

---

# MECANISMOS NEUROBIOLÓGICOS DA DOENÇA DE ALZHEIMER: PESQUISA SOBRE AS ALTERAÇÕES NEUROQUÍMICAS E NEUROPATOLÓGICAS DE PACIENTES COM ALZHEIMER

Ciências da Saúde, Edição 121 ABR/23 / 03/04/2023

REGISTRO DOI: 10.5281/zenodo.7794322

---

Amanda Cristina Pinheiro Carvalho<sup>1</sup>

Bárbara Fontinele Castro de Araújo<sup>2</sup>

Carolline Damas de Andrade Oliveira<sup>3</sup>

Daniella Gomes Rodrigues de Morais<sup>4</sup>

Denise Nunes Rodrigues Valadares<sup>5</sup>

Edmundo Machado Ferraz Neto<sup>6</sup>

Eron Matheus Leite Moreira<sup>7</sup>

Fernanda Oliveira de Moraes Rego<sup>8</sup>

Frederico Fernandes Queiroga<sup>9</sup>

Giovanna Vinagre Gruppi<sup>10</sup>

Glacy Celeste Monteiro Gomes<sup>11</sup>

Lara Alaó Domingues<sup>12</sup>

Lênio Airam de Pinho<sup>13</sup>

Safira Monteiro Costa<sup>14</sup>

Victória Souza Araújo<sup>15</sup>

---

## RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) é uma desordem neurodegenerativa progressiva e a principal causa de demência em todo o mundo. Este artigo apresenta uma revisão das principais alterações neuroquímicas e neuropatológicas associadas à DA, incluindo a formação de placas amiloides, emaranhados neurofibrilares, neuroinflamação, disfunção mitocondrial e disfunção da homeostase do cálcio. Além disso, são discutidas possíveis intervenções terapêuticas e os avanços na pesquisa atual.

**Palavras-chave:** doença de Alzheimer, placas amiloides, emaranhados neurofibrilares, neuroinflamação, disfunção mitocondrial, homeostase do cálcio.

## **ABSTRACT**

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder and the leading cause of dementia worldwide. This article presents a review of the main neurochemical and neuropathological changes associated with AD, including the formation of amyloid plaques, neurofibrillary tangles, neuroinflammation, mitochondrial dysfunction, and calcium homeostasis dysfunction. In addition, possible therapeutic interventions and advances in current research are discussed.

**Keywords:** Alzheimer's disease, amyloid plaques, neurofibrillary tangles, neuroinflammation, mitochondrial dysfunction, calcium homeostasis.

## **INTRODUÇÃO**

A doença de Alzheimer (DA) afeta aproximadamente 50 milhões de pessoas em todo o mundo, e esse número está aumentando rapidamente devido ao envelhecimento da população (Alzheimer's Disease International, 2021). A DA é caracterizada por um declínio progressivo das funções cognitivas e comportamentais, o que resulta em perda de independência e qualidade de vida para os pacientes e seus cuidadores (De Strooper & Karran, 2016). Apesar de décadas de pesquisa, a etiologia e os mecanismos patológicos subjacentes da DA permanecem incompletamente compreendidos. Neste artigo, revisamos as

principais alterações neuroquímicas e neuropatológicas associadas à DA e discutimos possíveis intervenções terapêuticas e os avanços na pesquisa atual.

## **METODOLOGIA**

Foi realizada uma revisão da literatura científica utilizando as bases de dados PubMed, Scopus e Web of Science. Foram incluídos artigos originais, revisões e meta-análises publicados entre 2000 e 2021, com foco nas principais alterações neuroquímicas e neuropatológicas associadas à DA, bem como nas possíveis intervenções terapêuticas. Os critérios de inclusão e exclusão foram aplicados de acordo com a relevância do tema e a qualidade da metodologia e análise dos estudos.

## **REVISÃO DE LITERATURA**

### **Acúmulo de beta-amiloide (A $\beta$ )**

O acúmulo anormal de peptídeos A $\beta$  no cérebro é um dos principais eventos patológicos na DA (Selkoe & Hardy, 2016). Os peptídeos A $\beta$  são gerados pela clivagem da proteína precursora amiloide (APP) por enzimas  $\beta$  e  $\gamma$ -secretase. A agregação destes peptídeos leva à formação de placas amiloides extracelulares que promovem disfunção sináptica e perda neuronal (Mucke & Selkoe, 2012). Estudos têm investigado a relação entre o acúmulo de A $\beta$  e a progressão da DA, buscando desenvolver terapias que visem reduzir a formação de placas amiloides ou promover sua degradação (De Strooper & Karran, 2016).

### **Emaranhados neurofibrilares**

A hiperfosforilação da proteína tau é outra característica patológica da DA (Iqbal et al., 2016). A proteína tau normalmente estabiliza os microtúbulos, mas quando hiperfosforilada, se desassocia dos microtúbulos e se acumula em emaranhados neurofibrilares intracelulares (Ballatore et al., 2007). A formação de emaranhados neurofibrilares leva à disfunção do citoesqueleto e eventual morte neuronal, contribuindo para a progressão da DA (Wang & Mandelkow, 2016). Terapias que visam reduzir a hiperfosforilação da tau ou promover a sua degradação estão

sendo estudadas e têm mostrado resultados promissores em modelos pré-clínicos (Gauthier et al., 2016). Além disso, o desenvolvimento de biomarcadores específicos para a proteína tau hiperfosforilada poderia melhorar o diagnóstico e monitoramento da DA (Hampel et al., 2018).

## **Neuroinflamação**

A neuroinflamação é um componente-chave da resposta patológica na DA, envolvendo a ativação crônica de células imunes residentes no cérebro, como microglia e astrócitos (Heneka et al., 2015). Essas células liberam mediadores inflamatórios que podem exacerbar a neurodegeneração e contribuir para a progressão da doença (Calsolaro & Edison, 2016). Diversas abordagens terapêuticas que visam modulação da resposta inflamatória estão sendo investigadas, incluindo inibidores de enzimas inflamatórias e agentes anti-inflamatórios (Akiyama et al., 2000; McGeer & McGeer, 2013).

## **Disfunção mitocondrial**

As mitocôndrias são fundamentais na produção de energia e manutenção da homeostase celular. Na DA, as mitocôndrias apresentam disfunção e estresse oxidativo, contribuindo para a degeneração e morte neuronal (Swerdlow, 2018). Abordagens terapêuticas que visam melhorar a função mitocondrial e reduzir o estresse oxidativo têm sido exploradas, incluindo a administração de antioxidantes e a modulação da biogênese mitocondrial (Reddy & Beal, 2008; Fang et al., 2019).

## **Perda sináptica e neuronal**

A interrupção da comunicação entre os neurônios, devido à disfunção sináptica e à perda neuronal, é central para o declínio cognitivo e as alterações comportamentais observadas na DA (Spires-Jones & Hyman, 2014). Pesquisas têm focado na identificação de estratégias que promovam a neuroplasticidade e a preservação neuronal, como o uso de fatores neurotróficos e a estimulação cognitiva (Nagahara & Tuszynski, 2011; Figueiro et al., 2013).

## **Alterações neuroquímicas**

A DA está associada à desregulação de neurotransmissores, como acetilcolina, glutamato, serotonina e dopamina (Francis et al., 1999; Kumar & Singh, 2015). A reposição de neurotransmissores deficitários ou a modulação de seus receptores tem sido utilizada no tratamento sintomático da DA, como a administração de inibidores da acetilcolinesterase e antagonistas do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) (Birks, 2006; McShane et al., 2006).

## **Disfunção da homeostase do cálcio**

O desequilíbrio na homeostase do cálcio intracelular pode levar à disfunção neuronal e à morte celular na DA (Bezprozvanny & Mattson, 2008). A ligação à proteínas ligadas ao cálcio, como a calmodulina e a calreticulina, está envolvida na regulação da homeostase do cálcio e na sinalização intracelular (Berridge, 2010). Alterações nessas proteínas podem contribuir para a neurodegeneração na DA (Popugaeva et al., 2017). Possíveis intervenções terapêuticas para restaurar a homeostase do cálcio incluem moduladores dos canais de cálcio, como bloqueadores de canais de cálcio dependentes de voltagem e inibidores do receptor de rianodina (Supnet & Bezprozvanny, 2010; Chakroborty & Stutzmann, 2014).

## **DISCUSSÃO**

A compreensão dos mecanismos neurobiológicos subjacentes à DA é fundamental para o desenvolvimento de terapias eficazes. Embora a hipótese das placas amiloides tenha sido o foco principal da pesquisa em DA nas últimas décadas, estudos recentes também destacaram a importância dos emaranhados neurofibrilares, neuroinflamação, disfunção mitocondrial e disfunção da homeostase do cálcio na patogênese da doença. A interação complexa entre esses fatores contribui para a progressão da DA e sugere que uma abordagem terapêutica multifacetada pode ser necessária para combater a doença efetivamente.

A hipótese das placas amiloides continua sendo um alvo importante na pesquisa da DA, e várias terapias têm sido desenvolvidas para reduzir a formação de placas ou promover a sua degradação. No entanto, os resultados clínicos têm sido mistos, e nenhum tratamento baseado na hipótese das placas amiloides mostrou ser eficaz em reverter ou interromper a progressão da doença até o momento (Selkoe & Hardy, 2016). Isso sugere que, embora a formação de placas amiloides desempenhe um papel na DA, outros fatores também devem ser considerados.

A hiperfosforilação da proteína tau e a formação de emaranhados neurofibrilares também são aspectos cruciais na patogênese da DA (Ballatore et al., 2007). Várias terapias estão sendo desenvolvidas para reduzir a hiperfosforilação da tau ou promover a sua degradação, mas, assim como com as terapias baseadas em placas amiloides, os resultados clínicos têm sido limitados (Gauthier et al., 2016). A pesquisa futura deve se concentrar em elucidar os mecanismos pelos quais a proteína tau hiperfosforilada contribui para a neurodegeneração e explorar novas abordagens terapêuticas que visem a tau.

A neuroinflamação é outra área de interesse crescente na pesquisa da DA, com estudos mostrando que a ativação crônica de células imunes residentes no cérebro, como a microglia e os astrócitos, contribui para a neurodegeneração e a progressão da doença (Heneka et al., 2015). Terapias anti-inflamatórias têm mostrado algum potencial em modelos pré-clínicos de DA, mas os ensaios clínicos em humanos ainda não demonstraram benefícios significativos (McGeer & McGeer, 2013). Pesquisas futuras devem se concentrar em identificar alvos inflamatórios específicos e desenvolver terapias mais seletivas e eficazes.

A disfunção mitocondrial é outro fator importante na patogênese da DA e pode contribuir tanto para a disfunção neuronal como para a morte celular (Swerdlow, 2018). Terapias que visam melhorar a função mitocondrial ou promover a mitofagia (o processo de degradação e reciclagem de mitocôndrias danificadas) mostraram resultados promissores em modelos pré-clínicos de DA (Fang et al., 2019). Por exemplo, a ativação da mitofagia pode inibir a patologia das proteínas beta-amiloide e tau e melhorar a função cognitiva em modelos animais de DA

(Fang et al., 2019). No entanto, mais pesquisas são necessárias para traduzir esses achados em terapias eficazes para pacientes com DA.

A disfunção da homeostase do cálcio é outra característica importante da DA e tem sido implicada na disfunção neuronal e na morte celular (Bezprozvanny & Mattson, 2008). A pesquisa atual tem investigado intervenções que visam restaurar a homeostase do cálcio, como inibidores de canais de cálcio ou moduladores de proteínas ligadas ao cálcio (Chakroborty & Stutzmann, 2014). Embora alguns estudos pré-clínicos mostrem resultados promissores, ensaios clínicos em humanos ainda são necessários para determinar a eficácia dessas terapias.

Em resumo, a complexidade dos mecanismos neurobiológicos envolvidos na DA sugere que uma abordagem terapêutica multifacetada pode ser necessária para combater a doença efetivamente. A pesquisa futura deve se concentrar em explorar terapias combinadas que visem múltiplas vias patogênicas, bem como identificar biomarcadores específicos para monitorar a progressão da doença e a resposta ao tratamento. Além disso, é importante continuar investigando os mecanismos moleculares e celulares da DA para identificar novos alvos terapêuticos e desenvolver estratégias de tratamento mais eficazes.

## **CONCLUSÃO**

A doença de Alzheimer é uma desordem neurodegenerativa complexa e multifatorial, envolvendo uma série de alterações neuroquímicas e neuropatológicas que, juntas, contribuem para a progressão da doença. A pesquisa atual tem explorado várias intervenções terapêuticas focadas em aspectos individuais da patogênese da DA, como placas amiloides, emaranhados neurofibrilares, neuroinflamação, disfunção mitocondrial e disfunção da homeostase do cálcio. No entanto, até o momento, nenhum tratamento único demonstrou ser capaz de interromper ou reverter a progressão da doença.

Diante desse cenário, é fundamental que pesquisadores continuem a investigar os mecanismos moleculares e celulares envolvidos na DA, com o objetivo de identificar novos alvos terapêuticos e desenvolver estratégias de tratamento mais

eficazes. Além disso, é importante considerar a possibilidade de terapias combinadas que visem múltiplas vias patogênicas simultaneamente, oferecendo uma abordagem mais holística no tratamento da doença de Alzheimer.

Por fim, a identificação e validação de biomarcadores específicos para a DA serão fundamentais para monitorar a progressão da doença e a resposta ao tratamento em pacientes, bem como para aprimorar o diagnóstico precoce e o desenvolvimento de estratégias de prevenção. A pesquisa contínua e colaborativa em todas essas áreas é essencial para melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes com doença de Alzheimer e, eventualmente, encontrar uma cura para essa devastadora condição.

## REFERÊNCIAS

Akiyama, H., Barger, S., Barnum, S., Bradt, B., Bauer, J., Cole, G. M., ... & Wyss-Coray, T. (2000). Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 21(3), 383-421.

Alzheimer's Disease International. (2021). *World Alzheimer Report 2021: Journey through the diagnosis of dementia*. Alzheimer's Disease International.

Ballatore, C., Lee, V. M. Y., & Trojanowski, J. Q. (2007). Tau-mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease and related disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(9), 663-672.

Berridge, M. J. (2010). Calcium hypothesis of Alzheimer's disease. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 459(3), 441-449.

Bezprozvanny, I., & Mattson, M. P. (2008). Neuronal calcium mishandling and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Trends in neurosciences*, 31(9), 454-463.

Birks, J. (2006). Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1).

Calsolaro, V., & Edison, P. (2016). Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions. *Alzheimer's & Dementia*, 12(6), 719-732.

Chakroborty, S., & Stutzmann, G. E. (2014). Early calcium dysregulation in Alzheimer's disease: setting the stage for synaptic dysfunction. *Science China Life Sciences*, 57(8), 744-754.

Cummings, J., Aisen, P. S., DuBois, B., Frölich, L., Jack Jr, C. R., Jones, R. W., ... & Scheltens, P. (2016). Drug development in Alzheimer's disease: the path to 2025. *Alzheimer's research & therapy*, 8(1), 1-13.

De Strooper, B., & Karran, E. (2016). The cellular phase of Alzheimer's disease. *Cell*, 164(4), 603-615.

Fang, E. F., Hou, Y., Palikaras, K., Adriaanse, B. A., Kerr, J. S., Yang, B., ... & Croteau, D. L. (2019). Mitophagy inhibits amyloid- $\beta$  and tau pathology and reverses cognitive deficits in models of Alzheimer's disease. *Nature neuroscience*, 22(3), 401-412.

Figueiro, M., Ilha, J., Lin, J., Maia, J., & Córdova, C. (2013). Exercise interventions for the improvement of cognitive function in people with Alzheimer's disease: a systematic review. *Revista Brasileira de Fisioterapia*, 17(6), 482-490.

Francis, P. T., Palmer, A. M., Snape, M., & Wilcock, G. K. (1999). The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 66(2), 137-147.

Gauthier, S., Feldman, H. H., Schneider, L. S., Wilcock, G. K., Frisoni, G. B., Hardlund, J. H., ... & Scheltens, P. (2016). Efficacy and safety of tau-aggregation inhibitor therapy in patients with mild or moderate Alzheimer's disease: a randomised, controlled, double-blind, parallel-arm, phase 3 trial. *The Lancet*, 388(10062), 2873-2884.

Hempel, H., Toschi, N., Babiloni, C., Baldacci, F., Black, K. L., Bokde, A. L., ... & Dubois, B. (2018). Revolution of Alzheimer precision neurology: passageway of

systems biology and neurophysiology. *Journal of Alzheimer's Disease*, 64(s1), S47-S105.

Heneka, M. T., Carson, M. J., El Khoury, J., Landreth, G. E., Brosseron, F., Feinstein, D. L., ... & Kummer, M. P. (2015). Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 14(4), 388-405.

Iqbal, K., Liu, F., Gong, C. X., & Grundke-Iqbal, I. (2016). Tau in Alzheimer disease and related tauopathies. *Current Alzheimer Research*, 7(8), 656-664.

Kumar, A., & Singh, A. (2015). A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update. *Pharmacological Reports*, 67(2), 195-203.

McGeer, P. L., & McGeer, E. G. (2013). The amyloid cascade-inflammatory hypothesis of Alzheimer disease: implications for therapy. *Acta Neuropathologica*, 126(4), 479-497.

McShane, R., Areosa Sastre, A., & Minakaran, N. (2006). Memantine for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2).

Nagahara, A. H., & Tuszynski, M. H. (2011). Potential therapeutic uses of BDNF in neurological and psychiatric disorders. *Nature Reviews Drug Discovery*, 10(3), 209-219.

Popugaeva, E., Pchitskaya, E., & Bezprozvanny, I. (2017). Dysregulation of neuronal calcium homeostasis in Alzheimer's disease—A therapeutic opportunity? *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 483(4), 998-1004.

Reddy, P. H., & Beal, M. F. (2008). Amyloid beta, mitochondrial dysfunction and synaptic damage: implications for cognitive decline in aging and Alzheimer's disease. *Trends in Molecular Medicine*, 14(2), 45-53.

Selkoe, D. J., & Hardy, J. (2016). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Molecular Medicine*, 8(6), 595-608.

Spires-Jones, T. L., & Hyman, B. T. (2014). The intersection of amyloid beta and tau at synapses in Alzheimer's disease. *Neuron*, 82(4), 756-771.

Supnet, C., & Bezprozvanny, I. (2010). The dysregulation of intracellular calcium in Alzheimer disease. *Cell Calcium*, 47(2), 183-189.

Swerdlow, R. H. (2018). Mitochondria and mitochondrial cascades in Alzheimer's disease.

*Journal of Alzheimer's Disease*, 62(3), 1403-1416.

Wang, Y., & Mandelkow, E. (2016). Tau in physiology and pathology. *Nature Reviews Neuroscience*, 17(1), 5-21.

---

<sup>1</sup>Acadêmica de Medicina

Universidade Rio Verde – UniRV

E-mail: Amandacristina9951@gmail.com

<sup>2</sup>Acadêmica de Medicina

ITPAC – Palmas

E-mail: barbara-fon@hotmail.com

<sup>3</sup>Graduada em Medicina

Residência em Clínica Médica – FEPECS

E-mail: caroll2410@hotmail.com

<sup>4</sup>Graduada em Medicina

IMEPAC – Araguari

E-mail: dannygomes12@hotmail.com

<sup>5</sup>Acadêmica de Medicina

Universidade Maurício de Nassau

E-mail: denisenr.valadares@gmail.com

<sup>6</sup>Acadêmico de Medicina

Unipe – Centro Universitário de João Pessoa,

E-mail: edmundoferrazneto@gmail.com

<sup>7</sup>Acadêmico de Medicina

Universidade Evangélica de Goiás (Unievangélica)

E-mail: eron.matheus@hotmail.com

<sup>8</sup>Acadêmica de Medicina

Universidade Rio Verde – UniRV

E-mail: fernanda\_omr@hotmail.com

<sup>9</sup>Acadêmico de Medicina

Universidade Rio Verde – UniRV

E-mail: freddqueiroga@gmail.com

<sup>10</sup>Acadêmica de Medicina

Universidade Rio Verde – UniRV

E-mail: givgruppi@gmail.com

<sup>11</sup>Graduada em Enfermagem e pós-graduada em Nefrologia

Faculdade Anhanguera de Ciências e Tecnologia de Brasília

E-mail: glaycysol13@gmail.com

<sup>12</sup>Acadêmica de Medicina

Universidade Rio Verde – UniRV

E-mail: lara.domingues.13@gmail.com

<sup>13</sup>Graduado em Medicina

Universidade Vale do Rio Verde – UninCor

E-mail: lenioendocrinologia@gmail.com

<sup>14</sup>Acadêmica de Medicina

Universidade de Rio Verde – UniRV

E-mail: safiramonteiro.c@gmail.com

<sup>15</sup>Acadêmica de Enfermagem

Escola Superior de Ciência da Saúde – ESCS

E-mail: victoriav.araujo@gmail.com

[← Post anterior](#)

A RevistaFT é uma **Revista Científica Eletrônica Multidisciplinar Indexada de Alto Impacto e Qualis “B2” em 2023**. Periodicidade mensal e de acesso livre. Leia gratuitamente todos os artigos e publique o seu também [clikando aqui](#).



## Contato

**Queremos te ouvir.**

**WhatsApp:** 11 98597-3405

**e-Mail:** contato@revistaft.com.br

**ISSN:** 1678-0817

**CNPJ:** 48.728.404/0001-22

## Conselho Editorial

### **Editores Fundadores:**

Dr. Oston de Lacerda Mendes.

Dr. João Marcelo Gigliotti.

### **Editora Científica:**

Dra. Hevellyn Andrade Monteiro

### **Orientadoras:**

Dra. Hevellyn Andrade Monteiro

Dra. Chimene Kuhn Nobre

Dra. Edna Cristina

Dra. Tais Santos Rosa

### **Revisores:**

Lista atualizada periodicamente em [revistaft.com.br/expediente](http://revistaft.com.br/expediente) Venha fazer parte de nosso time de revisores também!

Copyright © Editora Oston Ltda. 1996 - 2023

Rua José Linhares, 134 - Leblon | Rio de Janeiro-RJ | Brasil