UNIVÉRTIX
Uma faculdade feita com você!
ISSN - 21787301
ANAIS XIV FAVE Matipó/MG
Fórum Acadêmico da Faculdade Vértice-Univértix

BASES MORFOFUNCIONAIS DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Beatriz Braga Pena[1]
Iara Raitha da Fonseca Moreira[2]
Julia Rosa de Souza Soares[3]
Sarah Sander Amorim Machado[4]
Vanessa Loures Rossinol[5]
vanessarossinol@hotmail.com

ÁREA DO CONHECIMENTO: Ciências da Saúde

RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa que se apresenta como a causa mais frequente de demência, pela perda progressiva de massa, estrutura e funções neurológicas. A DA provoca atrofia cortical com declínio do desempenho cognitivo pela perda de memória e raciocínio, deficiências na linguagem e funções visuais, sendo geralmente acompanhada de distúrbios comportamentais. O presente estudo teve como objetivo a realização de uma revisão de literatura sobre as bases morfofuncionais da Doença de Alzheimer, ou seja, o *locus* e o modo que se manifesta em cada área cerebral. Para tanto, foi realizada uma revisão de literatura, por meio da consulta de artigos oriundos de bases de pesquisa online. A análise dos artigos sugere que a DA afeta áreas importantes do sistema nervoso, como o tronco encefálico, neocórtex, área entorrinal, hipocampo, amígdala, núcleo basal de Meynert, tálamo e núcleos do tronco cerebral. Conhecer as bases morfofuncionais moleculares e anatômicas da DA é imprescindível para o estabelecimento de um diagnóstico precoce, bem como a instalação da terapêutica não farmacológica e farmacológica em tempo hábil, visando minimizar a progressão da doença e suas complicações, além de influenciar positivamente na qualidade de vida destes pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Alzheimer; anatomia; morfologia; fisiologia.

---

[1] Acadêmica do 2º período do curso de Medicina da Faculdade Vértice, UNIVÉRTIX.
[2] Acadêmica do 2º período do curso de Medicina da Faculdade Vértice, UNIVÉRTIX.
[3] Acadêmica do 2º período do curso de Medicina da Faculdade Vértice, UNIVÉRTIX.
[4] Acadêmica do 2º período do curso de Medicina da Faculdade Vértice, UNIVÉRTIX.
[5] Graduada em Medicina - UNEC. Graduada em Fisioterapia - UNEC. Mestre em Ciências Naturais e da Saúde - UNEC. Especialista em Anatomia Humana e Biomecânica - UCB-RJ. Professora da Faculdade Vértice, UNIVÉRTIX.

UNIVÉRTIX
Uma faculdade feita com você!
ISSN - 21787301
ANAIS XIV FAVE Matipó/MG
Fórum Acadêmico da Faculdade Vértice-Univértix

1. INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA), primeiramente exposta pelo neuropatologista alemão Alois Alzheimer, em 1906, na cidade de Tübingen, é uma doença neurodegenerativa que se apresenta como a causa mais frequente de demência, pela perda progressiva de massa, estrutura e funções neurológicas (PEÇANHA; NERI, 2007).

A DA provoca atrofia cortical (PEÇANHA; NERI, 2007), com declínio do desempenho cognitivo pela perda de memória e raciocínio, deficiências na linguagem e funções visuais, sendo geralmente acompanhada por distúrbios comportamentais, tais como agressividade, irritabilidade, transtornos de humor, depressão e, em graus mais elevados da doença, observa-se quadros de alucinações, perda do grau de vigília e da própria lucidez do indivíduo (XAVIER, 2013).

As causas da DA permanecem inconclusivas, tal como sua cura. Os fatores de risco repousam basicamente em hipóteses de genética familiar, representando aproximadamente 1/3 dos casos registrados, sendo provenientes de herança autossômica dominante (SERENIKI; VITAL, 2008). A idade avançada também é apontada como fator de risco, principalmente em pessoas acima de 65 anos de idade (ARANTES, 2011).

Embora tenha sido descoberta há mais de cem anos, a DA, que engloba cerca de 60% a 70% de todas as demências (MATOS, 2013), ainda representa um enigma para a ciência, sendo objeto de constantes estudos e pesquisas para a neurologia, principalmente com o envelhecimento prospectivo da população mundial.

Nesse sentido, o objetivo desse artigo é identificar na literatura científica quais são as estruturas nervosas relacionadas a essa patologia. Estudos como esse são importantes para que se possa precisar, a partir das bases moleculares fisiopatológicas e da constatação das regiões encefálicas afetadas, o uso de recursos diagnósticos e terapêuticos mais adequados ao paciente.

ISSN - 21787301

2. METODOLOGIA

A presente pesquisa consiste em uma revisão bibliográfica, em que foram consultados artigos de bases de pesquisa online, como Google Acadêmico, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Scientific Eletronic Library Online* (SciElo) e PubMed. Além disso, foram consultados livros relacionados à área, especialmente os exemplares de “Neuroanatomia Funcional”, do autor Ângelo Machado, e “O Tratado de Fisiologia Médica”, dos autores Arthur Guyton e John Hall.

Para selecionar as produções, foram utilizados os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “doença de Alzheimer” e “anatomia”, “morfologia” e “fisiologia”. Esses termos foram combinados com o operador booleano “and”. Salienta-se, ainda, que os critérios utilizados para a seleção dos artigos foram a leitura do título ou dos resumos, além de terem sido publicados em língua portuguesa ou inglesa. Dessa forma, 11 artigos fizeram parte dessa revisão.

Após a seleção dos artigos, foi realizada uma leitura aprofundada, buscando correlações que embasassem essa revisão bibliográfica. Assim, foram levantadas as principais informações entre as obras que, por semelhança e complementação, abordassem sobre as bases morfofuncionais da doença de Alzheimer.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1 ETIOLOGIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Segundo a hipótese amilóide ou hipótese da cascata amiloidal, a DA é causada histopatologicamente pela deposição da proteína beta-amilóide, mais especificamente pela clivagem proteolítica da proteína precursora amiloide (APP) em placas do parênquima cerebral. Esses depósitos fibrilares se acumulam na parede dos vasos sanguíneos, o que, associado aos emaranhados neurofibrilares anormais da proteína TAU e presença de placas senis, causa um desequilíbrio entre produção e desembaraço do peptídeo beta-amiloide, com a consequente morte neuronal e sináptica (SERENIKI; VITAL, 2008, GUZEN; CAVALCANTI, 2012).

ISSN - 21787301

Essa teoria é reforçada em casos de histórico familiar da doença, nos quais mutações na proteína precursora amilóide demonstram aumento da substância beta-amiloide (SERENIKI; VITAL, 2008). Não explica, no entanto, casos esporádicos não familiares e, nesse sentido, poderia a teoria colinérgica expor a causa de deficiência das funções neuronais, por perda sináptica.

Recentemente, foi descoberto um fragmento da proteína TAU, chamado região de ligação de microtúbulos TAU (MTBR), sendo um dos principais componentes da proteína e que pode configurar o estágio da doença em cada paciente (HORIE *et al*, 2021). Os emaranhados neurofibrilares intracelulares decorrentes da disfunção da proteína TAU, surgem em fases mais avançadas da doença, quando já começa o desenvolvimento das características clínicas específicas da DA.

Em relação à hipótese colinérgica, tal como se observa em estudos realizados com animais, uma eventual deficiência no sistema colinérgico, que gera resposta a partir do mediador químico de sinapses, a acetilcolina (Ach) e seus receptores, é suficiente para ocasionar a perda de memória (VENTURA *et al*, 2010). Isso é endossado pelo fato de que portadores da doença de Alzheimer demonstram degeneração dos neurônios colinérgicos (SERENIKI; VITAL, 2008), com a redução de atividade cortical observada na colina acetiltransferase e acetilcolinesterase, o que acarreta em prejuízo cognitivo do indivíduo.

3.2 ASPECTOS MORFOLÓGICOS E FUNCIONAIS

É de suma importância precisar as áreas cerebrais em que a doença de Alzheimer incide, para que terapias com drogas específicas sobre o local surtam efeitos concretos e positivos, o que configura um desafio para a neurologia do envelhecimento.

3.3 TRONCO ENCEFÁLICO

Pesquisadores da Universidade de São Paulo, em parceria com três universidades alemãs, apontam como a primeira região de incidência da doença o

tronco encefálico, especificamente o núcleo dorsal da rafe e não o córtex, como classicamente aponta a medicina. Essa teoria se baseia num estudo realizado com 118 pacientes, com idade de até 75 anos no momento de sua morte, no qual foram encontradas lesões no núcleo dorsal da rafe em oito deles, que não possuíam lesão em outro tecido neurológico e em oitenta outros idosos que apresentavam lesão no córtex transentorrinal, tradicionalmente apontado como o primeiro tecido lesado (GRINBERG *et al*, 2009).

O tronco cerebral é constituído de parte do encéfalo interposta entre o cérebro e a medula espinhal. Situa-se ventralmente ao cerebelo, conectando a medula espinal às estruturas superiores do encéfalo (MACHADO, 2007).

A substância branca do tronco encefálico possui componentes que recebem e enviam informações motoras e sensitivas para o cérebro e também as provenientes dele. Dispersas na substância branca, encontram-se agregados de substância cinzenta. Ainda no tronco encefálico, observa-se substância intermediária da branca e cinzenta que compõe a formação reticular e que é composta de núcleos que, conforme seu grau de importância funcional, subdividem-se em área tegmentar ventral, substância cinzenta periaquedutal, *locus ceruleus* e núcleos da rafe, compostos estes últimos em oito núcleos, contendo, alguns deles, neurônios ricos em serotonina (GUYTON; HALL, 2017).

Já foram constatados, anteriormente, emaranhados neurofibrilares no núcleo dorsal da rafe, mas vistos como progressão da doença após acometimento do córtex, região intimamente ligada com a memória, e não como o princípio da lesão, tal como aponta o estudo supramencionado.

Hoje, sabe-se que depósitos da proteína TAU podem estar presentes no tronco encefálico e bulbo olfatório e preceder a fase sintomática da doença em anos, antes de atingirem o córtex límbico (OLIVEIRA *et al*, 2014).

Entrementes, a DA se traduz em lesões no encéfalo, particularmente no neocórtex, na área entorrinal, hipocampo, amígdala, núcleo basal, tálamo anterior e núcleos do tronco cerebral, tal como o *locus ceruleus*.

ISSN - 21787301

3.4 NEOCÓRTEX E ÁREA ENTORRINAL

A DA está ligada a algumas lesões nas áreas telencefálicas do neocórtex, chamadas áreas de associação do córtex cerebral e causa atrofia e perda de massa nesta região (VASCONCELOS *et al*, 2014). Cada área do córtex cerebral corresponde a uma função neurológica.

Deste modo, uma eventual lesão da Área de Broca e Wernicke, situada na parte triangular do giro frontal inferior do hemisfério dominante, provoca lesão na fala e linguagem do indivíduo (PEÇANHA; NERI, 2007). Lesões no córtex de associação e em algumas regiões do córtex do lobo occipital do encéfalo, acarretam deficiências visuais das pessoas acometidas. Deficiência neuronal em estruturas do lobo parietal lateral e linha média anterior, como no giro do cíngulo, podem provocar alucinações, em casos mais agravados da doença (ARANTES, 2011, MACHADO, 2007).

O córtex entorrinal é uma região que se localiza no lobo temporal medial, atuando em comunicação com o hipocampo e neocórtex. Possui diversas e importantes conexões com diferentes áreas cerebrais dos lobos temporal, parietal e frontal, relacionando-se com as funções de memória olfativa e visual e também de orientação espacial (GUYTON; HALL, 2017, MACHADO, 2007). Sua conexão com o hipocampo permite a integração dos eventos que consolidam a memória, tanto a declarativa, quanto a episódica (XAVIER, 2013).

A memória não-declarativa ou episódica, que é a primeira e mais afetada pela doença de Alzheimer, envolve a aprendizagem de processos através da experimentação e repetição, ao passo que a declarativa diz respeito à aprendizagem factual, dependendo do hipocampo e estruturas ao redor, como o córtex entorrinal e transentorrinal, para sua efetiva consolidação (XAVIER, 2013).

3.5 HIPOCAMPO

O hipocampo é formado por uma elevação curva e acentuada, localizada acima do giro para-hipocampal e abaixo da superfície cortical, sendo constituído do

ISSN - 21787301

tipo mais antigo de córtex, o arquicórtex. Ele é um dos componentes do sistema límbico ou sistema das emoções, sendo considerado a principal sede da memória (GUYTON; HALL, 2017, MACHADO, 2007).

O hipocampo é responsável por transformar a memória de curto prazo em memória de longo prazo, sendo que eventual lesão nesta região causada pela doença de Alzheimer, que implica em atrofia e perda do volume estrutural, impossibilita a criação de novas memórias (BALESTRIERI *et al,* 2020). Assim, as memórias mais recentes, tal como conhecimentos recém-adquiridos, não são registradas, ainda que as lembranças mais longínquas permaneçam inalteradas por algum tempo.

O hipocampo armazena as memórias temporariamente, sendo elas definitivamente armazenadas posteriormente pelo córtex cerebral, na região mais externa do encéfalo. Degenerações seletivas dos grupos de neurônios do hipocampo e da região entorrinal, levam a um total isolamento desta região, com consequências danosas sobre a memória (GUYTON; HALL, 2017, MACHADO, 2007).

3.6 AMÍGDALA

O corpo amigdalóide ou amígdala é uma massa esferóide que se localiza no lobo temporal dos hemisférios cerebrais, em relação com a cauda do núcleo caudado, constituindo um dos núcleos da base e faz parte do sistema límbico, sendo importante centro regulador de comportamento sexual e agressividade. Tal como o hipocampo, armazena temporariamente a memória (MACHADO, 2007).

É constituída por numerosos núcleos de conexões complexas e amplas tendo um papel muito importante em processos envolvidos na memória para situações aversivas ou de medo, muito embora tais mecanismos não sejam ainda completamente esclarecidos pela ciência (GUYTON; HALL, 2017, MACHADO, 2007).

ISSN - 21787301

Estudos radiológicos, por ressonância magnética, são capazes de evidenciar a existência de uma atrofia do corpo amigdalóide em indivíduos com a doença de Alzheimer (CASTILLO *et al.*, 2001).

3.7 NÚCLEO BASAL DE MEYNERT

Região conhecida como substância inominada e de difícil visualização macroscópica, situa-se na base do cérebro, entre a substância perfurada anterior e o globo pálido, contendo neurônios ricos em acetilcolina (GUYTON; HALL, 2017, MACHADO, 2007).

Dá origem a quase totalidade das fibras colinérgicas presentes no córtex cerebral, de modo que, em caso de degeneração de seus neurônios, causada por exemplo pela doença de Alzheimer, acarretaria em perda de acetilcolina em todo o córtex, com a perda progressiva da memória (GUYTON; HALL, 2017, MACHADO, 2007).

3.8 TÁLAMO

O tálamo é uma massa de substância cinzenta em forma ovóide, disposta na porção látero-dorsal do diencéfalo, constituída de um agregado de núcleos de conexões muito diferentes, relacionadas às mais diversas funções neurológicas. Os núcleos do grupo anterior são integrantes do sistema límbico e se relacionam com o complexo das emoções e processos de memória (MACHADO, 2007).

Em testes neuropsicológicos de pacientes acometidos pela DA, é possível identificar uma atrofia talâmica, o que pode representar um marcador precoce da doença (PEDRO, 2011). Além disso, existem estudos que observaram uma assimetria entre os lados esquerdo e direito do tálamo em pessoas doentes, que não é observada em indivíduos saudáveis, o que sugere que essa alteração pode ter relação com a patologia em questão (OLIVEIRA, 2011).

3.9 NÚCLEOS DO TRONCO CEREBRAL

ISSN - 21787301

Dentre a subdivisão dos núcleos encontrados no tronco encefálico, convém ressaltar a importância do *locus ceruleus*, situado abaixo da área que possui o mesmo nome, no assoalho do IV ventrículo, composto de células ricas em noradrenalina e ligado ao hipocampo, sendo essencial para a formação da memória declarativa em conjunto com este (MACHADO, 2007).

É uma área muito vulnerável do cérebro e pode ser uma das primeiras regiões a demonstrar a deposição da proteína TAU, que se alastra podendo causar a doença de Alzheimer (GRINBERG *et al*, 2009).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na progressão da doença de Alzheimer, observa-se a perda neuronal como principal expoente da doença. A disfunção e morte de neurônios acarreta uma diminuição das conexões sinápticas e neuroquímicas, com prejuízos para a memória e outras importantes funções psíquicas como a cognitiva, visual e olfativa.

Determinar com precisão as bases morfológicas/fisiopatológicas da DA e as regiões afetadas pela doença, aprofundando o conhecimento neuropatológico sobre cada uma delas, é um tema que a neurociência busca avançar, visando o desenvolvimento de técnicas diagnósticas que identifiquem a DA de maneira precoce e precisa, antes ainda da instalação das características clínicas da doença.

A partir do diagnóstico prévio, podem ser estipuladas as terapêuticas não farmacológicas e farmacológicas, visando retardar a progressão da doença e influenciar positivamente na qualidade de vida do paciente por um período de tempo mais prolongado. A elucidação constante dos mecanismos biomoleculares de instalação da doença, bem como os locais afetados, também forma uma importante base de dados para a busca de medicações que visem não apenas retardar a progressão da doença, mas também a sua cura definitiva.

REFERÊNCIAS

ARANTES, F. T. **Aspectos Neurobiológicos da Doença de Alzheimer**. 2011. 34 p. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado e de Licenciatura em Ciências Biológicas) - Universidade Estadual Paulista, Rio Claro, 2011.

BALESTRIERI, J. V. L. *et al*. Structural volume of hippocampus and Alzheimer's Disease. **Rev Assoc Med Bras**. São José do Rio Preto, v. 66, n. 4, p. 512-515, 2020.

CASTILLO, E. M. *et al*. Atrofia del complejo amigdalino y expresión neuropsiquiátrica de la enfermedad de Alzheimer. **Revista de Neurologia**. Barcelona, v. 33, n. 5, p. 477-482, 2001.

GRINBERG, L. T. *et al*. The dorsal raphe nucleus shows phospho-tau neurofibrillary changes before the transentorhinal region in Alzheimer's Disease. A precocious onset?. **Neuropathol Appl Neurobiol**. São Paulo, v. 35, n. 4, 2009.

GUYTON, A.C. e Hall J.E. **Tratado de Fisiologia Médica**. Editora Elsevier, 13ª edição, 2017.

GUZEN, F. P.; CAVALCANTI, J. R. L. P. Influência das proteínas beta amilóide e tau na Doença de Alzheimer. **Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança**. João Pessoa, v. 10, n. 1, p. 57-60, 2012.

HORIE, K. *et al*. CSF tau microtubule binding region identifies tau tangle and clinical stages of Alzheimer's disease. **Brain**. Oxford, v. 144, n. 2, p. 515-527, 2021.

MACHADO, A.B.M. **Neuroanatomia Funcional**. Editora Atheneu, 2ª edição, 2007.

MATOS, A. M. A. **Detecção das Alterações Estruturais e Funcionais para a doença de Alzheimer.** 2013. 87 p. Dissertação (Mestrado em Engenharia Biomédica) - Universidade de Coimbra, Coimbra, 2013.

OLIVEIRA, F. H. *et al*. Neurodegenerative changes in the brainstem and olfactory bulb in people older than 50 years old: a descriptive study. **Arquivos de Neuropsiquiatria**. Porto Alegre, v. 69, n. 1, p. 28-37, 2014.

OLIVEIRA, M. S. MR imaging texture analysis of the corpus callosum and thalamus in amnestic mild cognitive impairment and mild Alzheimer disease. **American Journal of Neuroradiology**. Baltimore, v. 32, n. 1, p. 60-66, 2011.

PEÇANHA, M. A. P.; NERI, V. C. Estudo Neuropatológico e Funcional da doença de Alzheimer. **Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos**, Campos dos Goytacazes, v. 2, n. 1, p. 8-17, 2007.

ISSN - 21787301

PEDRO, T. **Atrofia do corpo caloso, tálamo, hipocampo e córtex entorrinal em pacientes com doenças de Alzheimer e comprometimento cognitivo leve amnésico.** 2011. 80 p. Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia Médica) - Unicamp, Campinas, 2011.

SERENIKI, A.; VITAL, M. A. B. F. A Doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, Curitiba, v. 30, n. 1, p. 1-17, 2008.

VASCONCELOS, L. G. *et al*. The thickness of posterior cortical areas is related to executive dysfunction in Alzheimer's Disease. **Clinical Sciences**. São Paulo, v. 69, n. 1, p. 28-37, 2014.

VENTURA, A. L. M. *et al*. Sistema colinérgico: revisitando receptores, regulação e a relação com a doença de Alzheimer, esquizofrenia, epilepsia e tabagismo. **Revista de Psiquiatria Clínica**, São Paulo, v. 37, n. 2, p. 74-80, 2010.

XAVIER, J. M. F. B. M. **Anatomia da Doença de Alzheimer**: correlação entre perfil neuropsicológico e imagem. Porto, 2013. Disponível em: https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/71953/2/30671.pdf. Acesso em: 27 de jul. de 2021.