



# HIPÓTESE PATOGÊNICA DAS DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS: ALZHEIMER E PARKINSON

Edição 123 JUN/23 SUMÁRIO / 01/08/2023

PATHOGENIC HYPOTHESES OF NEURODEGENERATIVE DISEASES: ALZHEIMER  
AND PARKINSON

HIPÓTESIS PATOGÉNICAS DE LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS:  
ALZHEIMER Y PARKINSON

REGISTRO DOI: 10.5281/zenodo.8201775

Luiz Carlos Pereira de Sousa<sup>1</sup>

Daniel Pimentel Cerqueira Santos<sup>2</sup>

Marcos Vinicius de Freitas Rêgo Montenegro<sup>3</sup>

Geziany Vieira dos Santos Cunha<sup>4</sup>

Lara Vento Moreira Lima<sup>5</sup>

Josefa Beatriz Gomes de Sousa<sup>6</sup>

Glauca Cristina Leandro Borges<sup>7</sup>

Ermeson Moraes dos Santos<sup>8</sup>

Resumo: Objetivo: O presente trabalho tem como objetivo descrever as possíveis hipóteses sobre a patogênese das doenças neurodegenerativas: Alzheimer e Parkinson. Metodologia: Foi realizada uma revisão narrativa da literatura durante os meses de maio a junho de 2022 por meio da seguinte pergunta norteadora: Quais as possíveis hipóteses patogênicas que levam à doenças

neurodegenerativas: Alzheimer e Parkinson? As bases de dados utilizadas para a busca do material bibliográfico foram as seguintes: SciELO, MEDLINE, PubMed por meio da Biblioteca Virtual em Saúde – BVS e revistas científicas. A busca nas plataformas utilizou o cruzamento com o operador booleano “AND” com os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Doenças neurodegenerativas; Patogênese; Doença de Alzheimer e Doença de Parkinson. Resultados e discussão: Na Doença de Alzheimer (DA) os emaranhados neurofibrilares abundantes causados pelas elevações do peptídeo  $\beta$ -amilóide e a proteína Tau hiperfosforilada, estresse oxidativo e alterações nos neurônios colinérgicos são as hipóteses que tentam explicá-la. Na Doença de Parkinson (DP) as hipóteses são evidenciadas pela perda dos neurônios na substância negra e a morte dos neurônios que produzem a dopamina e a liberação de citocinas pelas células da glia que causam a neuroinflamação. Considerações Finais: Foi possível identificar que as hipóteses que tentam esclarecer as doenças neurodegenerativas, progressivas e muitas vezes irreversíveis são diversas e que apresentam consequências mentais, motoras e cognitivas severas ao portador da neurodegeneração resultando em uma qualidade de vida prejudicada e insatisfatória para o doente e a família.

Palavras-chave: Patogênese. Doenças neurodegenerativas. Alzheimer. Parkinson.

Abstract: Objective: The present work aims to describe the possible hypotheses about the pathogenesis of neurodegenerative diseases: Alzheimer's and Parkinson's. Methodology: A narrative review of the literature was carried out from May to June 2022 through the following guiding question: What are the possible pathogenic hypotheses that lead to neurodegenerative diseases: Alzheimer's and Parkinson's? The databases used to search for bibliographic material were the following: SciELO, MEDLINE, PubMed through the Virtual Health Library – VHL and scientific journals. The search on the platforms used the crossing of the Boolean operator “AND” with the following Health Sciences Descriptors (DeCS): Neurodegenerative diseases; Pathogenesis; Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease. Results and discussion: In Alzheimer's Disease (AD) abundant neurofibrillary tangles caused by elevations of  $\beta$ -amyloid peptide

and hyperphosphorylated Tau protein, oxidative stress and alterations in cholinergic neurons are the hypotheses that try to explain it. In Parkinson's Disease (PD) the hypotheses are evidenced by the loss of neurons in the substantia nigra and the death of neurons that produce dopamine and the release of cytokines by glial cells that cause neuroinflammation. Final Considerations: It was possible to identify that the hypotheses that try to clarify the neurodegenerative, progressive and often irreversible diseases are diverse and that have severe mental, motor and cognitive consequences for the patient with neurodegeneration, resulting in an impaired and unsatisfactory quality of life for the patient and the family.

Keywords: Pathogenesis. Neurodegenerative diseases. Alzheimer's. Parkinson's.

Resumen: Objetivo: El presente trabajo tiene como objetivo describir las posibles hipótesis sobre la patogenia de las enfermedades neurodegenerativas: Alzheimer y Parkinson. Metodología: Se realizó una revisión narrativa de la literatura de mayo a junio de 2022 a través de la siguiente pregunta orientadora: ¿Cuáles son las posibles hipótesis patogénicas que conducen a enfermedades neurodegenerativas: Alzheimer y Parkinson? Las bases de datos utilizadas para la búsqueda de material bibliográfico fueron las siguientes: SciELO, MEDLINE, PubMed a través de la Biblioteca Virtual en Salud – BVS y revistas científicas. La búsqueda en las plataformas utilizó el cruce del operador booleano “AND” con los siguientes Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS): Enfermedades neurodegenerativas; Patogénesis; Enfermedad de Alzheimer y Enfermedad de Parkinson. Resultados y discusión: En la Enfermedad de Alzheimer (EA) abundantes ovillos neurofibrilares causados por elevaciones del péptido  $\beta$ -amiloide y proteína Tau hiperfosforilada, estrés oxidativo y alteraciones en las neuronas colinérgicas son las hipótesis que intentan explicarlo. En la enfermedad de Parkinson (EP) las hipótesis se evidencian por la pérdida de neuronas en la sustancia negra y la muerte de las neuronas que producen dopamina y la liberación de citocinas por parte de las células gliales que provocan la neuroinflamación. Consideraciones Finales: Se pudo identificar que las hipótesis que tratan de esclarecer las enfermedades neurodegenerativas, progresivas y muchas veces irreversibles son diversas y tienen graves consecuencias mentales,

motoras y cognitivas para el paciente con neurodegeneración, resultando en una calidad de vida deteriorada e insatisfactoria para el paciente y su familia.

Palabras clave: Patogénesis. Enfermedades neurodegenerativas. Alzhéimer. Parkinson.

## INTRODUÇÃO:

As doenças neurodegenerativas são definidas como neuropatias relacionadas à destruição irreversível e progressiva dos neurônios, o que leva a consequências como a perda das funções fisiológicas essenciais do sistema nervoso, dentre elas, as funções motoras e cognitivas (FALCO *et al.*, 2016).

Há uma elevada prevalência de que as doenças neurodegenerativas acometem a população idosa. Assim, mediante o envelhecimento podem ocorrer diversas mudanças, dentre elas a diminuição da massa cerebral, aumento dos ventrículos, acúmulo de líquido cefalorraquidiano, limitação da substância branca e alterações nas capacidades e funções cerebrais que são essenciais à vida. Isso se dá decorrente da destruição neuronal que possui função nas atividades cognitivas, dentre elas, o processamento de informações, raciocínio, atenção e memória (LOREIRO, 2016).

As causas de apoptose neuronal que levam a doenças neurodegenerativas são diversas, indicando causas desconhecidas e mecanismos patológicos não evidenciados. Diante disso, é possível esclarecer que a morte neuronal não está associada somente ao envelhecimento fisiológico, mas também aos processos extrínsecos à patologias que provocam a neurodegeneração, como a falha no fornecimento de energia aos neurônios, perda da homeostase do cálcio, stress oxidativo, excitotoxicidade e óxido nítrico (LOREIRO, 2016).

À medida que chega à terceira idade junto aos diversos processos neurofisiológicos e patológicos, a demência se mostra mais prevalente em relação às demais neuropatias. Estima-se que o número de pessoas com demência mundialmente triplique, em 2050, de 50 milhões para 152 milhões (RODRIGUES *et al.*, 2020). As demências são classificadas em primária e secundária diante da sua

causa de degeneração cognitiva. A demência primária é caracterizada pela degradação das funções cerebrais de forma lenta, gradual e irreversível, como exemplo temos a doença de Alzheimer (DA) e doença de Parkinson (DP). Já a demência secundária ocorre devido a outras doenças orgânicas, como tumores ou lesões cerebrais, doenças cardiovasculares ou doenças que tiverem associação e que atinjam o sistema nervoso central (LOREIRO, 2016).

Dentre as demências primárias, a prevalência da DA aumenta a partir dos 60 e 79 anos, e entre 75 e 79 anos, sendo mais comum no sexo feminino. Dessa forma, o alto índice de idade identificado pode ser esclarecido pela presença de doenças que aumentam a probabilidade de desenvolver a DA, como diabetes e obesidade (SOARES *et al.*, 2017). Já a incidência é identificada em indivíduos com mais de 80 anos de idade e existem casos, ainda, mais precocemente (RODRIGUES *et al.*, 2020).

A DA é normalmente identificada por sintomas iniciais como déficits cognitivos, demências e confusão mental. A sua relação de acordo com estudos anatomopatológicos se caracterizam pelas disfunções sinápticas e apoptose neural por causa de emaranhados fibrilares abundantes e a presença de elevações do peptídeo  $\beta$ -amilóide e a proteína Tau hiperfosforilada, causando inflamação neuronal, perda de neurônios e danos oxidativos. Essa patogênese ainda não está totalmente esclarecida, mas há evidências de fatores e hipóteses que tentam explicá-la, dentre elas, o estresse oxidativo e alterações nos neurônios colinérgicos (RODRIGUES *et al.*, 2019).

A DP apresenta múltiplas causas debilitantes e irreversíveis, mas ainda não totalmente evidenciadas. Dentre as consequências a hipocinesia e o retrocesso da aprendizagem se caracterizam como as mais evidentes (BRITO; SOUZA, 2019). É considerada a segunda neuropatia mais prevalente na população idosa, com cerca de 100 a 200 casos por 100 mil habitantes, que atinge 1 a 3% da população mundial, sendo uma doença neurodegenerativa até o momento incurável e que necessita de cuidados e uma reabilitação complexa do paciente (SILVA; CARVALHO, 2019).

A DP afeta o sistema nervoso de acordo com os seus sintomas. É definida pela perda dos neurônios na substância negra e a morte dos neurônios que produzem a dopamina, que possui importante função junto com a acetilcolina no desenvolvimento dos movimentos. Esse fato sendo definido como uma importante evidência para a causa da DP (SILVA *et al.*, 2022).

Diante das possíveis consequências que as doenças neurodegenerativas trazem, é necessário uma avaliação das causas neuropáticas que afetam a população idosa, junto ao auxílio de ações multidisciplinares e pela ação recorrente de profissionais que possam esclarecer e oferecer o máximo de cuidado e reabilitação possível à população acometida. O presente trabalho tem como objetivo descrever as possíveis hipóteses sobre a patogênese das doenças neurodegenerativas: Alzheimer e Parkinson.

#### METODOLOGIA:

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura durante os meses de maio a julho de 2022. Para a confecção da problemática da pesquisa, foi elaborada a estratégia de População Interesse e Contexto (PICo). Concluiu-se com a seguinte estrutura: P – Doenças neurodegenerativas; I – Hipóteses patológicas das doenças neurodegenerativas; Co – Alzheimer e Parkinson. Diante disso, formulou-se a seguinte pergunta norteadora: Quais as possíveis hipóteses patogênicas que levam à doenças neurodegenerativas: Doença de Alzheimer e Parkinson?

De forma inicial foram analisados os artigos pelo título, resumo e, posteriormente, a leitura do texto integral. Foi efetuado a coleta, análise, interpretação dos dados e o estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão. Por fim, foram selecionados 22 artigos para a utilização e leitura completa.

As bases de dados utilizadas para a busca do material bibliográfico foram as seguintes: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line (MEDLINE) e PubMed por meio da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e revistas científicas disponíveis que atentassem as hipóteses e estudos da patogênese da doença de Alzheimer e Parkinson. A busca nas plataformas utilizou o cruzamento do operador booleano “AND” com os seguintes

Descritores em ciências da Saúde (DeCS): Doenças neurodegenerativas; Patogênese; Doença de Alzheimer e Doença de Parkinson.

Os critérios de inclusão para a escolha das publicações foram: artigos originais e completos disponíveis na forma gratuita e artigos do tipo de revisão bibliográfica, estudos de caso, estudos de campo, transversais, descritivos, relatos de experiência e capítulos de livros relacionados ao tema. Foram utilizados artigos publicados em português e inglês durante os anos de 2016 a 2021, sendo este o intervalo de tempo adotado.

Foram excluídas da pesquisa as publicações que não estavam relacionadas com o objetivo do tema desta revisão bibliográfica, os publicados nos formatos de trabalho de conclusão de curso, dissertação, tese e resenha, bem como em idiomas além do português e inglês. A partir da leitura das publicações, foram excluídas as que não possuíam informações relevantes que complementam o levantamento bibliográfico ou que apresentassem informações repetidas. A leitura de todos os materiais foi realizada aos pares, seguida de discussão entre os autores, selecionando os estudos pertinentes para o desenvolvimento da pesquisa.

Quanto aos aspectos éticos, por se tratar de uma revisão bibliográfica, não houve necessidade de submeter ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). Logo, foram respeitados os preceitos éticos e a garantia dos direitos autorais das publicações utilizadas durante a confecção do presente estudo.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Para a realização da pesquisa obteve-se um total de 22 artigos, o quadro 1 apresenta os artigos selecionados para a realização da presente revisão narrativa.

Quadro 1 – Distribuição dos artigos selecionados, segundo autores, ano, título dos artigos, tipo de estudo e objetivos.

AUTORES/ANO	TÍTULO DOS ARTIGOS	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVOS
BERTAZONE <i>et al.</i> , 2016.	Ações multidisciplinares/interdisciplinares no cuidado ao idoso com Doença de Alzheimer.	Revisão integrativa.	Identificar as evidências disponíveis sobre o efeito das ações multidisciplinares/interdisciplinares na saúde ou no tratamento do idoso com Doença de Alzheimer.
CARVALHO <i>et al.</i> , 2016.	Neuroinflamação e neuroplasticidade na doença de Parkinson: aspectos fisiopatológicos e modelos animais.	Estudo experimental.	Avaliar a neuroinflamação e neuroplasticidade na doença de Parkinson.
FALCO <i>et al.</i> , 2016.	Doença de Alzheimer: Hipóteses Etiológicas e Perspectivas de Tratamento.	Pesquisa descritiva.	Descrever as hipóteses etiológicas e o tratamento da doença de Alzheimer.
LOREIRO, 2016.	Doenças neurodegenerativas.	Artigo de revisão.	Descrever as principais doenças neurodegenerativas disponíveis na literatura.
SOUSA; BRAGA; SOBRINHO, 2016.	Neuroinflamação na doença de Parkinson.	Revisão bibliográfica.	Descrever os principais mecanismos

			<p>imunológicos e os seus papéis no processo de neuroinflamação relacionando com a patogenia da doença de Parkinson.</p>
<p>STORTI <i>et al.</i>, 2016.</p>	<p>Sintomas neuropsiquiátricos do idoso com doença de Alzheimer e o desgaste do cuidador familiar.</p>	<p>Estudo descritivo, transversal.</p>	<p>Analisar a relação entre o desgaste do cuidador familiar e a presença de sintomas neuropsiquiátricos em idosos com doença de Alzheimer ou demência mista.</p>
<p>CAETANO; SILVA; SILVEIRA, 2017.</p>	<p>Alzheimer, sintomas e grupos: uma revisão integrativa.</p>	<p>Revisão integrativa.</p>	<p>Levantar as produções científicas em relação ao Alzheimer, sintomas e intervenções em grupo no período de 2011 a 2016.</p>
<p>MONTEIRO <i>et al.</i>, 2017.</p>	<p>Aspectos biomecânicos da locomoção de pessoas com doença de Parkinson: revisão narrativa.</p>	<p>Revisão narrativa.</p>	<p>Analisar os aspectos biomecânicos da locomoção e os efeitos de intervenções nos padrões da marcha de pessoas com doença de Parkinson (DP).</p>

SOARES <i>et al.</i> , 2017.	Impacto econômico e prevalência da doença de Alzheimer em uma capital Brasileira.	Estudo transversal, retrospectivo.	Avaliar o impacto econômico e a prevalência da Doença de Alzheimer (DA) em uma capital brasileira.
SPITZ <i>et al.</i> , 2017.	Análise dos sintomas motores da doença de Parkinson em pacientes do hospital terciário do Rio de Janeiro.	Estudo retrospectivo.	Descrever o perfil clínico de pacientes com DP de um hospital terciário do Rio de Janeiro, com foco nos sinais e sintomas motores da doença, para caracterização local da mesma.
BIGUETI; LELLIS; DIAS, 2018.	Nutrientes essenciais na prevenção da doença de Alzheimer.	Artigo de revisão.	Discorrer sobre os principais nutrientes que podem auxiliar na prevenção desta doença.
BITENCOURT <i>et al.</i> , 2018.	Doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos, qualidade de vida, estratégias terapêuticas da fisioterapia e biomedicina.	Artigo de revisão.	Descrever os aspectos fisiopatológicos, qualidade de vida, estratégias terapêuticas da fisioterapia e biomedicina.

<p>ARAÚJO; SILVA, 2019.</p>	<p>Complicações respiratórias na doença de Parkinson: revisão de literatura.</p>	<p>Artigo de revisão.</p>	<p>Identificar através de revisão de literatura as principais complicações respiratórias nos pacientes com DP.</p>
<p>BRITO; SOUZA, 2019.</p>	<p>Distúrbios motores relacionados ao mal de Parkinson e a dopamina.</p>	<p>Pesquisa descritiva.</p>	<p>Compreender a relação dos neurônios dopaminérgicos com os sintomas clínicos na doença de Parkinson.</p>
<p>RODRIGUES <i>et al.</i>, 2019.</p>	<p>Análise da patogênese da doença de Alzheimer: revisão narrativa da literatura.</p>	<p>Revisão narrativa.</p>	<p>Descrever a contribuição de fatores como o estresse oxidativo e o processo de netose para a patogênese de doenças neurodegenerativas, como a DA.</p>
<p>SILVA; CARVALHO, 2019.</p>	<p>Doença de Parkinson: o tratamento terapêutico ocupacional na perspectiva dos profissionais e dos idosos.</p>	<p>Estudo qualitativo.</p>	<p>Conhecer as intervenções do terapeuta ocupacional junto aos idosos com Doença de Parkinson, bem como as concepções dos idosos com Doença de</p>

			Parkinson sobre a terapia ocupacional.
DALMAGRO; CAZARIN; ZENAIDE, 2020.	Atualização no estudo das bases bioquímicas e moleculares da doença de Alzheimer/ Uma atualização sobre as bases bioquímicas e moleculares da doença de Alzheimer.	Pesquisa descritiva.	Revisar os principais aspectos inerentes às recentes descobertas quanto à etiologia, fisiopatologia, tratamento e diagnóstico da DA.
MACHADO; CARVALHO; SOBRINHO, 2020.	Neuroinflamação na doença de Alzheimer.	Artigo de revisão.	Abordar o papel da neuroinflamação na patogênese da doença de Alzheimer, com ênfase na participação da imunidade inata no processo de neurodegeneração.
VELLOSO; NOGUEIRA; ARAÚJO, 2020.	Estudos de docking molecular da interação de Bis-purinas com acetilcolinesterase para o tratamento da doença de Alzheimer.	Estudo de campo.	Analisar o docking molecular da interação de Bis-purinas com acetilcolinesterase para o tratamento da Doença de Alzheimer.

MOREIRA; MOREIRA, 2020.	O espectro clínico e laboratorial da doença de Alzheimer: uma perspectiva neurológica.	Artigo de revisão.	Mostrar recentes mudanças relacionadas ao diagnóstico da doença de Alzheimer (DA).
RODRIGUES <i>et al.</i> , 2020.	Impacto da Doença de Alzheimer na qualidade de vida de pessoas idosas: revisão de literatura.	Revisão literária.	Analisar o impacto que a Doença de Alzheimer tem sobre a qualidade de vida do idoso.
SILVA <i>et al.</i> , 2021.	Doença de Parkinson: revisão de literatura.	Revisão bibliográfica.	Compreender as manifestações clínicas, os critérios diagnósticos e os possíveis tratamentos para a Doença de Parkinson.

Fonte: Autores, 2023.

Diante das diferentes pesquisas obtidas durante a revisão, os seguintes achados referente a exposição bibliográfica sobre a DA e DP e sua patogênese são explícitas respectivamente nos seguintes tópicos.

#### Doença de Alzheimer (DA)

A DA é um transtorno neurodegenerativo que afeta de forma progressiva e irreversível a cognição, atividades motoras e a memória dos indivíduos. Diante disso, observa-se que a população idosa, por ser alvo dessa neuropatia, sofre recorrentemente diante da perda da memória recente fazendo com que haja a

ausência da realização de atividades básicas, reconhecimento, interações e sofrimento não apenas para a pessoa acometida, como também para a família e o cuidador que por conseguinte pode desenvolver um quadro depressivo pela redução da capacidade de vida e autonomia (RODRIGUES *et al.*, 2020).

Os sintomas mais comuns apresentados pela DA são: Alterações nas percepções, pensamento, humor, mudanças de personalidade e ainda nas atividades motoras (STORTI *et al.*, 2016). Ao longo da sua evolução sintomas mais agressivos podem surgir como: agressividade, depressão, ansiedade, delírios, alucinações e insônia. Nessa perspectiva, nota-se a necessidade de intervenções multidisciplinares como a psicoterapia e apoio familiar para o doente (BERTAZONE *et al.*, 2016).

A DA por ser progressiva relacionada com o envelhecimento, é dividida de acordo com a idade em dois modos: pré-senil e senil. O modo pré-senil é a forma mais grave que se manifesta até aos 65 anos, onde os sintomas neurodegenerativos são maiores e mais evidentes, dentre eles nota-se grandes alterações no modo de comunicação, distúrbios evidentes no movimento e a incapacidade de reconhecer quem está a sua volta. A forma senil ocorre após os 65 anos com evidentes alterações na memória (LOREIRO *et al.*, 2016).

O diagnóstico é feito pelo histórico relacionado aos sintomas clássicos da doença, relatados pela família e o paciente e avaliação neuropsicológica, mas outros exames podem ser solicitados como exames laboratoriais, histológicos e de imagem. Exames de imagem como a tomografia computadorizada e ressonância magnética podem identificar atrofia cerebral com sulcos corticais largos e ventrículos maiores e mais evidentes nas regiões frontais, temporais e parietais, sendo característicos da doença. Histologicamente com o auxílio do microscópio, pode ser identificada lesões e a ausência de neurônios causados pela morte neuronal principalmente no córtex cerebral (CAETANO; SILVA; SILVEIRA, 2017).

Os testes por meio de biomarcadores são retirados do Líquido Cefalorraquidiano (LCR), utilizados para o diagnóstico clínico patológico, são usados os seguintes marcadores: A $\beta$ 42 e (P- tau). A P-tau é considerada um dos principais biomarcadores para o diagnóstico da DA, onde estudos recentes mostraram que

o portador do Alzheimer possui o aumento da (P-tau) e a diminuição da A $\beta$ 42 no LCR (MOREIRA; MOREIRA, 2020).

O tratamento para a DA é voltado para o aumento da acetilcolina na fenda sináptica, pois tal neurotransmissor é necessário para a regulação da memória. Os medicamentos utilizados vão causar a inibição da enzima acetilcolinesterase (AChE) na fenda sináptica, onde essa enzima é responsável por degradar a acetilcolina. Com essa inibição vamos ter um aumento da acetilcolina e consequentemente preservação da memória do paciente. Para que isso aconteça, é usado em estágios mais avançados o medicamento Donepezil e estágios mais leves dos fármacos como Tacrina, Rivastigmina e Galantamina (BITENCOURT *et al.*, 2018).

Hipóteses patogênicas da doença de Alzheimer: Alterações do peptídeo  $\beta$  Amilóide

A beta-amilóide é um peptídeo produzido pelo gene APP, onde possui alto índice de toxicidade, capaz de levar a formação de placas senis no cérebro causando a redução de sinapses e danos mitocondriais e como consequência morte celular dos neurônios. O seu acúmulo pode ativar a hiperfosforilação de um tipo de proteína denominada Tau, responsável pela formação de emaranhados neurofibrilares, onde a sua presença é encontrada em casos da DA. A presença anormal de emaranhados neurofibrilares, consequência de agregados intraneuronais da Proteína Tau em neurônios, junto com a presença do peptídeo beta amilóide é totalmente crucial para a progressão, patologia da DA e seu diagnóstico (FALCO *et al.*, 2016).

A proteína Tau é encontrada no sistema nervoso central, responsável pela estabilização dos microtúbulos durante a maturação dos neuritos. Quando essa proteína deixa de realizar sua função adequadamente nos microtúbulos, pode afetar a forma dos neurônios e consequentemente sua morte. Com a hiperfosforilação da proteína Tau pode estimular a neuroinflamação, diminuição das sinapses e seus impulsos elétricos, à medida que altera toda a função neuronal (BIGUETE; LELLIS; DIAS, 2018).

O acúmulo do peptídeo  $\beta$  amilóide na parte extracelular do parênquima cerebral faz com que ocorra um processo inflamatório, por causa da morte dos neurônios, atrofia cerebral e a ausência das sinapses. A ausência de sinapses faz com que os níveis desse peptídeo aumentem ainda mais, e como consequência formam emaranhados fibrilares ocasionando sintomas mais graves à DA. O processo neuroinflamatório é uma hipótese ainda não esclarecida, vem sendo recorrentemente estudada (RODRIGUES *et al.*, 2020).

As placas senis, após formadas, servem como depósitos extracelulares da beta amiloide, emaranhados neurofibrilares e proteína Tau hiperfosforilada. Diante disso, ocorre a ativação do sistema imunológico, ocorrendo a neuroinflamação e progressão da doença. Estudos relatam que durante ação neuronal é comum a liberação da  $\beta$ -amilóide, que não causam problemas neurológicos, sendo necessário para a plasticidade e função cerebral. Dependendo do local de ação e interação é que pode ocasionar a neurotoxicidade aos neurônios, como a mutação do peptídeo  $\beta$ -amilóide com o peptídeo  $A\beta_{1-16}$  tendem a aumentar a quantidade da  $\beta$ -amilóide no sistema nervoso central e causar a doença (MACHADO; CARVALHO; SOBRINHO, 2020).

### Hipótese do Estresse Oxidativo

O estresse oxidativo é causado pelo excesso de radicais livres ocasionado por alterações no desequilíbrio de antioxidantes e sua defesa (RODRIGUES *et al.*, 2019). A presença de substâncias denominadas como espécies reativas (ER) como oxigênio ( $O_2$ ) e óxido nítrico (NO) são as mais comuns a produzirem os radicais livres, onde o excesso de tais radicais pode levar a consequências teciduais (BIGUETE; LELLIS; DIAS, 2018).

As espécies Reativas de Oxigênio (ROS) é o principal radical livre que após interação com moléculas diferentes, dentre elas os lipídios e ácidos nucleicos, podem alterar sua quantidade e função e acabar sendo neurotóxicos para as células neuronais. O cérebro por ser um grande órgão que necessita constantemente de níveis elevados de oxigênio são mais susceptíveis a desenvolver o estresse oxidativo que são resultantes do metabolismo do oxigênio.

Segundo estudos, o estresse oxidativo pode aumentar ainda mais a quantidade da proteína beta amilóide e como consequência a fosforilação da proteína Tau, fazendo com que ocorra ainda mais o desenvolvimento da DA (RODRIGUES *et al.*, 2019).

O processo de oxidação é essencial para a realização de atividades fisiológicas, dentre elas é realizada a fagocitose e geração de energia. O estresse oxidativo pode ocorrer normalmente com o envelhecimento ou mediante uma alteração entre os compostos oxidantes e o sistema de defesa antioxidante, ocorrendo uma presença a mais de um elétron não emparelhado no átomo de oxigênio. Outros problemas que podem desencadear o estresse oxidativo são o consumo de cigarros, riscos ambientais e alimentação inadequada (DALMAGRO; CAZARIN; ZENAIDE, 2020).

### Hipótese Colinérgica

A teoria da hipótese colinérgica se baseia no fato de que ocorra a morte ou comprometimento da função dos neurônios liberadores e produtores da acetilcolina, a medida que tal neurotransmissor possui papel fundamental mediante a memória, aprendizado e nas funções cognitivas (DALMAGRO; CAZARIN; ZENAIDE, 2020).

Alterações colinérgicas são vistas anatomicamente como a atrofia e degeneração dos neurônios que liberam a acetilcolina e como consequência disso o córtex cerebral não recebe a inervação colinérgica adequada, fazendo com que haja a maior diminuição de atividades essenciais liberadas por esses neurotransmissores. Ademais, outras células que necessitam de uma inervação dos neurônios colinérgicos são afetadas, como as células do hipocampo, alterando a memória explícita, essencial para a memorização recente (VELLOSO; NOGUEIRA; ARAÚJO, 2020).

A acetilcolina (ACh) é sintetizada diante de dois precursores: colina e o Acetil-CoA, por meio da acetiltransferase (ChAT), liberadas por neurônios colinérgicos que inervam o hipocampo e principalmente o córtex cerebral por possuir uma maior função em relação a cognição, e o maior processamento de informações, o que

afirma a hipótese da caracterização da DA pela redução dessas enzimas. Diante disso, um fator evidenciado que pode contribuir para a perda da memória é a hidrólise da acetilcolina na fenda sináptica realizada pela acetilcolinesterase (AChE) que pode inibir de forma irreversível a ACh e aumentar a progressão da demência (FALCO *et al.*, 2016).

## Doença de Parkinson

A DP é uma doença neurodegenerativa em que ocorre a ausência de regeneração de neurônios. A sua causa ainda é desconhecida, mas há evidências de que a sua etiologia seja pela morte de neurônios em uma região cerebral chamada de substância negra onde ocorre a produção da maior parte da dopamina, neurotransmissor responsável pelo controle motor, compensação e cognição. Essa neuropatia causada pela ausência da dopamina afeta progressivamente os gânglios da base que se estende ao tálamo e por conseguinte o neocórtex e posteriormente às áreas pré-frontais, ocorrendo desconexões entre ambas e conseqüentemente a iniciação da doença (LOREIRO, 2016).

A DP leva principalmente ao idoso a desenvolver sintomas como deficiência nas atividades motoras, movimentos lentos causados pela perda da força muscular, tremores comuns nas mãos e mandíbula, hipertonia muscular e ainda dificuldades na marcha, tornando-a lenta com a inclinação do corpo e braços com movimentos reduzidos (BRITO; SOUZA, 2019). Mediante a progressividade dessa doença, complicações respiratórias podem surgir em relação a alteração da biomecânica e fraqueza da musculatura torácica que auxilia nos movimentos inspiratórios e expiratórios no pulmão, que podem levar a um estado grave da doença e até mesmo morte ao paciente (ARAÚJO; SILVA, 2019).

Os sintomas motores podem causar tremores em um lado do corpo e diante a sua evolução acometer o outro, onde estudos relatam que o hemisfério esquerdo do cérebro é o mais afetado inicialmente (SPITZ *et al.*, 2017). O paciente que possui uma classificação de marcha parkinsoniana possui a locomoção afetada, em que ocorre a redução do comprimento da caminhada e alteração postural. Tal

alteração ocorre pelo fato de que o indivíduo com DP possua uma diminuição da força muscular causando uma escassez dos movimentos articulares e posteriormente a diminuição dos movimentos do quadril e coluna vertebral, assim comprometendo o equilíbrio e a marcha (MONTEIRO *et al.*, 2017).

O diagnóstico da doença é muito complexo pois não existem exames específicos que o comprovem, portanto, o diagnóstico é feito principalmente pela clínica por meio dos sinais e sintomas relatados pelo paciente ou pelo seu cuidador. Existe alguns exames que podem auxiliar esse diagnóstico como por exemplo: Ressonância magnética (RM), a Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) e a Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT) (SILVA *et al.*, 2022).

O tratamento da DP é farmacológico, podendo ser associado à reabilitação. A reabilitação envolve a fisioterapia, onde auxilia o paciente a realizar resistência, equilíbrio, controle da marcha e exercícios físicos para manter uma boa coordenação motora e estimulação cognitiva para que possa diminuir a progressão da doença e promover uma melhor qualidade de vida ao paciente (SILVA; CARVALHO, 2019). Um dos tratamentos farmacológicos visa a utilização do pró-fármaco Levodopa, onde no organismo é convertido em dopamina aumentando a sua quantidade principalmente onde existe o déficit associado a diminuição dos níveis desse neurotransmissor (LOREIRO, 2016).

Hipóteses patogênicas da Doença de Parkinson (DP): hipótese Dopaminérgica

A dopamina é um neurotransmissor encontrado e produzido em maior quantidade na substância negra, onde é deslocada para a via nigro-estriatal, uma porção dos gânglios da base do cérebro que possui grande função em relação ao controle da atividade motora somática. A dopamina e a acetilcolina em conjunto auxiliam no controle motor, se houver a escassez ou um desequilíbrio entre ambas, ocorre o aumento da acetilcolina circulante, que estimula os receptores muscarínicos M2 e M4 a ativação da proteína G-inibitória e posteriormente a

redução do AMP cíclico, ocorrendo a inibição dos movimentos e levando a disfunções motoras persistentes (BRITO; SOUZA, 2019).

Nos gânglios da base é possível encontrar a via direta e indireta que controla a atividade motora, mediados por receptores da dopamina que realizam funções opostas. A via direta estimula o movimento pela ativação do receptor D1 da dopamina, já a via indireta controlada pelo receptor D2, inibe a atividade motora. Fisiologicamente, é necessário que a ação dos núcleos da base que forma um circuito até as áreas pré-frontais junto à ação desses receptores estejam em perfeita condição para a realização das funções cognitivas, mas com a depleção da dopamina todo esse circuito obterá um desequilíbrio, obtendo uma atividade motora prejudicada e progredindo a DP (CARVALHO *et al.*, 2016).

Assim, na DP as desconexões ou morte dos neurônios dopaminérgicos na substância negra junto com a acetilcolina que aumenta os sinais clínicos da doença, faz com que ocorra a diminuição da ação da via direta e a via indireta sua atividade seja em maior quantidade, ocorrendo a deterioração das funções motoras nas áreas do córtex cerebral principalmente nas áreas pré-frontais. Além disso, estudos relatam que os neurônios sobreviventes possuem a presença de emaranhados neurofibrilares que impactam não só a execução dos movimentos, mas também o retrocesso da memória e aprendizado (BRITO; SOUZA, 2019).

### Hipótese da neuroinflamação

Estudos relatam que após uma substância ambiental neurotóxica entrar em contato com o organismo do ser humano a neuroinflamação pode surgir. Fisiologicamente, o sistema imune tenta combatê-los, mas a sua intervenção pode agredir ou avançar ainda mais a neuroinflamação e possivelmente causar uma lesão neuronal e no caso da DP ocorre a morte de neurônios dopaminérgicos. Além disso, vale ressaltar que não só a neurotoxicidade, como também outros processos intrínsecos como o envelhecimento podem conseqüentemente acarretar disfunções como o estresse oxidativo, emaranhados neurofibrilares e lesões mitocondriais que é danoso ao cérebro e possivelmente pode provocar a doença (SOUSA; BRAGA; SOBRINHO, 2016).

A microglia é uma célula neuronal imune e fagocitária que possui uma importante função para a proteção imunológica cerebral. Diante uma desordem imunológica, as microgliais liberam diversas citocinas inflamatórias que podem prejudicar os neurônios dopaminérgicos que já podem estar em processo de lesão ou morte neuronal e contribuir para o avanço da DP (CARVALHO *et al.*, 2016). Assim, a microglia por ser um importante mecanismo de defesa ao cérebro e possuir liberação de diversas substâncias que podem ser tanto maléficas como benéficas ao parênquima cerebral, sua liberação e ação tem que ser recorrentemente equilibrada para que a neuroinflamação não cause danos ao sistema nervoso central (SOUSA; BRAGA; SOBRINHO, 2016).

Outra célula que fornece um bom funcionamento neuronal são os astrócitos, responsáveis pela nutrição e sustentação dos neurônios. Na presença da DP ou outra patologia que afete o sistema nervoso central, os astrócitos tornam-se reativos e causam inflamação no tecido cerebral, resultando em um processo denominado astrogliose. A astrogliose diante da ativação da célula glial libera diferentes citocinas como as TNF- $\alpha$  e interleucina IL- $1\beta$  encontradas no LCR que causam prejuízos aos neurônios liberadores de dopamina. Contudo, diante de estudos foi possível identificar que a união dessas células com as microgliais tendem a intensificar a inflamação pela ativação de neurônios contribuindo para a DP (CARVALHO *et al.*, 2016).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante as demências primárias que atingem principalmente a população idosa, foi possível identificar que as hipóteses que tentam esclarecer as doenças neurodegenerativas (DA e DP), progressivas e muitas vezes irreversíveis são diversas e que apresentam consequências mentais, motoras e cognitivas severas ao portador da neurodegeneração resultando em uma qualidade de vida prejudicada e insatisfatória para o doente e a família. Ademais, é identificado a morte neuronal como principal fator para a manifestação e progressão da doença.

Logo, na doença de Alzheimer acontece a morte de neurônios colinérgicos produtores de acetilcolina, neurotransmissor essencial na captação da memória e funções cognitivas, o que implica consideravelmente na demência e a perda da memória recente, e manifesta um dos principais sintomas da DA. Outro fator predisponente para a DA é a presença do peptídeo  $\beta$ -amilóide que ativa a hiperfosforilação da proteína Tau, tornando o ambiente inviável para as funções neuronais pela presença de emaranhados neurofibrilares e, assim, causando a degeneração. Além disso, o excesso de radicais livres, principalmente a espécie reativa de oxigênio (ROS), que após a interação com outras moléculas acaba sendo neurotóxico para as células nervosas.

Prontamente, na DP ocorre a degeneração dos neurônios dopaminérgicos, mensageiros químicos que diante uma alteração na sua base funcional podem levar disfunções motoras, explicitando o principal sintoma da DP. Outra hipótese que tenta explicar a DP é a presença de fatores imunológicos que diante a uma desordem as células de defesas neurais, dentre elas a microglia e os astrócitos liberam citocinas inflamatórias que em excesso pode ser danoso ao cérebro e implicar na progressão da DP.

## REFERÊNCIAS

ARAÚJO, F. P. R. A., SILVA, I. N. Complicações respiratórias na doença de Parkinson: revisão de literatura. Revista UNILUS Ensino e Pesquisa, v. 16, n. 42, p. 88-96, 2019.

BERTAZONE, T. M. A. *et al.* Ações multidisciplinares/interdisciplinares no cuidado ao idoso com Doença de Alzheimer. Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste, v. 17, n. 1, p. 144-153, 2016.

BIGUETI, B. C. P., LELLIS, J. Z., DIAS, J. C. R. Nutrientes essenciais na prevenção da doença de Alzheimer. Revista Ciências Nutricionais Online, v. 2, n. 2, p. 18-25, 2018.

BITENCOURT, E. M. *et al.* Doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos, qualidade de vida, estratégias terapêuticas da fisioterapia e biomedicina. Revista Inova Saúde, v. 8, n. 2, p. 138-157, 2018.

BRITO, G. M. R., SOUZA, S. R. G. Distúrbios motores relacionados ao mal de Parkinson e a dopamina. *Revista Uningá*, v. 56, n. 3, p. 95-105, 2019.

CAETANO, L. A. O., SILVA, F. S., SILVEIRA, C. A. B. Alzheimer, sintomas e grupos: uma revisão integrativa. *Vínculo- Revista do NESME*, v. 14, n. 2, p. 84-93, 2017.

CARVALHO, M. B. C. *et al.* Neuroinflamação e neuroplasticidade na doença de Parkinson: aspectos fisiopatológicos e modelos animais. *Neurociências Psicologia*, v. 12, n. 1, p. 45-60, 2016.

DALMAGRO, A. P., CAZARIN, C. A., ZENAIDE, F. S. Atualização no estudo das bases bioquímicas e moleculares da doença de Alzheimer. *Brazilian Applied Science Review*, v. 4, n. 1, p. 118-130, 2020.

FALCO, A. *et al.* Doença de Alzheimer: Hipóteses Etiológicas e Perspectivas de Tratamento. *Química Nova*, v. 39, n. 1, p. 63-80, 2016.

LOREIRO, I. Doenças Neurodegenerativas. *Psicologia: Portal dos psicólogos*, p. 1-29, 2016. Disponível em: <https://www.psicologia.pt/artigos/textos/A0990.pdf>. Acesso em: 16 Jun 2022.

MACHADO, A. P. R., CARVALHO, I. O., SOBRINHO, H. M. R. Neuroinflamação na doença de Alzheimer. *Revista Brasileira Militar de Ciências*, v. 6, n. 14, p. 30-38, 2020.

MONTEIRO, E. P. *et al.* Aspectos biomecânicos da locomoção de pessoas com doença de Parkinson: revisão narrativa. *Revista Brasileira de Ciências do Esporte*, v. 39, n. 4, p. 450-457, 2017.

MOREIRA, M., MOREIRA, S. V. O espectro clínico e laboratorial da doença de Alzheimer: uma perspectiva neurológica. *Revista Psicologia em Pesquisa*, v. 14, n. 3, p. 83-110, 2020.

RODRIGUES, N. M. *et al.* Análise da patogênese da doença de Alzheimer: revisão narrativa da literatura. *HU Revista*, v. 45, n. 4, p. 465-470, 2019.

RODRIGUES, T. Q. *et al.* Impacto da Doença de Alzheimer na qualidade de vida de pessoas idosas: revisão de literatura. Revista Eletrônica Acervo Saúde, v.12, n. 4, p.1-8, 2020.

SILVA, A. B. G. *et al.* Doença de Parkinson: revisão de literatura. Brazilian Journal of Development, v. 7, n. 5, p. 47677-47698, 2021.

SILVA, T. P., CARVALHO, C. R. A. Doença de Parkinson: o tratamento terapêutico ocupacional na perspectiva dos profissionais e dos idosos. Cadernos Brasileiros de Terapia Ocupacional, v. 27, n. 2, p. 331-344, 2019.

SOARES, N. M. *et al.* Impacto econômico e prevalência da doença de Alzheimer em uma capital Brasileira. Revista Ciência e Saúde, v. 10. n. 3, p. 133-138, 2017.

SOUSA, A. A., BRAGA, S. A., SOBRINHO, H. M. R. Neuroinflamação na doença de Parkinson. EVSPUC GO, v. 43, n. 1, p. 79-89, 2016.

SPITZ, M. *et al.* Análise dos sintomas motores da doença de Parkinson em pacientes do hospital terciário do rio de janeiro. Revista Brasileira de Neurologia, v. 53, n. 3, p. 14-18, 2017.

STORTI, L. B. *et al.* Sintomas neuropsiquiátricos do idoso com doença de Alzheimer e o desgaste do cuidador familiar. Revista Latino-Americana de Enfermagem, v. 24, p. 1-8, 2016.

VELLOSO, M. H. R.; NOGUEIRA, C. M.; ARAÚJO, D. P. Estudos de docking molecular da interação de Bis-purinas com acetilcolinesterase para o tratamento da doença de Alzheimer. Health and Biociências, v. 1, n. 2, p. 101-118, 2020.

---

<sup>1</sup>Centro Universitário de Patos – UNIFIP: [luizcarlosperreira.15@gmail.com](mailto:luizcarlosperreira.15@gmail.com)

<sup>2</sup>Universidade do Estado da Bahia – UNEB: [danielpimentel381@gmail.com](mailto:danielpimentel381@gmail.com)

<sup>3</sup>Universidade Potiguar – UNP: [marcosvrego@hotmail.com](mailto:marcosvrego@hotmail.com)

<sup>4</sup>Universidade Alfredo Nasser – UNIFAN: [dragezianycunha@gmail.com](mailto:dragezianycunha@gmail.com)

<sup>5</sup>Universidade Evangélica de Goiás – UNIEVANGELICA:

[laravento.unievangelica@gmail.com](mailto:laravento.unievangelica@gmail.com)

<sup>6</sup>Centro Universitário de Patos – UNIFIP: [bya\\_sousa@hotmail.com](mailto:bya_sousa@hotmail.com)

<sup>7</sup>Centro Universitário de Patos – UNIFIP: [glauciaenfermagem@hotmail.com](mailto:glauciaenfermagem@hotmail.com)

<sup>8</sup>Centro Universitário Santa Maria – UNISM: [ermeson\\_morais@hotmail.com](mailto:ermeson_morais@hotmail.com)

[← Post anterior](#)

---

## RevistaFT

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: 21 98159-7352

e-Mail: [contato@revistaft.com.br](mailto:contato@revistaft.com.br)

ISSN: 1678-0817

CNPJ: 48.728.404/0001-22

CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), fundação do Ministério da Educação (MEC), desempenha papel fundamental na

expansão e consolidação da pós-graduação stricto sensu (mestrado e doutorado) em todos os estados da Federação.

## Conselho Editorial

Editores Fundadores:

Dr. Oston de Lacerda Mendes.

Dr. João Marcelo Gigliotti.

Editor Científico:

Dr. Oston de Lacerda Mendes

Orientadoras:

Dra. Hevellyn Andrade Monteiro

Dra. Chimene Kuhn Nobre

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