicais livres possuem papéis importantes na mediação de processos inflamatórios, sobrevivência celular, resposta a agentes estressores, distúrbios cardiovasculares, musculares, alergia e câncer (LIU et al., 2017; MACHADO, A. P. R.; CARVALHO, I. O.; SOBRINHO, H. M. R., 2020). Em um ambiente estável, os radicais livres são resultado da respiração celular ou são subprodutos do metabolismo energético, sendo controlados pelos antioxidantes. Os antioxidantes são substâncias produzidas pelo próprio organismo ou obtidas através da alimentação ou medicamentos. Eles protegem o Sistema Nervoso contra ataques nocivos, doando ou recebendo elétrons de radicais livres a fim de torná-los inativos e restabelecer o equilíbrio (PINTO, 2010).

²⁴ Animais Transgênicos - Animais que tiveram seu patrimônio genético alterado com a introdução de genes de outras espécies que não é a sua.

²⁵ Sinapses Glutamatérgicas - Sinapses que utilizam glutamato.

Entretanto, quando ocorre algum desequilíbrio homeostático, as concentrações de íons metálicos superam as concentrações de antioxidantes, o que potencializa a formação de mais radicais livres no organismo. Desta forma, os metais livres reagem com outras moléculas e formam complexos nocivos que possuem afinidade com o tecido nervoso, tornando o cérebro o órgão mais suscetível ao ataque dos radicais livres (PINTO, 2010). Além disso, o cérebro consome a maior quantidade de oxigênio no organismo. Este oxigênio reage com outras substâncias, como os íons metálicos, e formam Espécies Reativas de Oxigênio (ROS – em inglês "Reactive Oxygen Species"). Os ROS também podem ser gerados a partir de citocinas²⁶ e oxidases²⁷ ou como resultado da formação de complexos entre íons de cobre e as placas β -amilóides. Eles também originam outras substâncias, como o superóxido, através da ruptura de elétrons do sistema de transporte mitocondrial ou do metabolismo do ácido araquidônico (PINTO, 2010; CONSENTINI; SIMÃO; DICHI, 2019).

Outros radicais livres que possuem papel na instauração de um ambiente nocivo são as Espécies Reativas de Nitrogênio (RNS – em inglês "Reactive Nitrogen Species"). Essas substâncias são derivadas a partir do Óxido Nítrico (NO), um gás neurotransmissor importante na transmissão de informações no sistema cardiovascular, imunológico e nervoso. No entanto, quando em concentrações elevadas, o NO age como um radical livre, podendo agrupar-se ao oxigênio, aos íons metálicos e também aos ROS. O superóxido, citado anteriormente, ao ligar-se ao NO origina o radical peroxinitrito (ONOO-), uma substância extremamente nociva que pode ser degradada em radicais hidroxilo, que são ainda mais tóxicos (PINHEIRO, 2010; FALCO et al., 2016).

Neste sentido, os radicais livres em um ambiente vulnerável como o cérebro causam diversos distúrbios neurológicos. Eles inibem a produção de neurotransmissores importantes para a formação de memória, aprendizado, equilíbrio, movimento, humor e apetite, como acetilcolina, dopamina e serotonina; desestruturam o citoesqueleto das células neuronais; causam alterações nas bombas iônicas²⁸; oxidação de ácidos graxos e de proteínas que compõem as membranas celulares; além de alterar o DNA e, por conseguinte, inibir a síntese

²⁶ Citocinas - Polipeptídeos ou glicoproteínas extracelulares produzidas geralmente em resposta ao estímulo antigênico e que funcionam como um mensageiro químico para regulação do sistema imune adaptativo e inato.

²⁷ Oxidases - Enzima que catalisa uma reação de oxidação e/ou redução envolvendo oxigênio molecular (O₂) como acceptor de elétrons. Nestas reações o oxigênio é reduzido a água (H₂O) ou a peróxido de hidrogênio (H₂O₂).

²⁸ Bombas Iônicas - Proteína transmembranar que, através da membrana plasmática, bombeia para fora os íons positivos quando eles tentam entrar, e bombeia para dentro os íons negativos quando eles tentam escapar para o meio externo.

de ATP e consumir as reservas de NAD⁺ (PINTO, 2010; CONSSSENTINI; SIMÃO; DICHI, 2019).

Assim, o estresse oxidativo e nitrosativo ocasionados pelos ROS e pelos RNS afetam diversas funções vitais das células nervosas, uma vez que danificam lipídeos, proteínas, açúcares e o DNA. Os RNS, como o NO e o peroxinitrito, são ainda mais tóxicos que os ROS. Eles causam nitrosação²⁹, nitração³⁰ ou nitrosilação³¹ em diversas moléculas orgânicas, falhas na respiração mitocondrial, neuroinflamação e apoptose. Além disso, os ROS e os RNS também ativam diversas vias de sinalização, como por exemplo, a proteína quinase, que, por sua vez, induz a formação das placas β -amilóides e dos emaranhados neurofibrilares, principais marcadores patológicos da Doença de Alzheimer (PINTO, 2010; PINHEIRO, 2010; LIU et al., 2017).

4.2.1.3 - PROTEÍNAS "MISFOLDED"

O estresse oxidativo resultante do aumento dos níveis de íons metálicos e dos radicais livres podem inibir a síntese proteica ao danificar genes que as codificam. Sabe-se que a estrutura de uma proteína está intimamente relacionada com a função biológica que será realizada por ela, assim, quando ocorre modificações protéicas, seja com um novo dobramento ou enovelamento, essas proteínas tornam-se inativas por serem tridimensionalmente diferentes de suas isoformas normais. Desta forma, elas não conseguem mais realizar suas funções específicas e podem formar placas insolúveis. Essas proteínas, modificadas devido ao desequilíbrio homeostático, são chamadas de "Misfolded", que em inglês significa "mal dobradas". Esta expressão normalmente é usada para designar proteínas envolvidas em doenças neurodegenerativas, visto que essas placas insolúveis podem tornar-se patogênicas ao se depositarem no cérebro, como é o caso das placas β -amilóide e dos emaranhados neurofibrilares. Portanto, diversas patologias neurodegenerativas, como o Alzheimer, estão associadas ao acúmulo de proteínas misfolded, sendo suas agregações no cérebro responsáveis por desencadear respostas inflamatórias que induz novamente a formação de ROS e subsequente estresse oxidativo (PINTO, 2010; LIU et al., 2017).

²⁹ Nitrosação - Processo realizado por bactérias nitrossomas, responsáveis pela transformação da amônia (NH₃) já fixada em nitrito.

³⁰ Nitração - Reação orgânica de substituição em que um ou mais átomos de hidrogênio do composto orgânico é substituído por um grupo nitro do ácido nítrico.

³¹ Nitrosilação - Quando um óxido nítrico reage de forma reversível com grupamentos tiol ou metais.

4.2.1.4 - PLACAS β -AMILÓIDE

As placas β -amiloides, também conhecidas como placas neuríticas, placas dendríticas ou placas senis foram observadas pela primeira vez em 1906, pelo neurocientista alemão, Alois Alzheimer. No entanto, a estrutura molecular dessas placas só foi identificada em 1984, pelo patologista George Glenner e pelo biólogo molecular Konrad Beyreuther. Através da centrifugação, eles isolaram as placas a fim de determinar seus componentes. Eles observaram que os principais componentes das placas são pequenos peptídeos³² chamados β -amiloides ($A\beta$). Esses peptídeos possuem duas isoformas, a $A\beta_{40}$ e a $A\beta_{42}$, formados por 40 e 42 aminoácidos, respectivamente (KANDEL et al., 2013; FALCO et al., 2016).

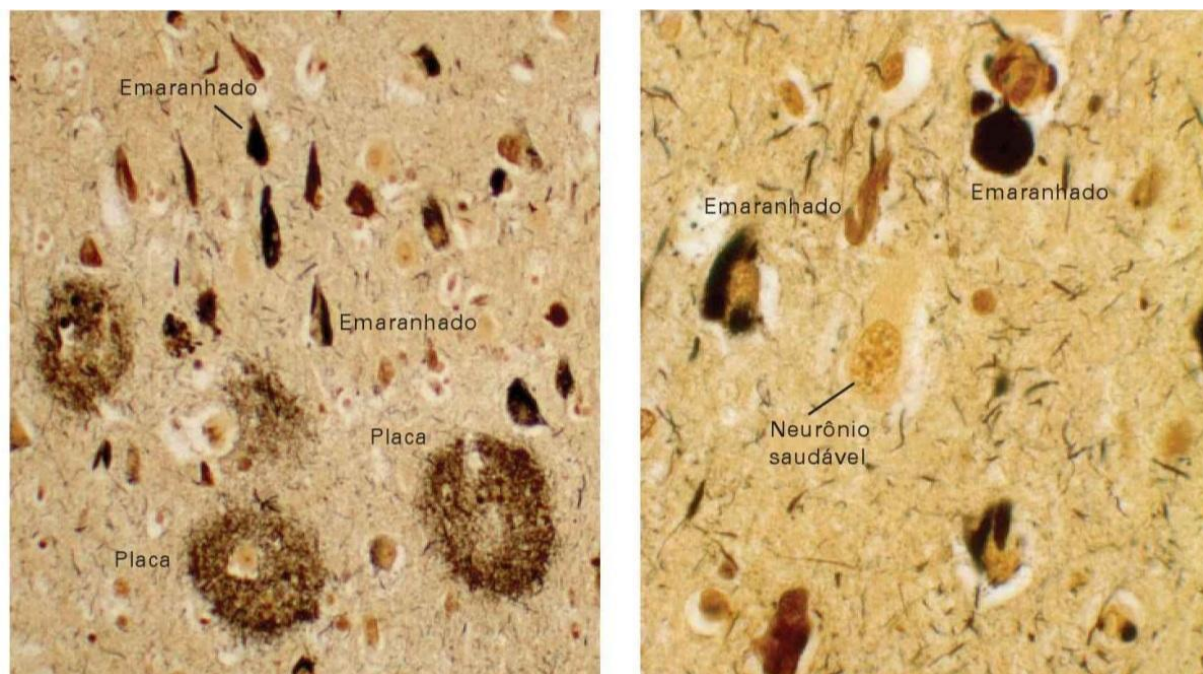
Após a descoberta dos componentes presentes na estrutura das placas neuríticas, os cientistas voltaram-se para a origem dos peptídeos $A\beta$. Desta forma, a proteína precursora foi encontrada e clonada, sendo nomeada como Proteína Precursora Amilóide (APP - em inglês, Amyloid Precursor Protein) (KANDEL et al., 2013). A glicoproteína APP é codificada por um gene localizado no cromossomo 21, possui entre 695-770 aminoácidos, sendo a APP 770 mais comum no cérebro e pode estar envolvida na função fisiológica da plasticidade neuronal (VIEGAS et al., 2011; PINTO, 2010). Para que os peptídeos $A\beta$ sejam formados, os aminoácidos que compõem a APP devem ser clivados por meio das ações de três atividades proteolíticas, as secretases α , β e γ . Ou seja, as secretases são enzimas responsáveis pela degradação da APP em $A\beta$. Elas são classificadas de acordo com a região em que ocorre a ruptura das ligações peptídicas. As α -secretases, por exemplo, clivam a APP em um sítio da sequência βA , dando origem a peptídeos βA solúveis denominados sAPP α . Esses fragmentos atuam protegendo o tecido neuronal de agregados tóxicos. As β - e γ -secretases, por outro lado, clivam a APP na região N-terminal entre os resíduos 596-597 e 637-639, respectivamente, dando origem a peptídeos βA insolúveis (KANDEL et al., 2013; VIEGAS et al., 2011).

As isoformas $A\beta_{40}$ e a $A\beta_{42}$ que compõem as placas neuríticas também são formadas pela clivagem da APP 770 pelas β - e γ -secretases, no entanto, o rompimento compreende os resíduos 672-711 e 672-713, respectivamente, sendo $A\beta_{40}$ peptídeos predominantemente solúveis e a $A\beta_{42}$ peptídeos insolúveis. Os peptídeos $A\beta_{40}$ são a forma mais comum do peptídeo $A\beta$, mas na DA encontram-se em pequenas quantidades, enquanto os peptídeos $A\beta_{42}$ são mais abundantes. Os $A\beta_{42}$ são mais tóxicos para os neurônios do que os $A\beta_{40}$, visto que agregam-se mais rápido, dando origem às placas β -amiloides (Figura 8) (PINTO, 2010).

Figura 8 - Placas e emaranhados no encéfalo com Doença de Alzheimer.

³² Peptídeo - Estruturas formadas com base na ligação entre duas ou mais moléculas de aminoácidos.

Figura 8 - Placas e emaranhados em um encéfalo com Doença de Alzheimer. As imagens são secções do córtex cerebral do encéfalo de um indivíduo com DA grave pigmentado com corante de prata. À esquerda é possível identificar corpos celulares de neurônios contendo emaranhados neurofibrilares, além da presença de placas amiloides. À direita também é possível identificar corpos celulares de neurônios contendo emaranhados neurofibrilares e, em contraste, um neurônio saudável sem emaranhados.



Fonte: KANDEL et al., 2013.

As placas neuríticas são formadas quando o cérebro não consegue mais limpar, drenar e fagocitar devidamente substâncias nocivas e direcioná-las para os espaços perivascular³³ através da micróglia, astrócitos e macrófagos (TORRES et al., 2012; MACHADO, A. P. R.; CARVALHO, I. O.; SOBRINHO, H. M. R., 2020). Essa deficiência nos mecanismos fisiológicos de limpeza ou drenagem são resultado do desequilíbrio homeostático que acompanha o envelhecimento, sendo intensificados em pacientes com DA. Exemplos de desequilíbrios na homeostase cerebral já foram citados anteriormente neste trabalho, entretanto, cabe destacar que a interação entre peptídeos A β e íons metálicos, principalmente os íons de cobre (Cu), originam complexos tóxicos ao reduzir o Cu²⁺ para Cu⁺ e impulsionar a produção de peróxido de hidrogênio por meio de processos que utilizam oxigênio, colesterol, vitamina C e catecolaminas, gerando radicais hidroxilo extremamente tóxicos que induzem a formação de placas amilóides da seguinte forma: os radicais formados provocam o estresse oxidativo, que por sua vez, altera os genes de diversas estruturas proteicas, como por

³³ Espaços Perivascular³³ - Cavidade ao redor dos vasos intracranianos, preenchida de líquido, com cerca de 2 mm de largura, podendo estar patologicamente alargados, com até 4 mm.

exemplo, os genes codificadores da proteína APP, uma proteína misfolded que é degradada pelas β - e γ -secretases, dando origem aos peptídeos $A\beta_{40}$ e a $A\beta_{42}$ que agregam-se formando as placas neuríticas ao interagirem com íons de Cu e zinco (Zn). De forma cíclica, os íons de Cu agora interagem com os peptídeos formados anteriormente, o que desencadeia novamente o acúmulo de íons metálicos e radicais livres na região encefálica, como os ROS e RNS, assim como o estresse oxidativo, estimulando a formação de mais peptídeos $A\beta_{42}$ tóxicos (LEAL et al., 2012; KANDEL et al., 2013; PINTO, 2010).

Desta forma, as placas β -amiloides são depósitos extracelulares formadas pela agregação de peptídeos insolúveis que possuem uma sequência de 42 aminoácidos (Figura 9). Esses agregados possuem estrutura esférica e encontram-se na parte externa entre as células nervosas. Elas incorporam os neuritos (axônios e dendritos) e as sinapses, assim como as paredes de vasos sanguíneos presentes no encéfalo (PINTO, 2010; KANDEL et al., 2013).

Figura 9 - Sequência de 42 aminoácidos do peptídeo β -amilóide ($A\beta_{42}$) que compõem as placas senis.

H₂N-Asp-Ala-Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gly-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val-Ile-Ala-COOH

Fonte: PINTO, 2010.

Nos anos 90, foi observado que além dos peptídios β -amiloides, a APP também pode ser clivada em monômeros e oligômeros. Os monômeros e oligômeros são estruturas formadas por duas ou três moléculas $A\beta$. Os oligômeros são caracterizados por diversas variações peptídicas, tais como agregados desordenados, micelas, protofibrilas, agregados pré-fibrilares, oligômeros fibrilares tóxicos de $A\beta$ (TABFOs - *Toxic Amyloid-Beta Fibrillar Oligomers*, em inglês), ligantes amiloides difusíveis, oligômeros pré-fibrilares (PFOs - *Prefibrillar Oligomers*, em inglês), globulômeros e protofibrilas anulares (APFs - *Annular Protofibrils*, em inglês) (FALCO et al., 2016). Essas variações, principalmente os oligômeros e as protofibrilas podem aglomerar-se através da interação com íons metálicos, tornando-se ainda mais deletérias que as placas neuríticas no processo de dano tecidual, falha na plasticidade sináptica, disfunção neuronal e neurodegeneração (VIEGAS et al., 2011; FALCO et al., 2016). Além disso, os oligômeros, assim como a superprodução de ROS induzida pela $A\beta$, ativam as vias da proteína quinase através do mitógeno³⁴ p38 (MAPK) e provocam a

³⁴ Mitógeno - Substância que estimula a proliferação celular, desencadeando a mitose.

hiperfosforilação da proteína tau presente nos microtúbulos das células neuronais, que podem acumular-se de modo anormal e formar os emaranhados neurofibrilares, outro marcador patológico da DA (LIU et al., 2017).

4.2.1.5 - EMARANHADOS NEUROFIBRILARES

Os microtúbulos, estruturas que compõem o citoesqueleto dos neurônios, são formados pela junção de pequenos fios de proteínas denominadas tubulinas (Figura 7) (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017). Essas unidades são estabilizadas por outras proteínas geralmente solúveis chamadas Tau. A Tau é uma fosfoproteína³⁵ associada aos microtúbulos (MAP) que atua na manutenção morfológica dos neurônios, pois ela mantém os prolongamentos retilíneos dos neuritos e, assim, garante o funcionamento adequado do transporte axoplasmático. No entanto, esta proteína é regulada pelos níveis de fosforilação³⁶ (PINHEIRO, 2010; PINTO, 2010; TORRES et al., 2012). Quando a proteína Tau se encontra fosforilada, sua capacidade de promover a associação dos microtúbulos diminui, deixando de exercer suas funções. O estado fosforilado indica ser resultado do desequilíbrio das atividades de diversas cinases³⁷ como, por exemplo, a cinase-3 β da sintetase do glicogénio (GSK-3 β), a cinase 5 dependente de ciclinas (CDK5), as MAP cinases (MAPK), como a ERK1/2 (*Extracellular Signal-Regulated Kinases*, em inglês), a JNK (*C-Jun N-Terminal Kinase*, em inglês) e a p38 MAPK. Além disso, a fosforilação também pode resultar do desequilíbrio de fosfatases³⁸, como a fosfatase 2A (PP2A), a fosfatase 1 (PP1), a fosfatase 2B (PP2B) e a fosfatase 5 (PP5) (PINHEIRO, 2010).

Em um ambiente encefálico nocivo característico em pacientes com Doença de Alzheimer, a proteína Tau encontra-se hiperfosforilada. Estudos em modelos animais transgênicos observaram que esta característica anormalmente fosforilada pode ser potencializada pela deposição extracelular de proteínas β -amilóides (FALCO et al., 2016). Quando em estado de hiperfosforilação, as proteínas Tau desprendem-se dos microtúbulos, migram para a superfície do corpo celular dos neurônios e ligam-se umas às outras, formando filamentos insolúveis retos e helicoidais que originam os emaranhados neurofibrilares (NFTs),

³⁵ Fosfoproteína - Proteína que é pós-traducionalmente modificada pela ligação de um único grupo fosfato ou de uma molécula complexa através de um grupo fosfato.

³⁶ Fosforilação - Em bioquímica, fosforilação é a adição de um grupo fosfato (PO₄) a uma proteína ou outra molécula.

³⁷ Cinases - Enzimas restritas à ATP-fosfotransferases, ou seja, são substâncias catalíticas responsáveis pela fosforilação.

³⁸ Fosfatases - Enzimas que removem um grupo fosfato de seu substrato ao hidrolisar os ésteres monofosfóricos de ácido fosfórico dando lugar a um íon fosfato livre e uma molécula com um grupo hidroxilo livre (desfosforilação).

também conhecidos como novelos neurofibrilares ou neurofibrilas (Figura 8) (REECE, 2015; BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017; PINTO, 2010; VIEGAS et al., 2011). Os emaranhados neurofibrilares, primeiro marcador patológico encontrado na DA, são agregados intracelulares tóxicos comuns em diversas doenças neurodegenerativas, conhecidas como taupatias³⁹ (KANDEL et al., 2013). Com o avançar da doença, os emaranhados incorporam os corpos celulares e os dendritos mais próximos, tornando difícil identificar os neurônios que antes se encontravam no local. Desta forma, os emaranhados tornam-se as "lápides" das células neuronais que estão em processo neurodegenerativo devido a desestruturação das proteínas Tau e a consequente interrupção do fluxo axoplasmático (KANDEL et al., 2013; BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017).

4.2.1.6 - ENTRAVES NA DISTRIBUIÇÃO DE NUTRIENTES E MEDIADORES QUÍMICOS

Até o momento, é possível compreender que as concentrações excessivas de íons metálicos no encéfalo, a consequente formação dos radicais livres e o subsequente estresse oxidativo estão diretamente relacionados com alterações de genes que codificam proteínas associadas à formação de placas β -amiloides e emaranhados neurofibrilares, os dois principais marcadores observados por Alzheimer, em 1906. As placas e os emaranhados, por sua vez, podem desencadear as três primeiras alterações citadas, como também outras alterações significativas, não somente por serem deletérias, mas a partir de ações que impedem o transporte de nutrientes e mediadores químicos (KANDEL et al., 2013; PINHEIRO, 2010; CONSSSENTINI; SIMÃO; DICHI, 2019).

As placas β -amiloides, por exemplo, ao serem depositadas no ambiente extracelular, podem se aglomerar nas paredes dos vasos sanguíneos, interferindo no transporte vascular encefálico de nutrientes, como a glicose, o oxigênio e antioxidantes, e na síntese de neurotransmissores (CONSSSENTINI; SIMÃO; DICHI, 2019; EKMAN, 2008; KANDEL et al., 2013). Sendo o cérebro um órgão que necessita destas substâncias para um funcionamento adequado, quando ocorre uma isquemia, isto é, quando o fluxo sanguíneo é interrompido, reduzido ou cessado, o cérebro não consegue mais suprir suas necessidades energéticas, diversas sinapses se tornam inativas e não haverá antioxidantes suficientes para evitar o estresse oxidativo (CONSSSENTINI; SIMÃO; DICHI, 2019). Além disso, com a

³⁹ Taupatias - Classe de doenças neurodegenerativas caracterizadas pela agregação patológica da proteína tau.

redução de oxigênio e glicose devido a isquemia, os níveis de um mensageiro intracelular chamado inositol trifosfato (IP3) aumentam, intensificando a liberação de Ca^{++} no interior das células neuronais, o que promove diversas reações. Quando ocorre a decomposição do mensageiro IP3, o subproduto gerado, chamado diacilglicerol, é degradado em metabólitos de ácidos graxos livres, sendo eles nocivos para a célula (EKMAN, 2008). Os níveis reduzidos de glicose também promovem o aumento de lactose, radicais livres e de substâncias tóxicas. Outra alteração relacionada às placas são, na verdade, ocasionadas pelos peptídeos $A\beta$. Quando dispersos no ambiente encefálico, os peptídeos $A\beta$ podem ligar-se a proteínas sinápticas e afetar o transporte de receptores pós-sinápticos de mediadores químicos, como o glutamato e a acetilcolina. Desta forma, a redução desses receptores pode afetar a neuroplasticidade, assim como potencializar a perda sináptica (EKMAN, 2008; KANDEL et al., 2013; FALCO et al., 2016).

Durante o processo de formação dos emaranhados neurofibrilares, a proteína Tau hiperfosforilada desestabiliza os microtúbulos, alterando assim, a estrutura do citoesqueleto neuronal. Como a proteína Tau deixa de atuar na estabilização do sistema microtubular intraneuronal, o axônio arquitetado por elas começa a enrugar, não conseguindo mais se manter retilíneo. Desta forma, o transporte axoplasmático é afetado, cessando o fluxo de informações, nutrientes e mediadores químicos entre os neurônios pré e pós sinápticos (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017; PINTO, 2010; PINHEIRO, 2010).

4.2.1.7 - NEUROINFLAMAÇÃO

A neuroinflamação é um conjunto de reações programadas que ocorrem no Sistema Nervoso em resposta a agentes neurotóxicos que causam danos ao tecido (VIEGAS et al., 2011; MACHADO, A. P. R; CARVALHO, I. O.; SOBRINHO, H. M. R., 2020). Neste sentido, a inflamação no tecido nervoso caracteriza-se pelo recrutamento e migração microglial e astrocitária, células de defesa responsáveis pela manutenção de um ambiente saudável (DIAS, 2020). No entanto, quando o sistema sofre lesões e/ou processos degenerativos como ocorre na Doença de Alzheimer, as vias protetoras do sistema imune tornam-se crônicas e passam a estimular sua patogenicidade (DIAS, 2020; MACHADO, A. P. R; CARVALHO, I. O.; SOBRINHO, H. M. R., 2020; VIEGAS et al., 2011).

Desta forma, quando sob ataque dos marcadores patológicos da DA, o sistema imunológico se expressa da seguinte forma: inicialmente, uma proteína transmembranar denominada Receptor de Desencadeamento Expresso em Células Mieloides 2 (TREM2 - Triggering Receptor Expressed on Mieloid Cells 2), responsável pelo reconhecimento de

diversas moléculas, entre elas, a proteína β -amilóide, identifica este marcador e estimula a migração e proliferação das micróglia (DIAS, 2020). Estas células, por sua vez, reconhecem a $A\beta$ através de diversos receptores, principalmente os de reconhecimento de padrões (RRP), como o Padrão Molecular Associado a Patógenos (PAMP) e o Padrão Molecular Associado a Danos (DAMP) (MACHADO, A. P. R.; CARVALHO, I. O.; SOBRINHO, H. M. R., 2020; DIAS, 2020). Assim, ocorre a interação entre a $A\beta$ e os receptores citados, resultando na ativação microglial e a subsequente cascata de uma glicoproteína associada à fagocitose, denominada CD68. Contudo, a ativação da micróglia inicia também a produção de citocinas pró inflamatórias que comprometem a capacidade fagocítica, como $IL-1\alpha$, $IL-1\beta$, $IL-6$ e o Fator de Necrose Tumoral alfa ($TNF-\alpha$) (DIAS, 2020). A produção excessiva das placas senis, de peptídeos e oligômeros $A\beta$ e dos emaranhados neurofibrilares, em conjunto com o comprometimento da fagocitose, resulta no recrutamento de mais células microgliais e astrocitárias para os locais afetados pelos marcadores da DA, o que ativa novamente a cascata de citocinas pró inflamatórias, tornando-se um processo cíclico vicioso (MINTER; TAYLOR; CRACK, 2015; MACHADO, A. P. R.; CARVALHO, I. O.; SOBRINHO, H. M. R., 2020). Citocinas como o $TNF-\alpha$ colaboram na produção de enzimas inflamatórias que induzem a sintetase do óxido nítrico (iNOS). O iNOS produzido, ao entrar em contato com a $A\beta$, também ativa as micróglia e os astrócitos, induzindo a síntese de Óxido Nítrico (NO) que forma espécies reativas de nitrogênio (ERN) e induz a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) (PINHEIRO, 2010; VIEGAS et al., 2011). A micróglia também pode ser ativada por outros PRRs, além do PAMP e DAMP, como por exemplo, os inflamassomos, receptores envolvidos na ativação da enzima caspase 1, essencial na produção de $IL-1\beta$ e $IL-18$ (MACHADO, A. P. R.; CARVALHO, I. O.; SOBRINHO, H. M. R., 2020). Outras vias pelas quais a micróglia pode ser ativada são a via da Proteína-Quinase Ativada por Mitógenos (MAPK) e a via dependente de Fator Nuclear Kappa B (NFkB), sendo esta essencial para a transcrição do código genético de citocinas e para a regulação do Receptor de Produtos Finais da Glicação Avançada (RAGE - Receptor for Advanced Glycation End Products) responsável pela passagem de βA do sangue para o cérebro através da barreira hematoencefálica (BHE). Ambas atuam na produção de citocinas como $IL-1\beta$, $IL-6$ e $TNF-\alpha$ (MACHADO, A. P. R.; CARVALHO, I. O.; SOBRINHO, H. M. R., 2020; VIEGAS et al., 2011; DIAS, 2020).

Quanto aos astrócitos, ocorre um fenômeno chamado reatividade astrocítica ou astrogliose que origina dois subtipos reativos: A1, quando ativados a partir de citocinas pró-inflamatórias induzidas pela ação microglial, e A2, quando ativados por outras vias. A reatividade do subtipo A2 desempenha um papel neuroprotetor, enquanto o subtipo A1

promove fenômenos patológicos, visto que altera a morfologia e a funcionalidade dos astrócitos. Entre as funções astrocitárias alteradas pela ação do subtipo A1, podemos destacar sua ação com o glutamato e o sistema de aquaporinas. O glutamato, aminoácido mais abundante no SNC, é transportado pelos astrócitos no ambiente extracelular ao expressarem Transportadores de Aminoácidos Excitatórios (EAAT), principalmente o EAAT2, também conhecido como Transportador de Glutamato 1 (GLT-1). O GLT-1 também atua na captação do glutamato, transformando-o em glutamina, um precursor capaz de sintetizar os neurotransmissores glutamato e GABA para serem encaminhados aos neurônios que não conseguem produzi-los. Eles auxiliam na ligação do glutamato com o receptor N-metil D-Aspartato (NMDA), essencial para funções cognitivas, como aprendizagem e memória. Atuam na drenagem de água no tecido encefálico, visto que a proteína mais expressa em sua membrana, a aquaporina 4 (AQP4), desempenha esta função. Além disso, estão envolvidos na nutrição neuronal, manutenção da BHE, produção de antioxidantes, controle do pH e recrutamento de células de defesa (DIAS, 2020).

Portanto, a ativação microglial a partir da interação entre os agentes patológicos e as diferentes vias de receptores inicia um ciclo neuroinflamatório crônico que potencializa a toxicidade no Sistema Nervoso de um paciente com DA. Este ciclo compromete as funções normalmente desempenhadas pelas microglias e pelos astrócitos, resultando no desequilíbrio homeostático cerebral, no aumento do estresse oxidativo e nitrosativo, aumento dos distúrbios na BHE e no transporte e clivagem de proteínas, danos teciduais e neurodegeneração (DIAS, 2020).

4.2.1.8 - NEURODEGENERAÇÃO

São vários os fatores que levam à neurodegeneração em um paciente com DA. Entre eles podemos destacar os processos desencadeados pelos radicais livres. Os ROS, ao interagirem com fosfolipídeos na membrana mitocondrial, promovem distúrbios metabólicos, pois comprometem o transporte de elétrons, produzem superóxido, despolarizam a membrana mitocondrial e aumentam sua permeabilidade, o que leva à liberação de moléculas pró-apoptóticas, além de afetarem o metabolismo energético, assim como os canais de cálcio que dependem de ATP, resultando na sobrecarga de cálcio e a subsequente cascata neurodegenerativa relacionada à excitotoxicidade (CONSENTINI; SIMÃO; DICHI, 2019).

A excitotoxicidade é a morte celular ocasionada pela sobrecarga excessiva de um neurônio. Além da ação dos ROS, a excitotoxicidade ocorre, principalmente, quando os neurônios são privados de oxigênio devido uma isquemia. Como foi abordado no tópico 1.6

do capítulo 2 deste trabalho, pacientes com DA podem ter placas senis aglomeradas nas paredes dos vasos sanguíneos, o que compromete o transporte de nutrientes e também do oxigênio. Desta forma, neurônios privados de oxigênio liberam de seus terminais sinápticos uma quantidade substancial de neurotransmissores, entre eles o glutamato. Este aminoácido, quando em grandes quantidades, estimula os receptores NMDA na membrana celular e a entrada de Ca^{++} para dentro da célula, além da liberação de suas reservas internas. Este aumento de Ca^{++} intracelular repele K^+ , resultando em sua propagação no meio extracelular, o que torna essencial o aumento da glicólise para fornecer energia à bomba de $\text{Na}^+\text{-K}^+$ a fim de transportar K^+ para dentro da célula (EKMAN, 2008). No entanto, este processo tem suas complicações. A quantidade excessiva de glutamato sobrecarga os receptores NMDA, tornando-se tóxicos para os neurônios pós-sinápticos que irão receber estas concentrações (EKMAN, 2008). Além disso, o aumento da glicólise também libera uma quantidade excessiva de ácido láctico, o que compromete o pH intracelular e induz uma acidose que pode degradar a membrana celular. Os altos níveis de Ca^{++} , por sua vez, ativam enzimas digestivas que dependem de cálcio. Estas enzimas, denominadas proteases, estão envolvidas na degradação de proteínas celulares. O Ca^{++} excessivo também ativa enzimas proteicas que liberam ácido araquidônico, e assim, produzem substâncias pró-inflamatórias e ROS (EKMAN, 2008). O processo de excitotoxicidade pode ainda ser potencializado pela disfunção dos astrócitos quando ocorre uma neuroinflamação crônica, visto que eles desempenham importante papel no controle do glutamato. Desta forma, concentrações excessivas de cálcio intracelular e do neurotransmissor glutamato podem induzir o processo de apoptose (DIAS, 2020; FALCO et al., 2016).

Outros fatores que levam à neurodegeneração são resultado da interação entre as placas senis e as células de defesa, visto que elas desempenham importante papel na mediação de cascatas neurodegenerativas. Entre elas, a $\text{A}\beta$ pode ativar calcineurina que induz o promotor de morte associado ao Bcl-2, liberando assim, o citocromo C, responsável pela ativação de vias apoptóticas (LIU et al., 2017; CONSSSENTINI; SIMÃO; DICHI, 2019).

A hiperfosforilação da proteína TAU e o conseqüente rompimento do transporte axoplasmático também estão envolvidos na neurodegeneração, visto que o fluxo de nutrientes e neurotransmissores para as células pós-sinápticas foi interrompido. Deste modo, ocorre um fenômeno chamado Degeneração Walleriana (DW), afetando, normalmente, axônios lesionados devido algum trauma no SNC ou no SNP, como também axônios danificados em doenças neurodegenerativas. Assim, a DW ocorre da seguinte forma: o axônio se rompe devido a fosforilação anormal da proteína TAU; a bainha de mielina se decompõe formando

detritos celulares; as células de defesa iniciam a fagocitose dos restos de mielina; o corpo celular sofre alterações metabólicas; os neurônios pós-sinápticos que perderam grande parte de suas ligações sinápticas se degeneram e podem morrer (PINHEIRO, 2010; EKMAN, 2008; MIETTO; MOSTACADA; MARTINEZ, 2015).

No fim, as células neuronais perdidas não são reconstruídas e nem substituídas devido às limitações regenerativas do SNC, que se encontram ainda mais reduzidas pelo ambiente nocivo que acompanha a DA. Portanto, a neurodegeneração resulta na perda das conexões sinápticas e subsequente redução das transmissões colinérgicas, glutamatérgica, serotoninérgicas, dopaminérgicas e noradrenérgica (PINTO, 2010; MIETTO; MOSTACADA; MARTINEZ, 2015; TORRES et al., 2012).

4.3. Um Olhar Macroscópico da Doença de Alzheimer

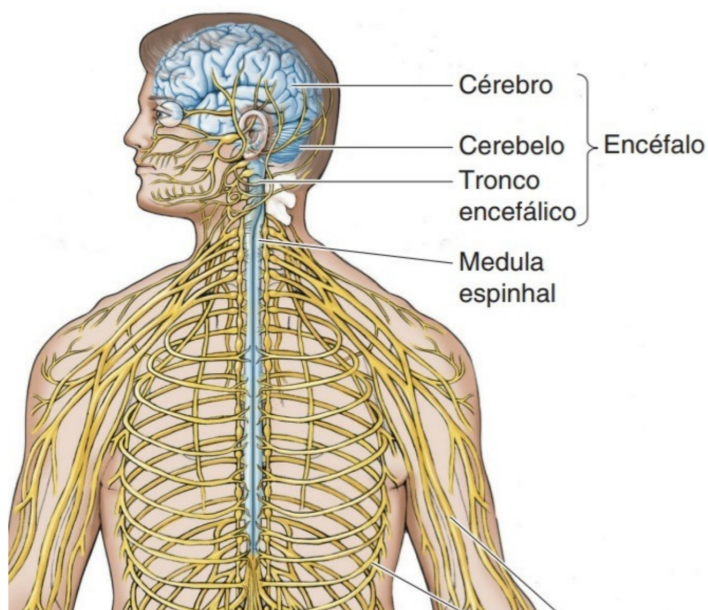
4.3.1 - ESTRUTURA MACROSCÓPICA DO SISTEMA NERVOSO

O Sistema Nervoso de todos os mamíferos está organizado em duas divisões, são eles: O Sistema Nervoso Central (SNC) e o Sistema Nervoso Periférico (SNP). Ambos desempenham funções vitais para o indivíduo. No entanto, quando ocorrem distúrbios neurodegenerativos, como o Mal de Alzheimer, diversas regiões do SNC tornam-se alvos de alterações bioquímicas que, juntos, resultam em disfunção e morte neuronal, alterações macroscópicas e, por fim, na manifestação de sintomas (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017; PINTO, 2010).

4.3.1.1 - ESTRUTURA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC)

O SNC corresponde aos órgãos do sistema nervoso que estão protegidos pelos ossos. Desta forma, o SNC consiste no encéfalo e na medula espinhal (Figura 10) (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017).

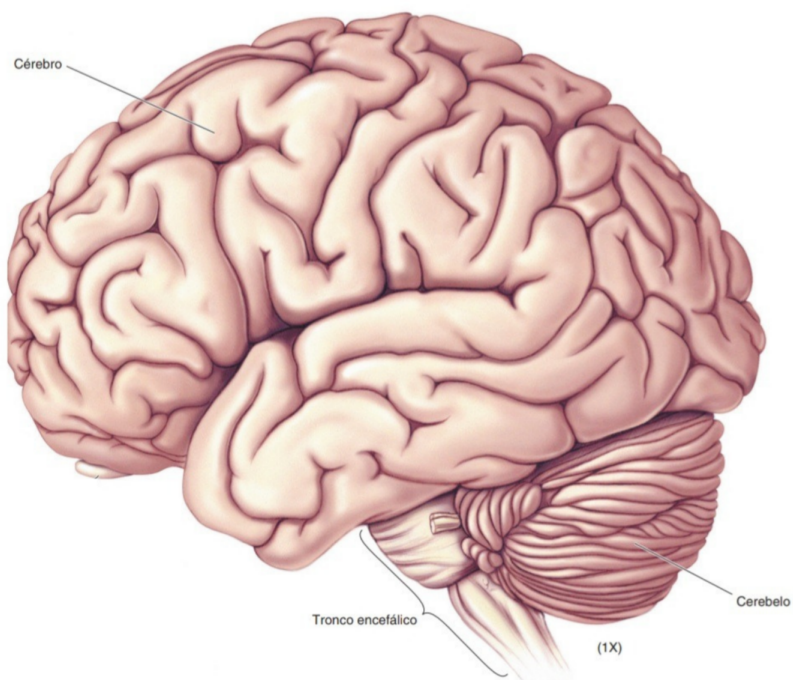
Figura 10 - Órgãos do Sistema Nervoso Central (SNC).



Fonte: BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017.

O encéfalo, por sua vez, compreende o cérebro, o cerebelo e o tronco encefálico (Figura 11) (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017).

Figura 11 - Regiões do encéfalo.

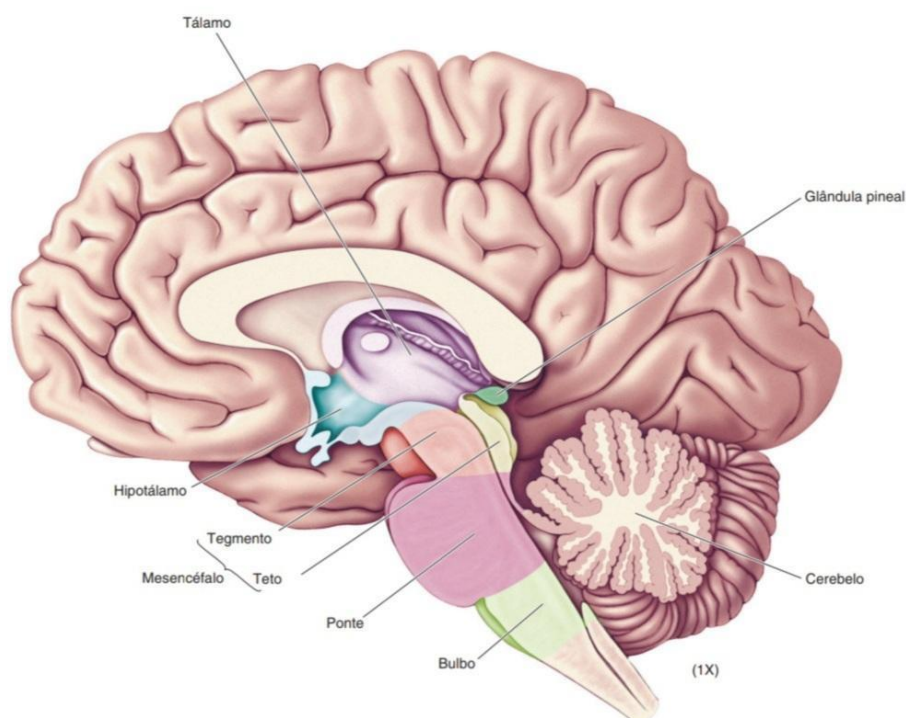


Fonte: BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017.

O **cérebro** é o maior órgão do encéfalo e está localizado na região rostral do crânio. De modo anatômico e funcional, o cérebro é subdividido em diencefalo e em hemisférios cerebrais (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017; EKMAN, 2008).

O **diencefalo** está localizado na região central do cérebro e na parte superior ao tronco encefálico, sendo pouco visível por estar envolvido pelos dois hemisférios. Assim como o cérebro, o diencefalo possui suas subdivisões, são eles: o tálamo, hipotálamo, epitálamo e o subtálamo. O tálamo (Figura 12), localizado acima do tronco encefálico, é formado por duas massas com formato ovóide e tamanho de uma noz. Ele desempenha importante papel no processamento e distribuição de informações para regiões específicas do cérebro. O hipotálamo (Figura 12), ainda menor que o tálamo, está localizado anterior e inferiormente a ele, sendo responsável pelo controle da temperatura corporal e do relógio biológico central. Ele também atua na regulação da glândula hipófise, relacionada ao controle da fome, sede, comportamentos sexuais e na reação de luta ou fuga. O epitálamo está localizado na região superior e posterior ao tálamo. Sua principal estrutura é a glândula pineal (Figura 12), a fonte do hormônio melatonina. O subtálamo, por sua vez, localizado na região inferior ao tálamo, atua na regulação dos movimentos e na saída de impulsos nervosos do núcleo da base (EKMAN, 2008; REECE, 2015).

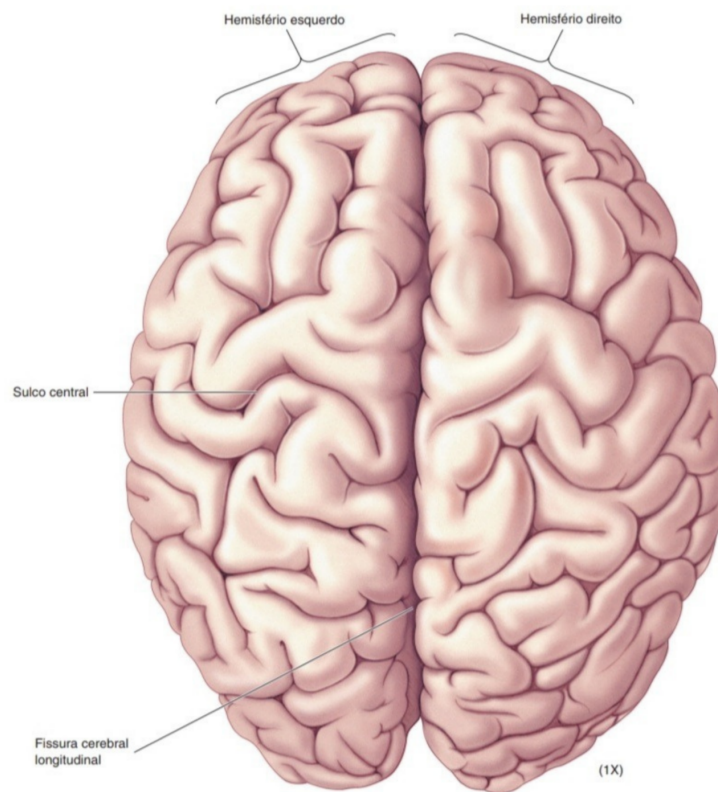
Figura 12: Regiões do Diencefalo e do Tronco Encefálico.



Fonte: BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017.

Além do diencefalo, o cérebro possui dois **hemisférios**, o esquerdo e o direito, que são separados pela fissura sagital (Figura 13). O hemisfério esquerdo é responsável pelo controle das sensações e dos movimentos do lado direito do corpo, enquanto o hemisfério direito é responsável pelo lado esquerdo (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017). Ambos são caracterizados por saliências e reentrâncias, denominadas giros e sulcos, respectivamente. Quando as reentrâncias são muito profundas, elas denominam-se fissuras. Esta característica se deve à expansão do córtex cerebral no decorrer do desenvolvimento fetal humano, visto que o cérebro precisa se ajustar para caber nos limites do crânio (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017).

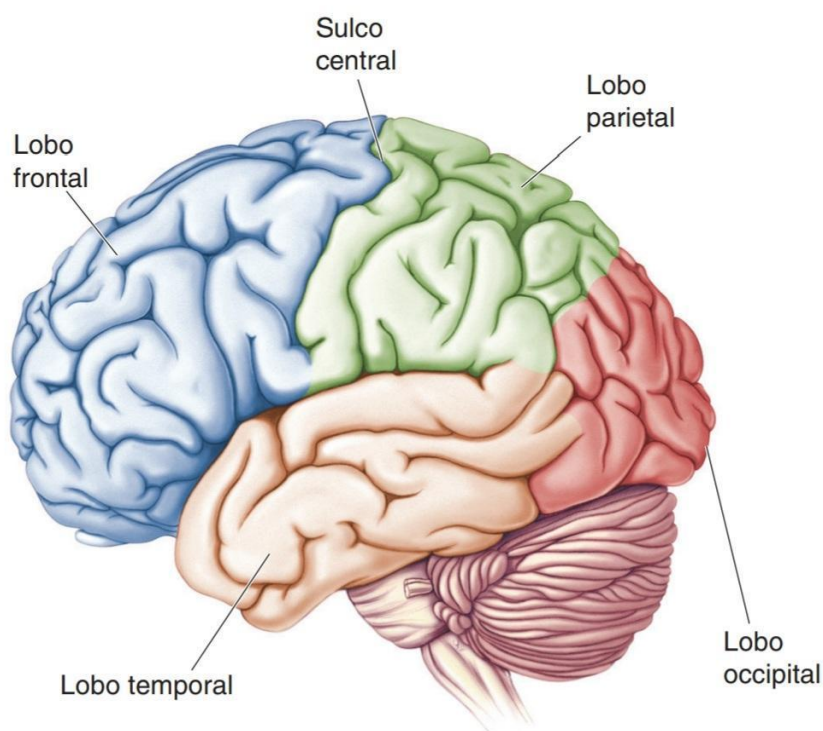
Figura 13 - Hemisférios Cerebrais



Fonte: BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017.

Apesar dessas características não serem idênticas em todos os indivíduos, alguns giros e sulcos se tornaram referências no reconhecimento de regiões e funções específicas do córtex cerebral. Essas regiões foram denominadas lobos, sendo cada um nomeado de acordo com os ossos cranianos localizados superiormente à eles, como segue: lobo frontal, lobo parietal, lobo temporal e lobo occipital (Figura 14). O córtex é a maior estrutura do cérebro humano e exerce funções vitais na compreensão e retenção da linguagem, memória, movimento, percepção, emoção, consciência e aprendizado (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017; REECE, 2015).

Figura 14 - Lobos do cérebro humano.



Fonte: BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017.

O **cerebelo**, órgão responsável pelo controle do movimento, do equilíbrio e das habilidades motoras, está localizado posteriormente ao cérebro (Figura 11). Ele recebe informações de neurônios sensoriais localizados sobre as articulações e o comprimento dos músculos, de estímulos auditivos e de sistemas visuais. Além disso, ele monitora comandos motores enviados pelo cérebro. Desta forma, o cerebelo relaciona as informações recebidas dos neurônios periféricos e dos comandos cerebrais, verificando a existência de erros na realização de alguma função motora ou perceptiva (REECE, 2015; BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017).

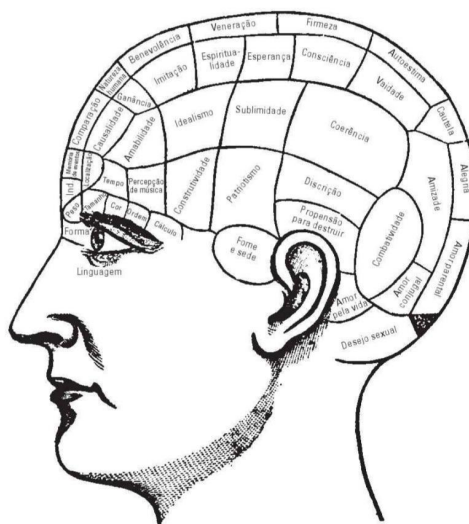
O **tronco encefálico**, a parte restante do encéfalo, é subdividido em mesencéfalo, ponte e medula oblonga (Figura 12). Essas três regiões atuam na transmissão e retransmissão de informações entre o cérebro, o cerebelo e a medula espinhal, sendo as informações passadas de um para o outro de modo recíproco. Além disso, o tronco encefálico é a região do encéfalo mais importante para a manutenção da vida, visto que ele também atua na regulação de funções vitais, como a respiração, consciência e o controle da temperatura corporal (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017; REECE, 2015).

A **medula espinhal**, a região final do SNC, está protegida pela coluna vertebral óssea e liga-se ao tronco encefálico (Figura 10). Ela atua na transmissão de informações para todas as extensões do corpo através dos nervos espinhais que surgem nos espaços existentes entre as vértebras da coluna vertebral. Desta forma, a medula é o maior condutor de informações do cérebro para a pele, articulações, músculos e vice-versa (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017).

4.3.2 - MAPEAMENTO DAS FUNÇÕES CEREBRAIS AO LONGO DOS SÉCULOS

Ao longo dos séculos, diversos estudiosos buscaram compreender e localizar as funções de determinadas regiões do encéfalo. Entre os estudiosos, podemos destacar o médico e neuroanatomista austríaco, Franz Joseph Gall. Em 1809, Gall propôs que diferentes traços de personalidade como, por exemplo, generosidade, discrição, destrutividade, introspecção, religiosidade extrema e combatividade, estavam relacionados com as saliências e reentrâncias do córtex cerebral e, assim, refletiam diretamente nas dimensões do crânio. Ou seja, ele acreditava que certas regiões evidenciadas no córtex correspondiam ao local em que funções específicas, cujo indivíduo possuía maior domínio, eram desempenhadas. Além disso, para Gall, características faciais como possuir olhos salientes, por exemplo, também poderiam indicar a personalidade e caráter do indivíduo (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017; KANDEL et al., 2013). Com base nesta perspectiva, Gall e seus seguidores coletaram e mediram diversos crânios humanos para averiguar as diferenças entre os crânios e encéfalos de pessoas muito talentosas e até mesmo criminosas. Deste modo, eles mapearam o formato do crânio de acordo com regiões encefálicas que julgavam ser o centro de faculdades mentais específicas. Esses estudos deram origem a uma nova "ciência", denominada frenologia, e apesar da comunidade científica não credibiliza-la, seus estudos possibilitaram o surgimento do primeiro mapa funcional do encéfalo (Figura 15) e conduziu a busca pelo mapeamento das funções cerebrais (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017; KANDEL et al., 2013).

Figura 15 - Mapa Frenológico. Desenho do início do século XIX conhecido como um dos primeiros mapas para a localização das funções encefálicas. Este desenho pretende mostrar 42 faculdades intelectuais e emocionais em áreas distintas do crânio e do córtex cerebral subjacente. De acordo com a Doutrina Frenológica, diferentes traços de personalidade estariam relacionados com as dimensões de diferentes partes do crânio.



Fonte: BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017.

Em 1823, o fisiologista francês Marie-Jean-Pierre Flourens, determinado a contestar os ideais frenologistas, se empenhou em descobrir as funções cognitivas desempenhadas pelo córtex cerebral. Para isso, ele aplicou o método de ablação experimental, método este já utilizado anteriormente por Sir Charles Bell e François Magendie na identificação funcional das raízes espinhais. Este procedimento consiste em lesionar sistematicamente encéfalos de modelos animais a fim de observar seus efeitos motores e sensoriais. Desta forma, Flourens utilizou este método em diferentes animais, principalmente pássaros, lesionando regiões outrora delimitadas por Gall. A partir de seus estudos, Flourens concluiu que determinados traços de personalidade não estão concentrados em regiões específicas, como diz a frenologia, mas sim, distribuídas igualmente por todo o cérebro (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017; KANDEL et al., 2013).

Este pensamento, mais tarde denominado como visão holística do encéfalo, se mostrou errôneo por volta de 1860, quando o neurologista francês, Paul Pierre Broca, o neurologista alemão, Karl Wernicke, e o neurologista britânico, Hughlings Jackson, conduziram exames post mortem⁴⁰ em pacientes que portavam lesões encefálicas, acidentes vasculares cerebrais e/ou tumores (KANDEL et al., 2013; REECE, 2015).

⁴⁰ Post mortem - após a morte.

Em 1861, após a morte de um paciente que compreendia a linguagem, mas era incapaz de falar, Broca analisou seu encéfalo em busca de anormalidades anatômicas e observou que uma pequena parte do lobo frontal esquerdo estava lesionada. Ao observar outros cérebros post mortem de indivíduos que possuíam distúrbios semelhantes, ele concluiu que esta região, agora denominada área de Broca, era responsável pela produção da fala (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017; REECE, 2015). Wernicke, por outro lado, ao se deparar com o encéfalo de pacientes que falavam, mas não compreendiam a fala, observou que estes possuíam lesões na região posterior do lobo temporal esquerdo, agora denominada área de Wernicke. Além disso, seus estudos em conjunto com as pesquisas do neurologista francês, Jules Dejerine, demonstraram que diferentes funções são produzidas em diferentes regiões encefálicas interconectadas, deste modo, não estão restritos a somente uma região, como concluiu Gall, e também não são desempenhadas por todo o encéfalo, como concluiu Flourens (REECE, 2015; KANDEL et al., 2013). Jackson, por sua vez, ao estudar sobre epilepsia focal e observar as convulsões características da doença, concluiu que as capacidades motoras e sensoriais podem ser mapeadas em regiões específicas do córtex cerebral (KANDEL et al., 2013).

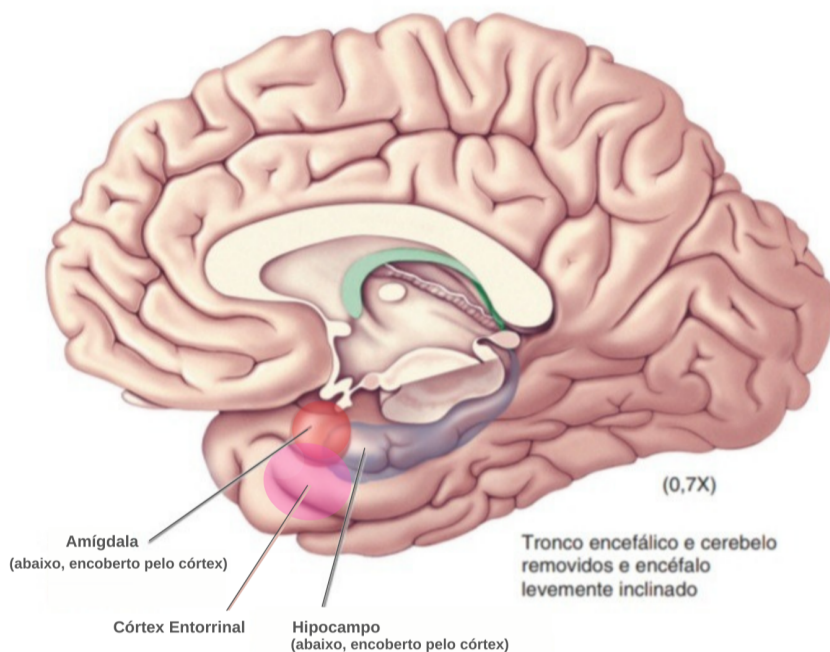
As buscas pela localização das funções cerebrais com base no método de ablação ou na análise de alterações encefálicas não acabaram somente em Flourens, Broca, Wernicke e Jackson. Em 1870, os fisiologistas alemães Gustav Fritsch e Eduard Hitzig, ao aplicarem uma pequena corrente elétrica na superfície encefálica exposta de um cão, descobriram que a eletricidade promovia funções motoras específicas. Anos mais tarde, o mesmo procedimento foi realizado em macacos por um neurologista escocês chamado David Ferrier. Em 1881, Ferrier removeu de um modelo animal a região cerebral anteriormente eletrificada e descobriu que sua remoção provocava paralisia muscular. Outra descoberta se deve ao fisiologista alemão, Hermann Munk, que ao utilizar o método de ablação no lobo occipital do córtex cerebral, descobriu que esta região implicava diretamente na visão (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017).

Neste trabalho, em "Origem das Observações Microscópicas do Sistema Nervoso" presente no capítulo 1, foi abordado que a criação de colorações histológicas possibilitou a visualização do tecido. Essas visualizações permitiram que diversos histologistas compreendessem a citoarquitetura e as organizações neurais em diferentes partes do sistema, chegando enfim, na conclusão de que o encéfalo consiste na junção de várias regiões especializadas, no qual cada uma desempenha uma função distinta (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017).

4.3.3 - REGIÕES ENCEFÁLICAS AFETADAS PELA DOENÇA DE ALZHEIMER

Como sabemos, a Doença de Alzheimer caracteriza-se histopatologicamente pelo acúmulo de placas senis e emaranhados neurofibrilares em diferentes regiões cerebrais (REECE, 2015). Inicialmente, esses marcadores e a consequente morte neuronal comprometem o córtex entorrinal (Figura 16), seguido pelo hipocampo (Figura 16) e o giro para-hipocampal (Figura 17), localizados no lobo temporal (Figura 14) (FALCO et al., 2016; TORRES et al., 2012; PINHEIRO, 2010; APOLINÁRIO et al., 2011). Estas regiões desempenham importante papel no acesso e consolidação da memória de curto prazo e da memória declarativa⁴¹, deste modo, quando comprometidos, conferem ao paciente os primeiros sintomas da DA (REECE, 2015; KANDEL et al., 2013).

Figura 16 - Amígdalas, Córtex Entorrinal e Hipocampo.

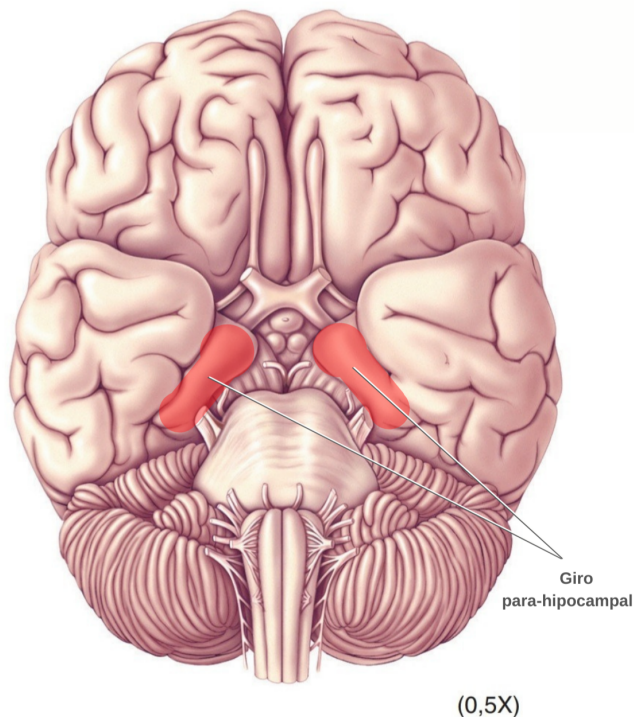


Fonte: BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017; adaptado pela autora.

⁴¹ Memória Declarativa - É um tipo de memória de longo prazo em que você se lembra após pensar conscientemente sobre isso.

Figura 17 - Giro para-hipocampal

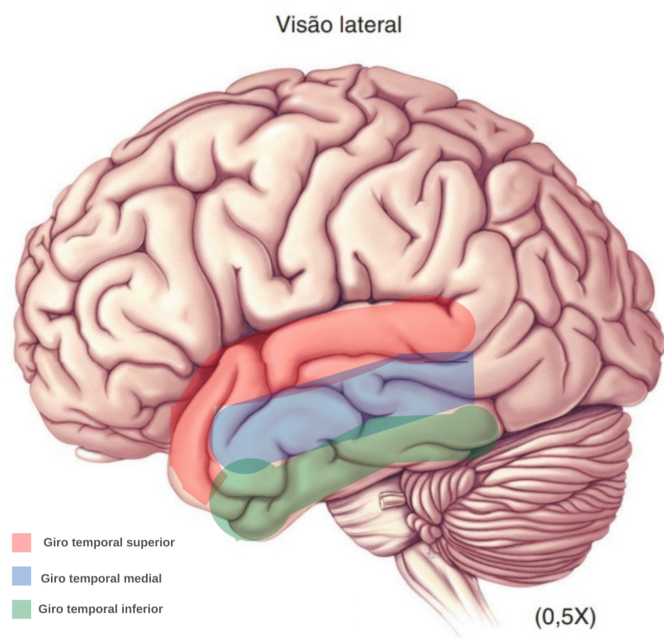
Visão ventral



Fonte: BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017; adaptado pela autora.

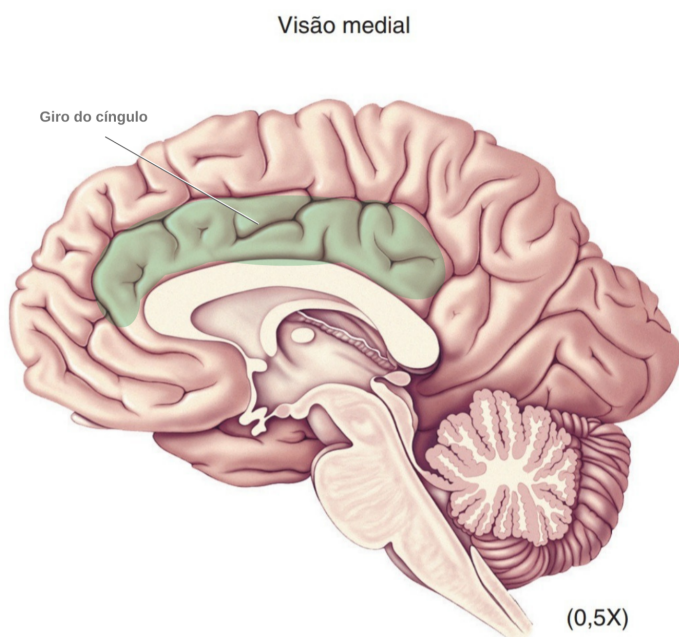
Além dessas regiões, pode-se observar alterações em todo lobo temporal, visto que o pólo temporal e os giros temporal inferior, temporal medial e temporal superior estão comprometidos nesta doença (Figura 18) (TORRES et al., 2012). A ligação entre o sistema límbico e o córtex cerebral, denominado giro cingulado (Figura 19), também está comprometido, o que interfere diretamente nas sensações e emoções do indivíduo (TORRES et al., 2012; EKMAN, 2008).

Figura 18: Giros Temporal Superior, Temporal Medial e Temporal Inferior.



Fonte: BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017; adaptado pela autora.

Figura 19: Giro do Cíngulo ou Giro Cingulado.



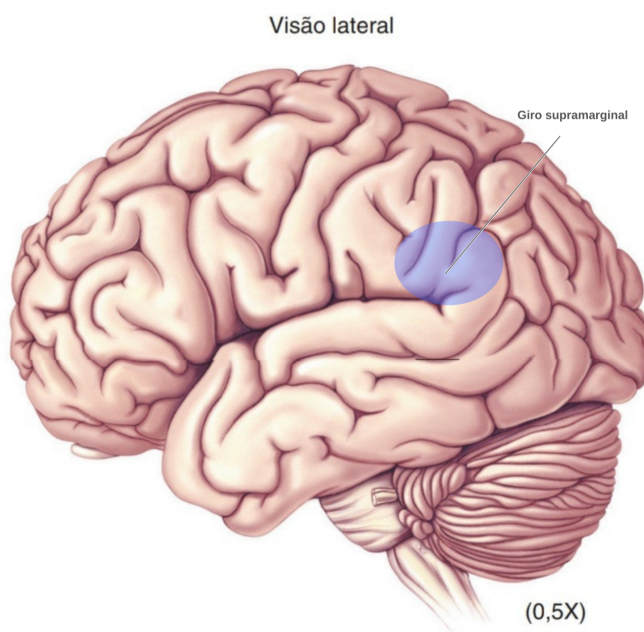
Fonte BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017; adaptado pela autora.

Assim como o lobo temporal, a região occipital do córtex cerebral (Figura 14) está comprometida no paciente com Alzheimer (TORRES et al., 2012). Esta região desempenha

importante papel na associação visual, ou seja, na combinação e reconhecimento de imagens, objetos e/ou pessoas (REECE, 2015; TORRES et al., 2012).

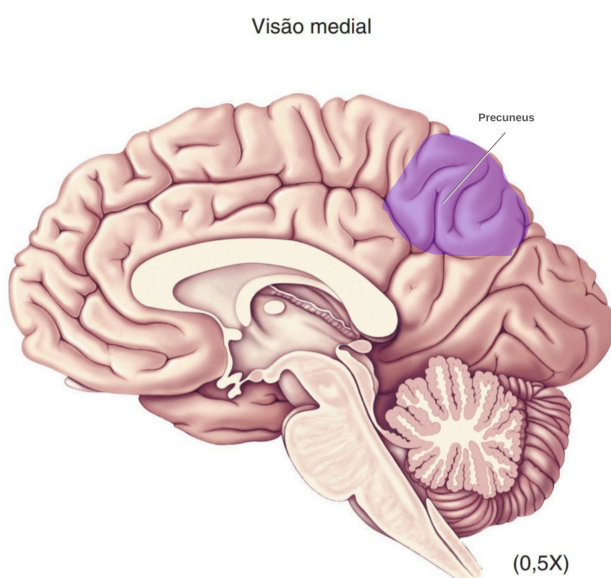
Os lobos frontal e parietal (Figura 14) são menos afetados pela DA do que as regiões anteriormente citadas, contudo, o giro supramarginal (Figura 20), o precuneus (Figura 21) e o córtex temporoparietal de associação (Figura 22) localizados totalmente ou parcialmente no lobo parietal estão comprometidos (FALCO et al., 2016; TORRES et al., 2012).

Figura 20 - Giro Supramarginal.



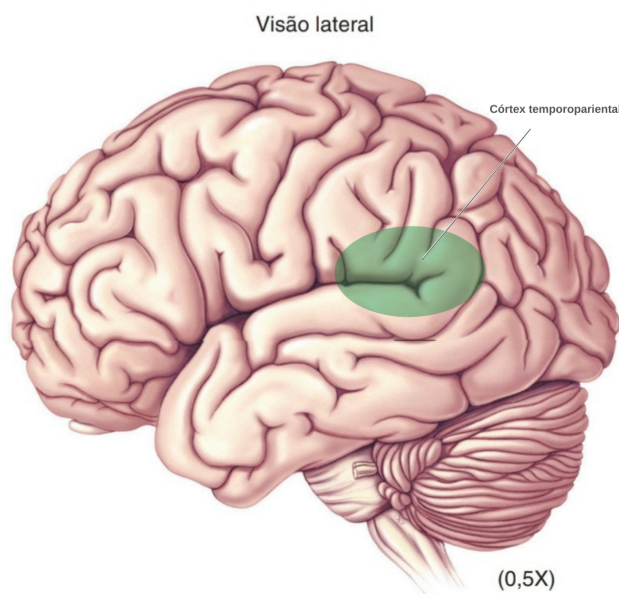
Fonte: BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017; adaptado pela autora.

Figura 21 - Precuneus



Fonte: BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017; adaptado pela autora.

Figura 22 - Córtex Temporoparietal

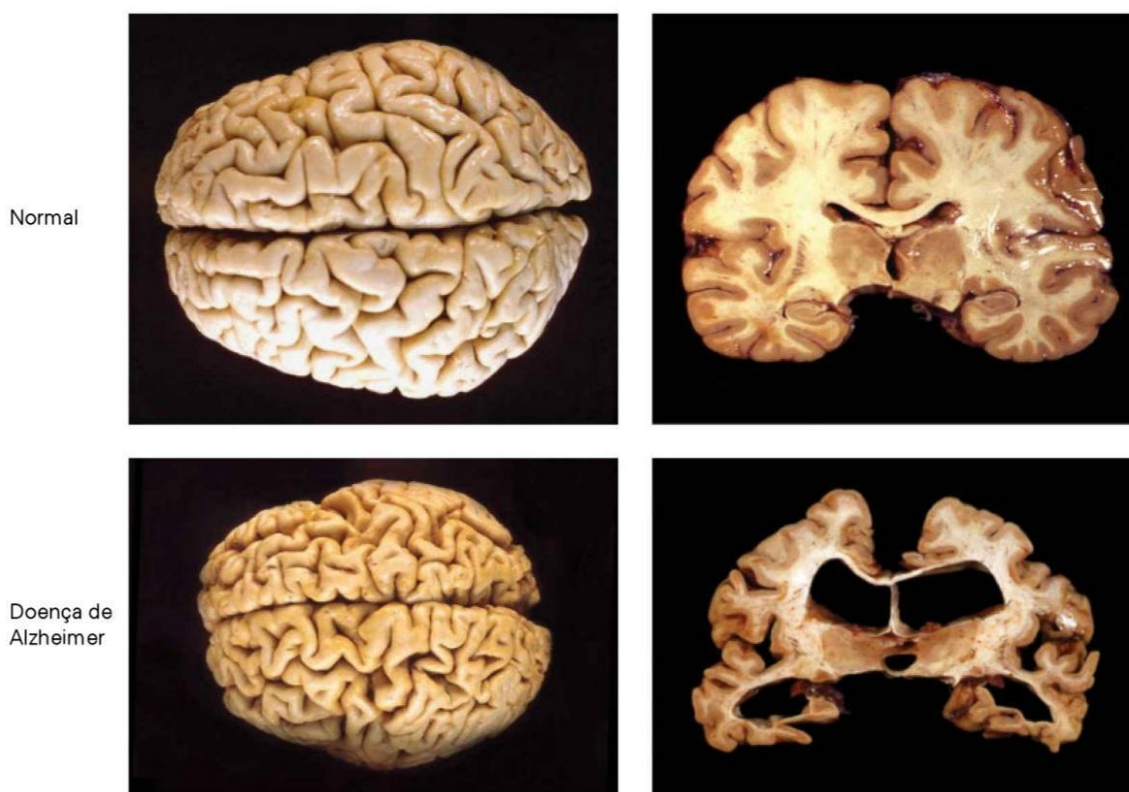


Fonte: BEAR; CONNORS; PARADISO, 2017; adaptado pela autora.

Outras áreas acometidas são as amígdalas (Figura 23) e o núcleo basal, estruturas subcorticais localizadas nos hemisférios cerebrais que estão envolvidas no reconhecimento de emoções e expressões faciais, e também na memória, como o aprendizado, comportamento e a interação social (KANDEL et al., 2013; EKMAN, 2008; TORRES et al., 2012).

Macroscopicamente, é possível observar que todas essas regiões se encontram atrofiadas, isto é, o peso encefálico e as espessuras dos giros foram reduzidos, os sulcos foram alargados e os ventrículos aumentados (Figura 23). Isto se deve ao acúmulo dos marcadores patológicos e a progressiva neurodegeneração que acompanha a doença (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALZHEIMER, 2019; KANDEL et al., 2013).

Figura 23 - Alterações patológicas evidentes no encéfalos de indivíduos com Doença de Alzheimer. Quando comparados com encéfalos saudáveis da mesma idade, é possível identificar encolhimento marcante e o aumento dos ventrículos nos encéfalos de indivíduos com Alzheimer.



Fonte: KANDEL et al., 2013.

4.3.4 - SINTOMAS COM O AVANÇAR DA DOENÇA

De acordo com as áreas do SNC afetadas e suas funções correspondentes, é possível observar a manifestação de sintomas com o avançar da doença. Esta manifestação geralmente ocorre após os 60 anos de idade e piora com o tempo (EKMAN, 2008; PINHEIRO, 2010). Como foi dito brevemente na introdução deste trabalho, a progressão da DA pode ser dividida em 3 fases: a fase leve, moderada e a grave, que refletem o nível de enfraquecimento cognitivo e a perda da autonomia do idoso (LUCAS; FREITAS; MONTEIRO, 2013).

A fase leve ou inicial ocorre entre dez a quinze anos antes da manifestação de qualquer sintoma. No entanto, devido a progressão das lesões histológicas cerebrais, ao final desta fase o paciente normalmente apresenta sinais de esquecimento (PINHEIRO, 2010; EKMAN, 2008). Neste sentido, inicialmente a DA caracteriza-se pela perda da memória recente, visto que o paciente apresenta dificuldades para realizar atividades que envolvem a memória (SERENIKI; VITAL, 2008; LUCAS; FREITAS; MONTEIRO, 2013). Assim, ele não consegue pensar de forma clara, realizar tarefas complexas, manter sua atenção e sua concentração, lembrar de fatos recentes, registrar novas informações, se orientar no tempo e

no espaço, lembrar de datas comemorativas, compromissos, lugares conhecidos e/ou lugares em que guardou seus pertences, além de fazer as mesmas perguntas repetidamente ao longo do dia (ABREU; FORLENZA; BARROS, 2005; LUCAS; FREITAS; MONTEIRO, 2013; ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALZHEIMER, 2019).

A fase moderada ou pré-demencial ocorre entre dois a cinco anos após a manifestação dos primeiros sintomas. Ela caracteriza-se pela perda da autonomia do idoso e a necessidade de cuidados, visto que os défices de memória e os défices cognitivos acentuam-se nesta fase e outras áreas cerebrais estão comprometidas (PINHEIRO, 2010; LUCAS; FREITAS; MONTEIRO, 2013). Desta forma, o paciente passa a ter dificuldades em fazer cálculos, lembrar de palavras, fazer uso da linguagem, leitura, escrita e fala, aprender coisas novas, lidar com situações arriscadas, seguir instruções, cuidar do próprio dinheiro, tomar decisões, reconhecer lugares, objetos e pessoas, compreender profundidade espacial, se vestir, se alimentar, cuidar da higiene pessoal e dormir. Além desses sintomas, nesta fase o idoso também pode apresentar distúrbios comportamentais ou na personalidade, como agressividade, alucinações, hiperatividade, irritabilidade, apatia, agitação, ansiedade e depressão (SERENIKI; VITAL, 2008; ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALZHEIMER, 2019; LUCAS; FREITAS; MONTEIRO, 2013; ABREU; FORLENZA; BARROS, 2005).

A fase grave ou severa é o estágio final da doença. Ela caracteriza-se por uma demência severa em que uma ou mais funções cognitivas foram afetadas, refletindo na perda completa da autonomia (PINHEIRO, 2010). Nesta fase o idoso encontra-se acamado devido a doença, visto que as alucinações visuais ou auditivas se tornam mais frequentes, dificultando a realização de até mesmo atividades simples. Além disso, o paciente se torna incapaz de produzir e compreender a linguagem, passam a trocar o dia pela noite, podem ter dificuldades na interpretação de sensações como calor, frio, e desconforto, na deglutição de alimentos e ainda desenvolver incontinência fecal e urinária (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALZHEIMER, 2019; EKMAN, 2008; LUCAS; FREITAS; MONTEIRO, 2013; FALCO et al., 2016).

Após uma média de nove anos da manifestação dos primeiros sintomas, o idoso vem a óbito devido complicações que acompanham a doença, como a imobilidade ou devido comorbidades clínicas e quadros infecciosos em pacientes que se encontram imunossuprimidos pela DA, como embolia pulmonar e pneumonia. Ainda assim, a expectativa de vida para pacientes com Alzheimer pode se estender, chegando até no máximo vinte anos após seu diagnóstico (PINHEIRO, 2010; ABREU; FORLENZA; BARROS, 2005; FALCO et al., 2016).

5 - CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho objetivou compreender o desenvolvimento da Doença de Alzheimer. Para isto, o primeiro passo para sua elaboração foi criar uma linha de raciocínio em que a proposta de pesquisa fosse facilmente compreendida. Assim, foi decidido que a pesquisa partiria do ponto de vista microscópico e seguiria para o ponto de vista macroscópico.

No entanto, diante das dificuldades encontradas pela autora na compreensão da visão microscópica, tornou-se necessário incluir um capítulo introdutório sobre as estruturas e os processos que ocorrem em um Sistema Nervoso saudável, o que corresponde ao primeiro objetivo específico proposto nesta pesquisa. Após a finalização do primeiro capítulo e a facilidade para a compreensão do segundo, a próxima etapa foi organizar uma nova linha de raciocínio em que as alterações bioquímicas e neuropatológicas envolvidas no desenvolvimento da DA fossem abordadas e relacionadas com base no que foi revisado. Deste modo, os tópicos que configuram o segundo capítulo correspondem aos objetivos específicos 2.2.2 e 2.2.3. Seguindo para o ponto de vista macroscópico, o terceiro e último capítulo abordou as regiões cerebrais afetadas pela doença e a subsequente manifestação de sintomas, o que corresponde novamente ao objetivo específico 2.2.2, além dos objetivos 2.2.4 e 2.2.5. Contudo, para uma melhor compreensão, foi necessário introduzir brevemente neste capítulo a estrutura anatômica do Sistema Nervoso Central, local em que ocorre a Doença de Alzheimer.

Desta forma, a partir de uma extensa revisão bibliográfica com abordagem qualitativa em bases de dados como Scielo, Google Scholar e BVS realizada ao longo desta pesquisa, o objetivo geral deste trabalho foi elucidado, visto que agora tornou-se mais claro para a autora concluir que a DA é uma doença multifatorial alimentada por feedback positivo. Ou seja, seus fatores, sejam eles bioquímicos, genéticos ou imunológicos, são potencializados por este fenômeno, que estimula o desequilíbrio homeostático e caracteriza o ciclo progressivo e irreversível da doença.

Portanto, estas características, em conjunto do envelhecimento demográfico mundial cada vez mais aparente, tornam necessário estudos para aprofundamento do conhecimento sobre as doenças neurodegenerativas a fim de encontrar uma cura definitiva.

6 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABREU, I. D.; FORLENZA, O. V.; BARROS, H. L. Demência de Alzheimer: correlação entre memória e autonomia. *Archives of Clinical Psychiatry*, São Paulo, v. 32, p. 131-136, 2005. DOI 10.1590/S0101-60832005000300005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpc/a/Wc4DqNyF4kzbJP6ZWSm5y3D/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 16 jul. 2021.

A ESTRUTURA do Sistema Nervoso. *In*: BEAR, M. F.; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. **Neurociências**: Desvendando o Sistema Nervoso. 4. ed. [S. l.]: Artmed, 2017. cap. 7, p. 180-217.

ALZHEIMER 'S ASSOCIATION. Facts and Figures. *In*: **Alzheimer 's & Dementia**. [S. l.], 2021. Disponível em: <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/facts-figures>. Acesso em: 17 jul. 2021.

ALZHEIMER 'S DISEASE INTERNATIONAL. Dementia statistics. *In*: **Dementia facts & figures**. [S. l.], 2021. Disponível em: <https://www.alzint.org/about/dementia-facts-figures/dementia-statistics/>. Acesso em: 17 jul. 2021.

APOLINÁRIO, D. et al. Doença de Alzheimer: Diagnóstico. **Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar**: Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar, [s. l.], 31 jan. 2011. Disponível em: https://diretrizes.amb.org.br/ans/doenca_de_alzheimer-diagnostico.pdf. Acesso em: 13 jul. 2021.

APRAHAMIAN, I.; MARTINELLI, J. E.; YASSUDA, M. S. Doença de Alzheimer: revisão da epidemiologia e diagnóstico. *Rev Bras Clin Med*, [s. l.], v. 07, n. 06, p. 27-35, 2009. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Ivan-Aprahamian-2/publication/263808978_Doenca_de_Alzheimer_Revisao_da_Epidemiologia_e_Diagnostico/links/0c96053bee207209ec000000/Doenca-de-Alzheimer-Revisao-da-Epidemiologia-e-Diagnostico.pdf. Acesso em: 14 jul. 2021.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALZHEIMER. Demência. *In*: **Sobre Alzheimer**. [S. l.], 2019. Disponível em: <https://abraz.org.br/2020/sobre-alzheimer/demencia-2/>. Acesso em: 15 jul. 2021.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALZHEIMER. Diagnóstico. *In*: **Sobre Alzheimer**. [S. l.], 2019. Disponível em: <https://abraz.org.br/2020/sobre-alzheimer/diagnostico-2/>. Acesso em: 15 jul. 2021.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALZHEIMER. O que é Alzheimer. *In*: **Sobre Alzheimer**. [S. l.], 2019. Disponível em: <https://abraz.org.br/2020/sobre-alzheimer/o-que-e-alzheimer-2/>. Acesso em: 15 jul. 2021.

BEAR, M. F.; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. **Neurociências**: Desvendando o Sistema Nervoso. artmed 2017. Amígdalas, Córtex Entorrinal e Hipocampo.

BEAR, M. F; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. **Neurociências**: Desvendando o Sistema Nervoso. artmed 2017. Citoesqueleto das Células Neurônais.

BEAR, M. F; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. **Neurociências**: Desvendando o Sistema Nervoso. artmed 2017. Córtex Temporoparietal.

BEAR, M. F; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. **Neurociências**: Desvendando o Sistema Nervoso. artmed 2017. Giro do Cíngulo ou Giro Cingulado.

BEAR, M. F; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. **Neurociências**: Desvendando o Sistema Nervoso. artmed 2017. Giro para-hipocampal.

BEAR, M. F; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. **Neurociências**: Desvendando o Sistema Nervoso. artmed 2017. Giro Supramarginal.

BEAR, M. F; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. **Neurociências**: Desvendando o Sistema Nervoso. artmed 2017. Giros Temporal Superior, Temporal Medial e Temporal Inferior.

BEAR, M. F; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. **Neurociências**: Desvendando o Sistema Nervoso. artmed 2017. Hemisférios Cerebrais.

BEAR, M. F; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. **Neurociências**: Desvendando o Sistema Nervoso. artmed 2017. Lobos do cérebro humano.

BEAR, M. F; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. **Neurociências**: Desvendando o Sistema Nervoso. artmed 2017. Neurônios em contato.

BEAR, M. F; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. **Neurociências**: Desvendando o Sistema Nervoso. artmed 2017. Neurônios pigmentados com a Coloração de Golgi.

BEAR, M. F; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. **Neurociências**: Desvendando o Sistema Nervoso. artmed 2017. Neurônios pigmentados com a Coloração de Nissl.

BEAR, M. F; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. **Neurociências**: Desvendando o Sistema Nervoso. artmed 2017. Órgãos do Sistema Nervoso Central (SNC).

BEAR, M. F; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. **Neurociências**: Desvendando o Sistema Nervoso. artmed 2017. Precuneus.

BEAR, M. F; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. **Neurociências**: Desvendando o Sistema Nervoso. artmed 2017. Regiões do Diencefalo e do Tronco Encefálico.

BEAR, M. F; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. **Neurociências**: Desvendando o Sistema Nervoso. artmed 2017. Regiões do encéfalo.

BEAR, M. F; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. **Neurociências**: Desvendando o Sistema Nervoso. artmed 2017. Regiões especializadas dos neurônios.

BEAR, M. F; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. **Neurociências**: Desvendando o Sistema Nervoso. artmed 2017. Terminais Sinápticos e Sinapses.

BEAR, M. F; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. **Neurociências**: Desvendando o Sistema Nervoso. artmed 2017. Um mapa frenológico.

CONSENTINI, L. A; SIMÃO, A. N. C; DICI, I. IMPORTÂNCIA DO ESTRESSE OXIDATIVO NO ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research - BJSCR**, [s. l.], v. 26, ed. 3, p. 71-77, 2019. Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20190504_113604.pdf. Acesso em: 27 jan. 2022.

DELGADINHO, M. J. C. **Distúrbios do metabolismo do cobre, ferro e zinco**. 2014. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014.

DIAS, N. C. **IMUNOMODULAÇÃO NA PROGRESSÃO DA DOENÇA DE ALZHEIMER**. 2020. TCC (Graduação em Biomedicina) - Faculdade de Ciências em Computação da Saúde, Centro Universitário de Brasília, Brasília, Brasil, 2020.

EKMAN, L. L. **Neurociência**: Fundamentos para a Reabilitação. 3. ed. Hillsboro, Oregon: Elsevier, 2008.

ENGELHARDT, E.; GOMES, M. M. Alzheimer's 100th anniversary of death and his contribution to a better understanding of Senile dementia. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, [s. l.], v. 73, p. 159-162, 2015. DOI 10.1590/0004-282X20140207. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/zWP6WQRdjXYBdCtdKvsQ7mm/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 16 jul. 2021.

ENGELHARDT, E.; GOMES, M. M. **Alzheimer's 100th anniversary of death and his contribution to a better understanding of Senile dementia**. 2015. Desenhos de preparações histológicas do material de Auguste Deter coradas pela técnica de Bielschowsky. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/zWP6WQRdjXYBdCtdKvsQ7mm/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 16 jul. 2021.

FALCO, A. et al. DOENÇA DE ALZHEIMER: HIPÓTESES ETIOLÓGICAS E PERSPECTIVAS DE TRATAMENTO. **DOENÇA DE ALZHEIMER**, Rio de Janeiro, Brasil, v. 39, ed. 1, p. 63-80, 2016. DOI <http://dx.doi.org/10.5935/0100-4042.20150152>. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/qn/a/6QpByS45Z7qYdBDtD5MTNcP/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 3 fev. 2022.

FROTA, N. A. F. et al. Critérios para o diagnóstico de doença de Alzheimer. **Dementia & Neuropsychologia**, [S. l.], p. 05-10, 5 jun. 2011. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/3395/339529025002.pdf>. Acesso em: 14 jul. 2021.

GOEDERT, M.; GHETTI, B. Alois Alzheimer: His Life and Times. **Brain pathology**, [s. l.], v. 17, n. 01, p. 57-62, 2007. DOI 10.1111/j.1750-3639.2007.00056.x. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1750-3639.2007.00056.x>. Acesso em: 8 jul. 2021.

KANDEL, E. R. et al. O encéfalo que envelhece. In: KANDEL, E. R. **Princípios de Neurociências**. 5. ed. New York: Artmed, 2013. cap. 59, p. 1158-1174.

KANDEL, E. R. et al. **Princípios de Neurociências**. New York: Artmed, 2013. Alterações patológicas evidentes no encéfalos de indivíduos com Doença de Alzheimer.

KANDEL, E. R. et al. **Princípios de Neurociências**. New York: Artmed, 2013. Placas e emaranhados no encéfalo com Doença de Alzheimer.

LEAL, M. F. et al. Especificação de cobre e zinco em urina: importância dos metais em doenças neurodegenerativas. **Faculdade de Ciências da Saúde**, Porto, Portugal, 2012. DOI <https://doi.org/10.1590/S0100-40422012001000018>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/trZwNnNfc6XCW7fgNQcdf7s/?lang=pt&format=html#>. Acesso em: 10 jan. 2022.

LEIBING, A. Doença De Alzheimer: (Um) a História. **ACADEMIA: Accelerating the world's research**, [s. l.], 1998. Disponível em: <https://www.academia.edu/download/36693892/HISTALZ2.pdf>. Acesso em: 13 jul. 2021.

LIU, Z. et al. Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases:: From Molecular Mechanisms to Clinical Applications. **Oxidante Medicine and Cellular Longevity**, [s. l.], v. 2017, 2017. DOI <https://doi.org/10.1155/2017/2525967>. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2017/2525967/>. Acesso em: 5 fev. 2022.

LUCAS, C. O.; FREITAS, C.; MONTEIRO, M. I. A Doença de Alzheimer: características, sintomas e intervenções. **Psicologia. PT: O Portal dos Psicólogos**, [s. l.], 27 jan. 2013. Disponível em: <https://www.psicologia.pt/artigos/textos/A0662.pdf>. Acesso em: 19 jun. 2021.

MACHADO, A. P. R.; CARVALHO, I. O.; SOBRINHO, H. M. R. Neuroinflamação na doença de Alzheimer. **Revista Brasileira Militar de Ciências**, Belo Horizonte, MG, Brasil., v. 6, ed. 14, 2020. DOI 10.36414/rbmc.v6i14.33. Disponível em: <https://rbmc.emnuvens.com.br/rbmc/article/download/33/27>. Acesso em: 7 jan. 2022.

MAURER, K. **The history of Alois Alzheimer's first case Auguste D**: How did the eponym "Alzheimer's Disease" come into being?. [S. l.: s. n.], 2006. 13-34 p. DOI

10.1007/978-3-540-37652-1_2. Disponível em:
https://doi.org/10.1007/978-3-540-37652-1_2. Acesso em: 9 jul. 2021.

MIETTO, B. S.; MOSTACADA, K.; MARTINEZ, A. M. B. Neurotrauma and Inflammation: CNS and PNS Responses. **Mediators of Inflammation**, [s. l.], v. 2015, 2015. DOI <https://doi.org/10.1155/2015/251204>. Disponível em:
<https://www.hindawi.com/journals/mi/2015/251204/>. Acesso em: 9 jan. 2022.

MINTER, M. R.; TAYLOR, J. M.; CRACK, P. J. The contribution of neuroinflammation to amyloid toxicity in Alzheimer's disease. **Journal of Neurochemistry**, v. 136, p. 457-474, 2015. DOI <https://doi.org/10.1111/jnc.13411>. Disponível em:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jnc.13411>. Acesso em: 7 jan. 2022.

NEUROCIÊNCIAS: Passado, Presente e Futuro. *In*: BEAR, M. F.; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. **Neurociências: Desvendando o Sistema Nervoso**. 4. ed. [S. l.]: Artmed, 2017. cap. 1, p. 4-21.

NEURÔNIOS e Glia. *In*: BEAR, M. F.; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. **Neurociências: Desvendando o Sistema Nervoso**. 4. ed. [S. l.]: Artmed, 2017. cap. 2, p. 24-54.

NEURÔNIOS, Sinapses e Sinalização. *In*: REECE, J. B. *et al.* **Biologia de Campbell**. 10. ed. [S. l.]: Artmed, 2015. cap. 48, p. 1061-1078.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS); ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **OMS revela principais causas de morte e incapacidade em todo o mundo entre 2000 e 2019**. [S. l.], 9 dez. 2020. Disponível em:
<https://www.paho.org/pt/noticias/9-12-2020-oms-revela-principais-causas-morte-e-incapacidade-em-todo-mundo-entre-2000-e>. Acesso em: 10 jul. 2021.

PAULA, V. J. R.; GUIMARÃES, F. M.; FORLENZA, O. V. Papel da proteína Tau na fisiopatologia da demência frontotemporal. **Archives of Clinical Psychiatry**, São Paulo, 2009. DOI <https://doi.org/10.1590/S0101-60832009000500004>. Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/rpc/a/8rY9xx4R3tPsNj7yxT9Y94N/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 16 jan. 2022.

PINHEIRO, S. I. S. **Efeito do óxido nítrico na proteína Tau: implicação na doença de Alzheimer**. 2010. Dissertação (Mestrado em Bioquímica) - UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR, [S. l.], 2010. Disponível em:
<https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/2947/1/Sara%20Pinheiro%2cTese%20mestrado%20BQ.pdf>. Acesso em: 18 jan. 2022.

PINTO, L. D. **Estudo de complexos de cobre (II) com aminoácidos de interesse para a química do cérebro**. Rio de Janeiro, Brasil, 2010. Sequência de 42 aminoácidos do peptídeo β -amilóide (A β 42) que compõem as placas senis. Disponível em:

<https://www.maxwell.vrac.puc-rio.br/colecao.php?strSecao=resultado&nrSeq=16189@1>. Acesso em: 6 jan. 2022.

PINTO, L. D. **Estudo de complexos de cobre(II) com aminoácidos de interesse para a química do cérebro**. Orientador: Judith Felcman. 2010. Tese (Pós-Graduação em Química) - Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Departamento de Química., Rio de Janeiro, Brasil, 2010. DOI <https://doi.org/10.17771/PUCRio.acad.16189>. Disponível em: <https://www.maxwell.vrac.puc-rio.br/colecao.php?strSecao=resultado&nrSeq=16189@1>. Acesso em: 6 jan. 2022.

SERENIKI, A.; VITAL, M. A. B. F. A Doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, [s. l.], v. 30, 2008. DOI 10.1590/S0101-81082008000200002. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-81082008000200002&lng=pt&tlng=pt. Acesso em: 13 jul. 2021.

SISTEMA Nervoso. *In*: REECE, J. B. *et al.* **Biologia de Campbell**. 10. ed. [S. l.]: Artmed, 2015. cap. 49, p. 1079-1100.

TORRES, K. C. L *et al.* Biomarcadores na doença de Alzheimer. **Geriatria e Gerontologia**, Belo Horizonte, MG, Brasil., p. 273-282, 2012. Disponível em: <https://cdn.publisher.gn1.link/ggaging.com/pdf/v6n3a07.pdf>. Acesso em: 6 jan. 2022.

TRANSMISSÃO Sináptica. *In*: BEAR, M. F.; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. **Neurociências: Desvendando o Sistema Nervoso**. 4. ed. [S. l.]: Artmed, 2017. cap. 5, p. 110-142.

UM GUIA Ilustrado da Neuroanatomia Humana. *In*: BEAR, M. F.; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. **Neurociências: Desvendando o Sistema Nervoso**. 4. ed. [S. l.]: Artmed, 2017. cap. 7 - Apêndice, p. 220-262.

VIEGAS, F. P. D et al. Doença de Alzheimer: Caracterização, Evolução e Implicações do Processo Neuroinflamatório. **Revista Virtual de Química**, [s. l.], v. 3, ed. 4, 2011. DOI <http://dx.doi.org/10.5935/1984-6835.20110034>. Disponível em: <https://rvq-sub.sbq.org.br/index.php/rvq/article/view/163/190>. Acesso em: 15 jan. 2022.

VIEIRA, G. D. et al. A deposição de peptídeo beta-amiloide e as alterações vasculares presentes na doença de Alzheimer. **J Health Biol Sci.**, v. 2, n. 4, p. 218-223, 2014. DOI: 10.12622/2317-3076jhbs.v2i4.98p.2182014. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/13236/2/A%20deposicao%20de%20peptideo%20beta-amiloide.pdf>. Acesso em: 13 jan. 2022