

Etiopatogenia

As causas da doença de Alzheimer (DA) ainda são desconhecidas, mas o resultado dos seus efeitos sobre o tecido cerebral já são mostrados. Um cérebro normal é constituído por bilhões de células nervosas que se comunicam por meio de redes neurais, gerando sinais elétricos e químicos os quais são transmitidos de neurônio a neurônio pelas sinapses para formar circuitos responsáveis pelo comportamento, cognição e sentimento.

Entre os neurônios, existem substâncias chamadas de neurotransmissores que ajudam na passagem do fluxo elétrico entre eles. Inicialmente em pessoas com DA, os neurônios em certas localizações do cérebro começam a perder seus neurotransmissores e a morrer mais rápido do que na pessoa idosa normal. A perda do neurotransmissor chamado de acetilcolina se traduz por falhas comportamentais, cognitivas e emocionais que podem ainda não ser entendidas como cognitivas devido ao seu grau mais complexo de abstração. Quando os neurônios morrem, cada vez menos neurotransmissores são produzidos, criando problemas mais concretos na comunicação do cérebro, perturbando a memória e as demais funções cognitivas, humor e comportamento.

Com a perda progressiva das sinapses, começa a DA, e dois marcadores histopatológicos se acumulam no cérebro: placas senis (PS) e os emaranhados neurofibrilares (ENF). O depósito da proteína β -amilóide, como resultado de uma das linhas de pesquisa na fisiopatologia de DA, foi estudado no tecido cerebral do rato. Os neurônios granulares superficiais do giro dentado mostraram muitos meses antes do aparecimento do depósito da β -amilóide, a existência de significativo encurtamento dos dendritos longos desses neurônios. Esse fato sugere que os depósitos de β -amilóide apresentam-se como resultado final de uma cascata, associada ou não às DNF.

As placas senis

Essas placas são formadas por depósitos extracelulares de proteínas insolúveis decorrentes de divisão anormal da proteína precursora de amiloide (PPA). A clivagem anormal da PPA forma monômeros da proteína β -amilóide que se aglomeram. Aos poucos se dispersam até terminarem na forma de placas senis (PS) maduras ou senis consideradas patológicas. Vários tipos de depósitos discretos de β -amilóide que formam a PS têm sido identificados nos cérebros de indivíduos idosos ou com DA. Na DA, as PS são constituídas por um núcleo central que contém a proteína β -amilóide e outras substâncias. Existem 3 mutações genéticas na PPA. Primeira, situada no cromossomo-21 sofre dupla mutação, sendo uma delas mais próxima da enzima alfa-secretase (quanto mais próxima dessa enzima mais deletéria fica a proteína) com expressão clínica antes dos 65 anos e um quadro clínico muito severo. Segunda mutação é na proteína presenilina-1 que tem expressão clínica entre 40 e 70 anos e o número de casos familiares afetados chega a 20% e 2 a 3% de todos os casos de DA. E a terceira mutação ocorre na presenilina-2 que tem expressão clínica entre 30 e 60 anos, com percentual de casos na família de 70 a 80% e o número de casos totais de 5 a 10% de todos os casos de DA. Cada filho tem uma probabilidade de 50% de herdar o gene anormal e desenvolver a DA.

Essas mutações estão envolvidas de alguma forma na produção de placas amiloide. As 3 mutações genéticas representam menos de 10% de todos os casos de DA. Com a continuação dos estudos sobre as PS, os pesquisadores resolveram classificá-las em quatro tipos morfológicos: difusa, primitiva, clássica e compacta, representando estágios na história de vida de cada uma das placas. Como exemplo da sequência, na trissomia do Cromossomo-21, a transformação das placas difusas para as placas compactas pode chegar a várias décadas. As placas diferem e são independentes entre si, portanto fatores próprios estão envolvidos na formação de cada tipo de placa. Para tentar distinguir essas hipóteses, foram estudados no cérebro os quatro tipos de placas quanto à morfologia, ultraestrutura, composição e distribuição espacial. Embora algumas placas primitivas possam se desenvolver a partir de placas difusas, a evidência sugere que a combinação de fatores próprios está envolvida na patogênese de cada tipo de placa e, portanto, suporta a hipótese de que tipos mais complexos de placas desenvolvem-se independentes. Além dessas PS já descritas, existem as PS chamadas de negativas. Estas últimas não conseguem ser coradas como as demais e situam-se curiosamente na periferia dos vasos sanguíneos como se dependesse deles.

Do ponto de vista clínico e patológico, as PS encontradas no tecido cerebral de pacientes que tiveram o diagnóstico de DA podem ser dominantes ou exclusivas no cérebro ou estarem associadas aos ENF. A gravidade e o curso clínico de DA desses pacientes variam de acordo com o tipo da estrutura histológica do marcador. Na forma histológica dominante ou exclusiva, quando o marcador é a PS, a gravidade e o curso clínico são mais brandos do que quando comparados ao do marcador que tem a forma histológica de DNF dominante ou exclusiva, principalmente quando as PS são subcorticais (as placas senis corticais têm expressão clínica, as placas senis subcorticais não têm *feedback* com o córtex, daí a sua expressão clínica ser menos agressiva). A distribuição topográfica dos marcadores deve estar relacionada com os sintomas clínicos. Os ENF depositados nos seus cérebros dos pacientes com DA seguem um caminho que se inicia no hipocampo (área da memória) até chegar ao giro motor do córtex cerebral (área dos movimentos voluntários). Os marcadores do tipo PS não obedecem à mesma sequência topográfica da ENF. O tratamento farmacológico de DA pode ter alguma peculiaridade específica entre os inibidores colinesterásicos, a depender do tipo histológico de seus marcadores assim como no futuro próximo com o tratamento de DA com as drogas anti β -amiloide.

Emaranhados Neurofibrilares

Alguns pesquisadores acreditam que a gravidade do prejuízo cognitivo causado pela DA está mais estreitamente correlacionada com a densidade dos depósitos de ENF situados no hipocampo do que com a deposição das placas de β -amiloide. Os ENF consistem primariamente em uma forma hiperfosforilada da proteína tau, uma proteína normalmente envolvida na estabilização de microtúbulos no esqueleto do neurônio. A proteína tau hiperfosforilada é resistente à degradação celular, polimeriza-se prontamente em estruturas filamentosas e causa a despolimerização dos microtúbulos, inibindo o transporte axonal e interrompendo as funções neuronais. No processo

de hiperfosforilação da proteína tau, existe maior gasto de energia do que deveria, seguido de alterações morfológicas dentro do neurônio, aparecimento de ENF e a morte por apoptose.

Todas as pessoas entre 65 a 75 anos começam a depositar, em graus variados, ENF no córtex cerebral, não estando dementes ou estando dementes. A diferença está na densidade de ENF depositados. O depósito da proteína tau, que resulta no ENF, contém seis estágios no córtex cerebral. Inicia-se o processo fisiológico de depósito do ENF entre 65 e 75 anos, podendo evoluir do estágio I até III em idosos, mas, a partir do estágio IV ao VI, a presença dos ENF é mais densa e, conseqüentemente, patológica, representada pela DA. Os ENF depositam-se no córtex cerebral iniciando-se pelo córtex entorrinal no sistema límbico, seguindo para o giro paralímbico, fusiforme e íferotemporal, préfrontal e parietal posterior e, por fim, para o córtex sensitivomotor. Outras partes do cérebro também podem conter os depósitos dos ENF como giro do cíngulo, hipotálamo e núcleo caudado e ENF isolado na substância e tálamo.

Os ENF depositam-se no córtex cerebral em dois sentidos: horizontal (mencionado) e o vertical, que se caracteriza pelo aumento da densidade dos ENF. Quando esse depósito acumula-se no córtex cerebral mais do que o nível fisiológico, o que corresponde os estágios IV a VI da classificação de Braak-Braak, ocorre uma correspondência entre esse acúmulo e o grau de sintomas clínicos na DA. No exemplo específico de DA, os ENF depositam-se na rede do sistema límbico, na maioria dos casos, envolvendo os componentes do hipocampo, amígdala, córtex entorrinal e transentorrinal, acarretando, principalmente, sintomas iniciais amnésicos e de medo. Essa rede do sistema límbico tem como transmissor a acetilcolina, trazida no sistema colinérgico originado do núcleo basal de Meynert. No processo do envelhecer, o núcleo basal de Meynert é uma das primeiras estruturas do cérebro em que aparece a proteína tau hiperfosforilada e o depósito do ENF isolado.

Como é sabido, desde o lançamento do primeiro livro de semiologia neurológica de Oswaldo Fustinoni, o sistema nervoso controla cada célula do corpo humano, e o sistema límbico como um dos integrantes funciona como um transdutor de todas as informações ocorridas em cada receptor de cada célula do corpo, informações químicas trazidas até ele que o cérebro reconhece como emoções. As emoções são reações que contêm os sentimentos, os quais podem ser trazidos à tona a depender do nível de consciência de cada pessoa. As informações químicas de cada célula são organizadas em tecidos e trazidas pelo sistema vagal para a parte inferior do tronco encefálico. Desse tronco, as informações já mais elaboradas do que quando primitivas, seguem para o sistema límbico antes de irem para o córtex cerebral.

Inflamação

Os cérebros de portadores de DA apresentam evidências microscópicas de inflamação, uma observação que nos leva a uma série de pesquisas clínicas com o uso de prednisona, diclofenaco, rofecoxibe e naproxen. A resposta inflamatória como caminho comum tem sido apreciada nas últimas três décadas, em que o neocórtex de pacientes com DA é caracterizado por uma ampla distrofia neurítica, distinta espacialmente daquela observada nas placas neuríticas (são placas senis

contendo amiloide no centro com restos de neurônios mortos em sua periferia). Essa distrofia pode representar uma resposta regenerativa dos neurônios parcialmente desaferentados em consequência da morte dos neurônios. Alternativamente, isso pode refletir um crescimento aberrante que conduz para o processo de perda celular. Tais alterações poderiam resultar de um processo de promoção e inibição do crescimento dendrítico. Essa é uma reação inflamatória no cérebro de pessoas com DA que é a resposta do corpo a uma injúria ou infecção estéril como parte natural do processo de defesa.

Os depósitos de substâncias no cérebro, que não fazem parte do seu metabolismo, passam a ser considerados como “lixo”. O cérebro tem muito pouco mecanismo para realizar a limpeza do “lixo”, que faz parte do seu envelhecimento bioquímico e histopatológico. A limpeza do cérebro é realizada por enzimas do grupo das catalases e do glutatión. Pesquisadores acreditam que a inflamação ocorre antes das placas terem sido totalmente formadas. As placas são formadas a partir de monômeros que se aglomeram em dinômeros, trinômeros etc., aos poucos, até formarem as chamadas placas difusas e, em seguida, as placas senis (PS), que podem evoluir para placas neuríticas (PN). Existe dúvida em relação ao fato de a inflamação ter um efeito prejudicial nos neurônios ou benéfico na limpeza das placas. Tratamento com drogas anti-inflamatórias mostrou uma melhor resposta nas mulheres do que nos homens com diagnóstico clínico de DA.

Reposição hormonal feminina

As observações epidemiológicas sugerem que a reposição estrogênica pode reduzir a ocorrência de DA na pós-menopausa, embora estudos randomizados controlados por placebos não tenham mostrado benefícios. Também foi observado que a união de estrógeno *plus* acetato de medroxiprogesterona aumentou o risco de demência entre as mulheres na pós-menopausa. Dessa forma, não se recomenda a reposição hormonal para tratamento de DA. Entretanto, não se deve confundir pesquisa clínica com prática clínica, uma vez que cada assunto tem seu valor, e apenas o especialista tem condições de poder averiguar a melhor opção para o seu paciente.