

CAPITULO DE LIVRO - SAÚDE E TRANSFORMAÇÃO DIGITAL

DOENÇA DE ALZHEIMER: DA FISIOPATOLOGIA MOLECULAR À PRÁTICA CLÍNICA

Pedro Henrique Góis De Oliveira (pedrogoiscontato@gmail.com)

Carolina Boldi Frade (cboldifrade@gmail.com)

Roberta Mariano Da Motta Floresta (robertamarianofloresta@hotmail.com)

Capítulo 12: Doença de Alzheimer: Da Fisiopatologia Molecular à Prática Clínica

1. Introdução

A Doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência em todo o mundo, representando um dos maiores desafios de saúde pública do século XXI. Caracteriza-se como uma desordem neurodegenerativa progressiva e irreversível que afeta predominantemente a população idosa, manifestando-se através de um declínio insidioso na memória, cognição e capacidade funcional. Por décadas, o diagnóstico era de exclusão e o tratamento puramente sintomático. No entanto, avanços monumentais na compreensão de sua fisiopatologia e no desenvolvimento de biomarcadores e terapias modificadoras da doença estão transformando radicalmente o cenário. Este capítulo oferece

uma visão integrada da DA, abordando desde seus fundamentos moleculares até as mais recentes estratégias diagnósticas e terapêuticas que estão começando a chegar à prática clínica.

2. Epidemiologia e Fatores de Risco

Estima-se que mais de 50 milhões de pessoas vivam com demência globalmente, com a DA contribuindo para 60-70% desses casos. A prevalência dobra aproximadamente a cada cinco anos após os 65 anos de idade, tornando o envelhecimento o principal fator de risco não modificável. Fatores genéticos também desempenham um papel crucial; enquanto mutações autossômicas dominantes (nos genes APP, PSEN1, PSEN2) causam formas raras de início precoce, a variante alélica $\epsilon 4$ do gene da apolipoproteína E (APOE4) é o mais importante fator de risco genético para a DA de início tardio, a forma mais comum da doença. Fatores de risco modificáveis, muitos dos quais vasculares, incluem hipertensão arterial, diabetes mellitus, obesidade, tabagismo, sedentarismo e baixo nível educacional.

3. Fisiopatologia: A Cascata Amiloide e o Papel da Proteína Tau

A DA é definida por duas lesões neuropatológicas cardinais: as placas senis extracelulares, compostas pelo peptídeo beta-amiloide ($A\beta$), e os emaranhados neurofibrilares intracelulares, formados pela proteína tau hiperfosforilada.

A Hipótese da Cascata Amiloide: Esta teoria postula que o evento inicial e central na patogênese da DA é o desequilíbrio entre a produção e a depuração do peptídeo $A\beta$, especialmente a sua isoforma mais tóxica de 42 aminoácidos ($A\beta 42$). O $A\beta$ é derivado da clivagem sequencial da Proteína Precursora Amiloide (APP) pelas enzimas β -secretase e γ -secretase. O acúmulo de $A\beta 42$ leva à sua agregação, formando oligômeros solúveis (considerados as espécies mais neurotóxicas), que posteriormente se depositam como fibrilas insolúveis nas placas amiloides. Este processo desencadeia uma cascata de eventos secundários, incluindo disfunção sináptica, neuroinflamação e a patologia tau.

A Patologia Tau: Em condições fisiológicas, a proteína tau está associada aos microtúbulos, garantindo a estabilidade do citoesqueleto neuronal. Na DA, a tau torna-se anormalmente hiperfosforilada, o que a faz se dissociar dos

microtúbulos e se agregar em filamentos helicoidais pareados, que formam os emaranhados neurofibrilares. Este processo leva ao colapso do transporte axonal e, por fim, à morte neuronal. A progressão topográfica da patologia tau no cérebro correlaciona-se fortemente com a gravidade do declínio cognitivo observado clinicamente.

4. Quadro Clínico e Estadiamento

A apresentação clínica da DA é tipicamente marcada por um início insidioso e uma progressão gradual.

Fase Pré-clínica: Dura de 10 a 20 anos, na qual as patologias A β e tau já estão se acumulando no cérebro, mas o indivíduo permanece cognitivamente normal. Esta fase só pode ser identificada por meio de biomarcadores.

Fase de Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) devido à DA: Caracteriza-se por um declínio cognitivo subjetivo e objetivamente mensurável (principalmente na memória episódica), mas que ainda não interfere significativamente nas atividades de vida diária.

Fase Demencial: Dividida em leve, moderada e grave. Na fase leve, o déficit de memória torna-se mais pronunciado, acompanhado por dificuldades de linguagem (anomia) e desorientação espacial. Na fase moderada, o paciente torna-se dependente para atividades instrumentais e básicas da vida diária, e podem surgir sintomas neuropsiquiátricos (apatia, agitação, psicose). Na fase grave, há perda completa da autonomia, com déficits motores, incontinência e mutismo.

5. A Revolução Diagnóstica: O Uso de Biomarcadores

O diagnóstico da DA foi transformado pelo arcabouço "AT(N)", que classifica a doença com base em biomarcadores de Amiloide (A), Tau (T) e Neurodegeneração (N).

Neuroimagem: A Ressonância Magnética (RM) estrutural pode mostrar atrofia do hipocampo e do córtex temporoparietal (marcador 'N'). A Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) com ligantes específicos permite a visualização in

vivo de placas amiloides (PET-Amiloide, marcador 'A') e de emaranhados de tau (PET-Tau, marcador 'T').

Análise do Líquido Cefalorraquidiano (LCR): A análise do LCR revela um perfil característico na DA: baixos níveis de A β 42 (indicando seu sequestro nas placas cerebrais) e altos níveis de tau total e tau fosforilada (p-tau), refletindo a neurodegeneração e a patologia tau.

Biomarcadores Sanguíneos: A mais recente fronteira diagnóstica é a dos biomarcadores plasmáticos. A medição da p-tau217 no sangue demonstrou uma acurácia excepcional para detectar a patologia amiloide e tau, com desempenho comparável aos exames de PET e LCR, prometendo revolucionar o acesso ao diagnóstico precoce e preciso.

6. Abordagem Terapêutica: Do Sintomático ao Modificador da Doença

Tratamento Sintomático: Por muitos anos, as únicas opções disponíveis visavam modular os sistemas de neurotransmissores. Os inibidores da acetilcolinesterase (Donepezila, Rivastigmina, Galantamina) e o antagonista do receptor NMDA (Memantina) oferecem um benefício modesto e temporário nos sintomas cognitivos, mas não alteram o curso da doença.

Terapias Modificadoras da Doença (TMDs): A validação da hipótese amiloide abriu caminho para as TMDs. Os anticorpos monoclonais anti-amiloide, como Lecanemab e Donanemab, demonstraram em ensaios clínicos de fase 3 que a remoção das placas amiloides resulta em uma desaceleração modesta, porém estatisticamente significativa, do declínio clínico e funcional em pacientes na fase inicial da DA. Esses medicamentos representam o primeiro avanço real na modificação do curso da doença, mas seu uso é complexo, restrito a uma população específica e associado a efeitos colaterais importantes, como as anormalidades de imagem relacionadas ao amiloide (ARIA).

7. Prevenção e Perspectivas Futuras

Diante dos desafios do tratamento, a prevenção ganhou destaque. O estudo FINGER demonstrou que uma intervenção multidomínial, focada em dieta, exercício, estimulação cognitiva e controle de risco vascular, pode proteger a função cognitiva em idosos em risco. Essa abordagem preventiva é hoje uma

recomendação central. As perspectivas futuras da pesquisa incluem o desenvolvimento de terapias anti-tau, agentes anti-inflamatórios, e a combinação de diferentes abordagens terapêuticas. A era dos biomarcadores sanguíneos facilitará a condução de ensaios de prevenção em indivíduos assintomáticos, permitindo intervenções cada vez mais precoces, antes que o dano neuronal seja irreversível. A jornada contra a Doença de Alzheimer é longa, mas a ciência nunca esteve tão perto de transformar seu prognóstico.

Referências Bibliográficas

Cummings, J., Aisen, P., & Apostolova, L. G. (2021). Alzheimer's disease drug development pipeline: 2021. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 7(1), e12179.

GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. (2022). Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecast prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Public Health*, 7(2), e105-e125.

Hardy, J. A., & Higgins, G. A. (1992). Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*, 256(5054), 184-185.

Jack, C. R., Jr., Bennett, D. A., Blennow, K., et al. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 14(4), 535-562.

Ngandu, T., Lehtisalo, J., Solomon, A., et al. (2015). A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *The Lancet*, 385(9984), 2255-2263.

Palmqvist, S., Janelidze, S., Quiroz, Y. T., et al. (2020). Discriminative Accuracy of Plasma Phospho-Tau217 for Alzheimer Disease vs Other Neurodegenerative Disorders. *JAMA*, 324(8), 772-781.

Scheltens, P., De Strooper, B., Kivipelto, M., et al. (2021). Alzheimer's disease. *The Lancet*, 397(10284), 1577-1590.

Sims, J. R., Zimmer, J. A., Evans, C. D., et al. (2023). Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 330(6), 512-527.

Sperling, R. A., Donohue, M. C., Aisen, P. S., et al. (2020). A Trial of Solanezumab in Older Adults with Asymptomatic Amyloid Deposition. *The New England Journal of Medicine*, 382(24), 2291-2303.

van Dyck, C. H., Swanson, C. J., Aisen, P., et al. (2023). Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *The New England Journal of Medicine*, 388(1), 9-21.

Palavras-chave: alzheimer.