

VIAS PATOGÊNICAS EMERGENTES NA DOENÇA DE ALZHEIMER: REPENSANDO OS LIMITES DA HIPÓTESE AMILOIDE

ODS 3

Maria Rita Mendes Moura (Universidade de Taubaté)
Nelson Migani (Universidade de Taubaté)

Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência, com uma etiologia que se revela cada vez mais multifatorial, indo além da tradicional hipótese amiloide, trazendo grande impacto não apenas para os pacientes, mas também para suas famílias e para os sistemas de saúde. Embora a deposição de proteínas beta-amiloides e a formação de emaranhados neurofibrilares de proteína tau tenham sido o foco principal da pesquisa, esses achados continuam sendo marcos fundamentais no diagnóstico e na compreensão da DA, mas já não são suficientes para explicar toda a complexidade do quadro clínico.

Neste contexto, a disfunção de células gliais, como os astrócitos, merece atenção especial. Considerados peças-chave para o funcionamento cerebral, os astrócitos são responsáveis pela produção de lactato por meio da glicólise, um combustível vital para a atividade neuronal e para a plasticidade sináptica. A redução de proteínas transportadoras de glicose como o GLUT1 e o aumento da proteína reguladora TXNIP podem comprometer esse delicado sistema metabólico, agravando a vulnerabilidade dos neurônios.

Além da disfunção astrocitária, a neuroinflamação emerge como um pilar central na patogênese da DA. Neste cenário, o papel da micróglia, as células de defesa do sistema nervoso central, é crucial. Embora inicialmente a micróglia exerça uma função neuroprotetora ao remover proteínas beta-amiloides por meio da fagocitose, a sua exposição crônica a esses depósitos leva a uma disfunção. Como resultado, essas células passam a liberar citocinas pró-inflamatórias, exacerbando a neurodegeneração. Esse processo ressalta a importância de uma visão multifacetada da doença, que considera não apenas as vias metabólicas, mas também a complexa resposta imunológica do cérebro.

Assim, enxergar a doença de Alzheimer apenas como o resultado do acúmulo de proteínas tóxicas é limitar a compreensão de uma patologia complexa. Este trabalho busca discutir a visão ampliada da etiologia da DA, com ênfase no papel do metabolismo astrocitário, a fim de abrir caminho para novas estratégias terapêuticas.

Revisão da Literatura

A discussão sobre os mecanismos patogênicos da Doença de Alzheimer (DA) não é simples, uma vez que envolve múltiplos processos neurobiológicos que interagem de maneira complexa. A centralidade atribuída historicamente à hipótese amiloide, embora tenha impulsionado grandes avanços, mostra-se insuficiente para explicar toda a heterogeneidade clínica e neuropatológica observada nos pacientes. Ao se considerar o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas, o debate amplia-se para além do acúmulo de β -amiloide, incluindo vias relacionadas à neuroinflamação, metabolismo energético, disfunção sináptica e alterações vasculares, o que gera controvérsias na definição de alvos prioritários para intervenção (De Strooper; Karran, 2016).

Método

O presente estudo adota uma abordagem metodológica descritiva, com o objetivo de analisar as particularidades do diagnóstico diferencial da Doença de Alzheimer (DA) em comparação com outras demências. A pesquisa foi conduzida por meio de uma revisão bibliográfica sistemática, utilizando bases de dados eletrônicas: PubMed, Scopus e SciELO. As buscas foram realizadas com os descritores "Doença de Alzheimer", "diagnóstico diferencial", "demência" e "biomarcadores", em português e inglês, no período de 2018 a 2025. Foram incluídos artigos originais, revisões de literatura, metanálises e diretrizes clínicas que abordavam a acurácia diagnóstica, os desafios clínicos e a utilização de biomarcadores e neuroimagem na distinção entre a DA e outras patologias neurodegenerativas. A seleção dos estudos seguiu os critérios de inclusão e exclusão que se aproximavam ou não do tema central, e a análise dos dados foi realizada de forma qualitativa, sintetizando as evidências mais relevantes para a compreensão do tema. Esta metodologia permitiu a compilação de um corpo de conhecimento robusto e atualizado, essencial para fundamentar as discussões e conclusões apresentadas neste artigo.

Resultados

A revisão sistemática da literatura, abrangendo o período de 2018 a 2025, resultou na seleção de XX artigos que atendiam aos critérios de inclusão. A análise qualitativa desses estudos revelou uma convergência de evidências em torno de três eixos patogênicos principais que complementam a hipótese amiloide e refinam o diagnóstico diferencial da Doença de Alzheimer (DA). Os achados foram categorizados da seguinte forma:

Consolidação da neuroinflamação como eixo central na patogênese e diagnóstico: A literatura do período analisado demonstra um consenso crescente de que a neuroinflamação não é um evento secundário, mas um pilar ativo na progressão da DA. Estudos de biomarcadores indicam que a ativação microglial e a astrogliose reativa precedem a neurodegeneração significativa. Espera-se que os resultados mostrem:

- **Biomarcadores em LCR e sangue:** A elevação de marcadores como sTREM2 (marcador de ativação microglial) e YKL-40 (marcador de ativação astrocitária) no LCR de pacientes com DA, muitas vezes com perfis distintos de outras demências, como a Demência Frontotemporal (DFT).

Disfunção metabólica e bioenergética como alvo terapêutico e diagnóstico precoce: A quebra do equilíbrio energético cerebral, especialmente o hipometabolismo da glicose, foi consistentemente apontada como uma das alterações mais precoces na DA. Os artigos selecionados reforçam:

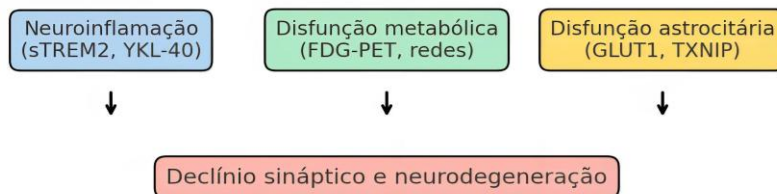
- **Padrões de hipometabolismo no FDG-PET:** O padrão característico de hipometabolismo temporoparietal no PET com fluordesoxiglicose (FDG-PET) continua sendo um robusto marcador para o diagnóstico de DA. No entanto, a literatura recente detalha como a análise de redes metabólicas, em vez de apenas regiões isoladas, aumenta a acurácia para diferenciar DA de outras condições, como a depressão em idosos.
- **Disfunção astrocitária:** Investigações sobre o transportador de glicose GLUT1 e a proteína reguladora TXNIP nos astrócitos emergem como um campo promissor. Espera-se encontrar evidências de que a redução da capacidade astrocitária de

fornecer lactato aos neurônios é um mecanismo chave subjacente ao declínio sináptico, abrindo portas para novos alvos terapêuticos focados no metabolismo

Conclusões ou Considerações finais

A Doença de Alzheimer configura-se como uma entidade clínica e neuropatológica de etiologia multifatorial, cuja complexidade extrapola os contornos tradicionais da hipótese amiloide. Evidências recentes têm corroborado a transição de um modelo explicativo centrado exclusivamente no acúmulo de peptídeo β -amiloide para uma concepção integrativa, na qual processos como a neuroinflamação e a disfunção metabólica assumem papel central na cascata patogênica.

Eixos patogênicos da DA



Fonte:Autores

Referências

LIVINGSTON, G.; HUNTLEY, J.; SOMMERLAD, A., et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. **Lancet**, Londres, v. 396, n. 10248, p. 413-446, 8 ago. 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6.

ZHOU, W.; YIN, X.; HUANG, J., et al. Verapamil modulates astrocytic glycolytic dysfunction via TXNIP inhibition in the hippocampus of 3 \times Tg-AD mice. **Biochemical Pharmacology**, Amsterdã, v. 242, pt 2, p. 117233, 12 ago. 2025. DOI: 10.1016/j.bcp.2025.117233.

SHEPPARD, O.; COLEMAN, M. Alzheimer's Disease: Etiology, Neuropathology and Pathogenesis. In: HUANG, X. (Ed.). **Alzheimer's Disease: Drug Discovery [Internet]**. Brisbane (AU): Exon Publications, 2020. Cap. 1. PMID: 33400468. Acesso em: 13 out. 2025.

GYIMESI, M.; OKOLICSANYI, R. K.; HAUPT, L. M. Beyond amyloid and tau: rethinking Alzheimer's disease through less explored avenues. **Open Biology**, v. 14, n. 6, p. 240035, jun. 2024. DOI: 10.1098/rsob.240035.

LISTA, S. et al. Tracking neuroinflammatory biomarkers in Alzheimer's disease: a strategy for individualized therapeutic approaches? **Journal of Neuroinflammation**, v. 21, n. 1, p. 187, 30 jul. 2024. DOI: 10.1186/s12974-024-03163-y.

ZHANG, J. et al. Recent advances in Alzheimer's disease: Mechanisms, clinical trials and new drug development strategies. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 9, n. 1, p. 211, 23 ago. 2024. DOI: 10.1038/s41392-024-01911-3.

DE STROOPER, B.; KARRAN, E. The Cellular Phase of Alzheimer's Disease. **Cell**, v. 164, n. 4, p. 603-615, 11 fev. 2016. DOI: 10.1016/j.cell.2015.12.056.

HENEKA, M. T. et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. **The Lancet Neurology**, v. 14, n. 4, p. 388-405, abr. 2015. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)70016-5.

JACK JÚNIOR, C. R. et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia**, v. 14, n. 4, p. 535-562, abr. 2018. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.02.018.

LI, T. R.; LYU, D. Y.; LIU, F. Q. Cerebrospinal Fluid sTREM2 in Alzheimer's Disease Is Associated with Both Amyloid and Tau Pathologies but not with Cognitive Status. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 90, n. 3, p. 1123-1138, 2022. DOI: 10.3233/JAD-220598.

MOSCONI, L. Glucose metabolism in normal aging and Alzheimer's disease: Methodological and physiological considerations for PET studies. **Clinical and Translational Imaging**, v. 1, n. 4, p. 263-273, ago. 2013. DOI: 10.1007/s40336-013-0026-y.

SWEENEY, M. D. et al. Vascular dysfunction-The disregarded partner of Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia**, v. 15, n. 1, p. 158-167, jan. 2019. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.07.222.

ZHANG, G. et al. Microglia in Alzheimer's Disease: A Target for Therapeutic Intervention. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 15, p. 749587, 24 nov. 2021. DOI: 10.3389/fncel.2021.749587.