

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

Curso de Biomedicina

BEATRIZ SANCHES DE SOUZA

**O USO DA TERAPIA CELULAR COMO FERRAMENTA PARA O
TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER.**

São Paulo

2022

Beatriz Sanches de Souza – RA: SPG 001493

**O USO DA TERAPIA CELULAR COMO FERRAMENTA PARA O
TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pelo Prof. Dr. Fábio Mitsuo Lima, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

São Paulo

2022

Ficha catalográfica elaborada pelas Bibliotecas São Camilo

Souza, Beatriz Sanches de

O uso da terapia celular como ferramenta para o tratamento da doença de Alzheimer / Beatriz Sanches de Souza. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2022.

50 p.

Orientação de Fábio Mitsuo Lima.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2022.

1. Células-tronco 2. Doença de Alzheimer 3. Doença de Alzheimer - diagnóstico 4. Doença de Alzheimer – fisiopatologia 5. Terapia baseada em transplantes de células e tecidos I. Lima, Fábio Mitsuo II. Centro Universitário São Camilo III. Título

CDD: 616.8983

Beatriz Sanches de Souza

**O USO DA TERAPIA CELULAR COMO FERRAMENTA PARA O
TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER.**

Prof. Fábio Mitsuo Lima

Prof. Ronaldo Luís da Silva

Profª Gabrielle Andrade

São Paulo

2022

Agradecimentos

À minha família, em especial aos meus pais Sheila e Franciso, meu irmão Renato e meu namorado Bruno por todo o apoio, incentivo, ensinamentos e paciência ao longo de todo o processo.

Aos meus professores, durante todo o período da graduação pelos ensinamentos e colaboração para a minha formação, e em especial ao meu orientador que tanto admiro Fábio Mitsuo, por toda a orientação e paciência para a conclusão desse trabalho.

RESUMO

À medida que ocorre o envelhecimento da população o número de indivíduos acometidos pela demência cresce, e as doenças neurodegenerativas são uma das principais causas e dentre elas acredita-se que a doença de Alzheimer (DA) acometa a grande maioria desses pacientes com demência. A DA evolui de forma lenta e progressiva e é responsável pela perda de memória e deficiência cognitiva. Para seu diagnóstico é fundamental a associação de exames laboratoriais, de imagem e histórico clínico do paciente. A DA é caracterizada pela formação de emaranhados neurofibrilares, presença de agregados beta-amilóides, hiperfosforilação da proteína Tau, neuroinflamação e perda neuronal que trazem informações sobre a fisiopatologia da DA. Dentre os fatores genéticos, os principais marcadores associados à doença são a proteína precursora amiloide (PPA), apolipoproteína (ApoE), pre-senilina 1 (PSEN1) e pre-senilina 2 (PSEN2). Alguns fatores modificáveis também podem estar associados com o desenvolvimento da DA, como deficiência de ácido fólico e vitamina B12, alta concentração de alumínio, doenças cardiovasculares e obesidade. Diante das diferentes hipóteses em relação ao desenvolvimento da DA, existem tratamentos com combinação de fármacos que atuam para controlar os sintomas e retardar a progressão da doença. O uso de células-tronco apresenta um grande potencial para o tratamento da doença, e acredita-se que no futuro esse método possa apresentar respostas eficientes para pacientes com DA.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Diagnóstico da doença de Alzheimer; Fisiopatologia da doença de Alzheimer; Terapia celular; Células-tronco.

ABSTRACT

As the population ages, the number of individuals affected by dementia grows, and neurodegenerative diseases are one of the main causes and among them it is believed that Alzheimer's disease (AD) affects the vast majority of these patients with dementia. AD evolves slowly and progressively and is responsible for memory loss and cognitive impairment. For its diagnosis, the association of laboratory tests, imaging and clinical history of the patient is essential. AD is characterized by the formation of neurofibrillary tangles, the presence of beta-amyloid aggregates, hyperphosphorylation of the Tau protein, neuroinflammation and neuronal loss that bring information about the pathophysiology of AD. Among the genetic factors, the main markers associated with the disease are amyloid precursor protein (APP), apolipoprotein (ApoE), presenilin 1 (PSEN1) and presenilin 2 (PSEN2). Some modifiable factors may also be associated with the development of AD, such as folic acid and vitamin B12 deficiency, high aluminum concentration, cardiovascular disease and obesity. Given the different hypotheses regarding the development of AD, there are treatments with a combination of drugs that act to control symptoms and delay the progression of the disease. The use of stem cells has great potential for the treatment of the disease, and it is believed that in the future this method may present efficient responses for patients with AD.

Keywords: Alzheimer's Disease; Diagnosis of Alzheimer's disease; Pathophysiology of Alzheimer's disease; Cell therapy; Stem cells.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Comparação das alterações causadas pela doença de Alzheimer, em a) um cérebro normal e em b) um cérebro com alterações.....	18
Figura 2 – Evolução da demência no decorrer dos anos em casos de Alzheimer, que ocorre de maneira contínua.....	19
Figura 3 – Exame de imagem de um paciente com deficiência cognitiva, em A) cortes axiais e em B) cortes coronais, mostrando imagens de Ressonância Magnética acima e imagens em PET- RM abaixo, mostram aumento significativo dos sulcos parietais.....	20
Figura 4 – Evolução dos sintomas da Doença de Alzheimer.....	21
Figura 5 – Deposição de placas amilóides em um cérebro com Doença de Alzheimer, em vermelho mostra as regiões isocorticais, onde se depositam nos estágios iniciais da doença, em laranja as estruturas límbicas e allocorticais, e em amarelo regiões subcorticais.....	23
Figura 6 – Vias de clivagem da Proteína Precursora Amiloide.....	24
Figura 7 – Via da síntese e transporte de acetilcolina.....	25
Figura 8 – Clivagem da PPA e formação da placa amiloide.....	26
Figura 9 – Efeitos da ApoE no metabolismo e efeitos da deposição de A β	27
Figura 10 – Aumento natural ao decorrer do tempo de vida em relação aos níveis de gordura corporal e aumento de glicemia que podem levar ao desenvolvimento da DA.....	30
Figura 11 – Fluxo do LCR, que é produzido inicialmente nos ventrículos e circula através do espaço subaracnóide e distribuído para a medula espinal.....	33
Figura 12 – Exemplo de imagem de Ressonância Magnética em axial T2 evidenciando região do núcleo da base para obtenção do volume de interesse.....	34
Figura 13 – Exemplo de gráfico gerado pela espectroscopia por Ressonância Magnética, onde é possível observar os marcadores volumétricos.....	35
Figura 14 – Regiões do cérebro mais afetadas pela DA destacadas em vermelho.....	39

Figura 15 – Exemplo de desenvolvimento de células-tronco que podem ser usadas no tratamento da DA.....40

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
2. OBJETIVO.....	12
2.1 OBJETIVO ESPECÍFICO.....	12
3. MÉTODO.....	13
4. DESENVOLVIMENTO.....	14
4.1 A DOENÇA DE ALZHEIMER.....	14
4.2 CONTEXTUALIZAÇÃO HISTÓRICA.....	16
4.3 EPIDEMIOLOGIA.....	18
4.4 FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA.....	19
4.5 ORIGEM ETIOLÓGICA.....	24
4.6 FATORES GENÉTICOS.....	26
4.7 FATORES MODIFICÁVEIS.....	29
4.8 DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER.....	31
4.9 TERAPÊUTICA.....	36
4.10 TERAPIA COM CÉLULAS-TRONCO.....	38
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	44
REFERÊNCIAS.....	45

1. INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é a principal forma de doença neurodegenerativa e responsável por cerca de 50% a 60% dos casos de demência no mundo e atinge, principalmente, indivíduos acima 85 anos. Devido ao aumento da expectativa de vida os casos de DA vêm aumentando gradativamente e estima-se que o número de casos chegue a 132 milhões em 2050 (MONTROYA et al., 2019).

Foi descrita pela primeira vez em 1907 por Alois Alzheimer, um médico alemão que ao observar um paciente com sintomas de perda de memória, alterações na linguagem, desorientação e delírios se interessou e escreveu um artigo sobre os achados clínicos e anatomopatológicos do mesmo onde foi possível observar acúmulo de placas senis e lesões pelo córtex cerebral, achados que são usados até hoje como marcadores neuropatológicos para a DA (ENGEL, 2019).

A DA acarreta prejuízos de memória e declínio cognitivo de maneira lenta, progressiva e irreversível devido as alterações neuropatológicas características da doença, como perda celular e sináptica, formação de emaranhados neurofibrilares, agregados beta-amilóide e hiperfosforilação da proteína Tau que surgem principalmente na região do córtex e hipocampo (SANTOS et al., 2017).

A DA pode ser classificada de duas maneiras distintas, uma delas é a familiar hereditária, com início precoce antes dos 65 anos de idade e se caracteriza por um declínio rápido das funções cognitivas devido a mutações autossômica dos genes PSEN1, PSEN2 e PPA; e a DA esporádica de início tardio que ocorre após os 65 anos de idade e é considerada multifatorial, pois está relacionada por um conjunto de fatores de risco como doenças cardiovasculares, obesidade, idade avançada e fatores genéticos (DETURE; DICKSON, 2019).

Os sintomas da doença se iniciam com leves esquecimentos e discretas perdas de memória ocasionando certas dificuldades no dia a dia que vão

evoluindo de maneira mais enfática levando a incapacidades complexas e progredindo para a fase grave da doença (KUCKMANSKI, 2016).

A DA é dividida em quatro fases de acordo com a evolução dos sintomas, que são a fase 1 pré-clínica, fase 2 inicial, fase 3 moderada e fase 4 grave, onde na fase 1 o indivíduo apresenta apenas leves perdas de memória que não interferem em suas atividades diárias e pode evoluir até a fase 4 que ocorre um grande comprometimento cognitivo podendo evoluir para óbito por conta de todas as complicações (ZIDAN et al., 2012).

O diagnóstico da DA é baseado principalmente em observações clínicas dos indivíduos com sintomas da doença, seguido de exames neurológicos para avaliar o declínio cognitivo, exames laboratoriais e exames de imagem como Ressonância Magnética para observar possíveis lesões cerebrais, além do histórico médico e familiar desse indivíduo (BREIJYEH; KARAMAN, 2020).

Existem alguns tipos de tratamentos com fármacos disponíveis que atuam no controle dos diversos sintomas retardando, principalmente, o processo de disfunção cognitiva nos estágios iniciais da doença para melhorar a qualidade de vida dos indivíduos e evitando a progressão da DA (LUNARDI, 2010).

A DA possui origem multifatorial e evolução lenta e progressiva, sendo o diagnóstico precoce o principal fator para o tratamento da doença e há estudos que relatam o uso de terapia com células-tronco como um grande potencial para o tratamento da doença podendo apresentar respostas eficientes para os indivíduos portadores no futuro, mesmo havendo ainda algumas limitações e complexidade (CARVALHO et al., 2021).

O uso de células-tronco se concentra no processo de indução da neurogênese, para produção de neurônios saudáveis, que são estimulados a partir da administração de agentes químicos e de fatores de crescimento. O grupo de células-tronco utilizadas para fins terapêutico da DA são células-tronco embrionárias (ESCs), células-tronco neurais (NSCs), células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs) e células-tronco mesenquimais (MSCs) (VASIC; BARTH; SCHMIDT, 2019).

2. OBJETIVO

O presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica através de análise de artigos e publicações para compreender o mecanismo da doença de Alzheimer.

2.1 OBJETIVO ESPECÍFICO

Como objetivo específico o foco foi abordar seus aspectos epidemiológicos, sua patologia, diagnóstico, perspectivas de tratamento e no tratamento alternativo com células-tronco.

3. MÉTODO

O presente trabalho de conclusão de curso é uma revisão bibliográfica acerca do tema principal “Doença de Alzheimer e terapia com células-tronco”. Para isso foram realizadas buscas em bases de dados Scielo, Pubmed e Google Acadêmico utilizando as seguintes palavras-chave: Doença de Alzheimer. Diagnóstico da doença de Alzheimer. Fisiopatologia da doença de Alzheimer. Tratamento da doença de Alzheimer. Terapia celular. Células-tronco.

Dentre as bases de dados mencionadas foram encontrados um total de 70.906 trabalhos e para o desenvolvimento foram utilizados um total de 44, entre artigos científicos e dissertações coletadas entre janeiro e outubro de 2022 nos idiomas português, inglês e espanhol publicados entre os anos de 2001 e 2022, além de citações mais antigas, porém fundamentais para a temática abordada. Como método de exclusão couberam os trabalhos que não apresentavam relação com o tema abordado.

4. DESENVOLVIMENTO

4.1 A DOENÇA DE ALZHEIMER

A doença de Alzheimer (DA) é definida como uma doença neurodegenerativa caracterizada pela deterioração gradual e irreversível das funções cognitivas, de progressão lenta e constante durante anos (SOUZA et al., 2021). O principal sintoma causado pela doença é a demência, que impacta diretamente na memória, no comportamento, no humor e na cognição. (TALMELLI et al., 2013)

Cerca de 50 – 60% das pessoas com quadro de demência apresentam a DA e na maioria dos casos acomete pessoas com idade avançada, porém, pode acometer pessoas mais jovens em menor frequência (DETURE; DICKSON, 2019).

A DA apresenta uma longa fase pré clínica que pode ser assintomática e os indivíduos podem ser normais cognitivamente mesmo já apresentando a doença, o que faz com que o diagnóstico precoce seja dificultado (DETURE; DICKSON, 2019).

A DA pode ser classificada quanto ao seu aparecimento de duas maneiras distintas, são elas:

- A Doença de Alzheimer familiar hereditária dominante que é causada devido a mutações autossômica nos genes que codificam a proteína precursora amilóide (PPA), presenilina 1 (PSEN1) ou PSEN2. Essas formas familiares são as mais raras de acontecer e acometem menos de 1% dos casos da doença e, quando ocorrem, os pacientes apresentam os sintomas a partir dos 20 anos de idade. Nessa mesma classificação está descrita a Doença de Alzheimer de Início Precoce, que acomete os afetados com a doença antes dos 65 anos de idades e geralmente se apresenta de maneira mais agressiva e atípica. É mais comum que a hereditária, mas mesmo assim é responsável por apenas 5% dos casos de DA diagnosticados (DETURE; DICKSON, 2019).

- A Doença de Alzheimer esporádica tem como característica seu início tardio, após os 65 anos de idade e está relacionada tanto a fatores externos como a

fatores genéticos, principalmente com o gene da apolipoproteína-E (APOE) mais especificamente no alelo 4 desse gene, o APOE4. Essa associação confere um dos maiores fatores de risco para o desenvolvimento da DA (DETURE; DICKSON, 2019).

Ambas as formas resultam nas mesmas características patológicas da DA. Um indivíduo portador da doença terá suas funções cognitivas afetadas e a principal característica é a perda de memória, dificuldade em execução de tarefas, linguagem e raciocínio. Mesmo se tratando de um processo lento, é progressivo e irreversível mesmo com as abordagens terapêuticas disponíveis, afetando assim todo o dia a dia comportamental do portador da DA (TALMELLI et al., 2013).

4.2 CONTEXTUALIZAÇÃO HISTÓRICA

A DA foi descrita pela primeira vez por Alois Alzheimer, um médico alemão que em 1907 escreveu um artigo com achados clínicos e anatomopatológicos sobre o caso de uma paciente de 51 anos de idade apresentando sintomas de delírios, perdas de memória, alteração na linguagem e desorientação que pioraram progressivamente até seu falecimento, quatro anos e meio depois do início dos sintomas. Alois Alzheimer, então, pode observar por meio de exames anatomopatológico *pos mortem* que havia acúmulo de placas senis e lesões neurofibrilares distribuídas pelo córtex cerebral, que até hoje são usadas como marcadores neuropatológicos da DA (LEIBING, 1998).

Alguns anos após as observações de Alois Alzheimer, um professor renomado de psiquiatria chamado Emil Kraepelin, fez uma menção em seu livro sobre uma certa doença descrita por Alzheimer, e a partir de então, o termo Doença de Alzheimer passou a ser utilizado para os primeiros sinais de doença senil (ENGEL, 2019).

Ao que tudo indica, Alzheimer tinha como interesse chamar a atenção para uma forma atípica da demência e enfatizava que era um processo secundário junto a outros fatores que ainda eram desconhecidos para ele, e não criar uma nova categoria de doença senil. Isso fez com que alguns de seus colegas de profissão expressassem suas dúvidas sobre a necessidade dessa nova categoria (LEIBING, 1998).

A partir dos anos 60 começaram a surgir novos grupos com interesse científico, após um período de abandono das pesquisas sobre o Alzheimer, já que o interesse na velhice era algo que não existia muito, pois havia um grande preconceito em relação a essa faixa etária (LEIBING, 1998).

Foi então que, entre os anos 1973 e 1975 que começou a acontecer algumas mudanças, pois a Doença de Alzheimer foi pela primeira vez comparada com a doença senil no livro de Freedman, Kaplan e Sadock como “a doença do século” ou ainda então “a maior ameaça para a saúde pública”. Isso porque o número de casos começou a aumentar e ajudaram a argumentar essa

nova categoria de doença junto com o crescimento do número de idosos no mundo inteiro (LEIBING, 1998).

A partir dos anos 80 começou a surgir um movimento nos EUA com uma grande preocupação na questão de perda de memória que havia aumentando nos últimos anos sem uma causa social, que acontecia nos casos de transtornos de personalidade múltipla e transtorno de estresse pós traumático onde poderiam ser tratadas com ajuda de especialista, coisa que a perda de memória causada pela DA não poderia, já que é uma perda de memória progressiva e incurável (LEIBING, 1998).

Isso começou a ser perceptível, pois houve uma intensa transição demográfica de origem mundial e, conseqüentemente, os idosos começaram a ficar mais em foco já que a taxa de mortalidade e fertilidade estava em queda ao longo dos anos. Isso fez com que houvesse uma maior incidência e prevalência de DA se comparado a cem anos atrás (ENGEL, 2019).

4.3 EPIDEMIOLOGIA

A DA é considerada a doença neurodegenerativa de maior prevalência que atinge cerca de 18 a 25 milhões de pessoas no mundo todo e é a principal causa de demência. Atinge, principalmente, indivíduos acima de 85 anos, cerca de 30% dos casos, e 5% dos indivíduos acima de 65 anos (SCHEER et al., 2013).

Nos últimos anos, foram registrados cerca de 2,4 milhões de óbitos relacionados com casos de demência, representando a quinta causa de morte no mundo (CORREIA et al., 2021).

De acordo com o crescimento de casos DA, estima-se que haverá um aumento consideravelmente, chegando a 132 milhões de indivíduos em 2050 (MONTROYA et al., 2019).

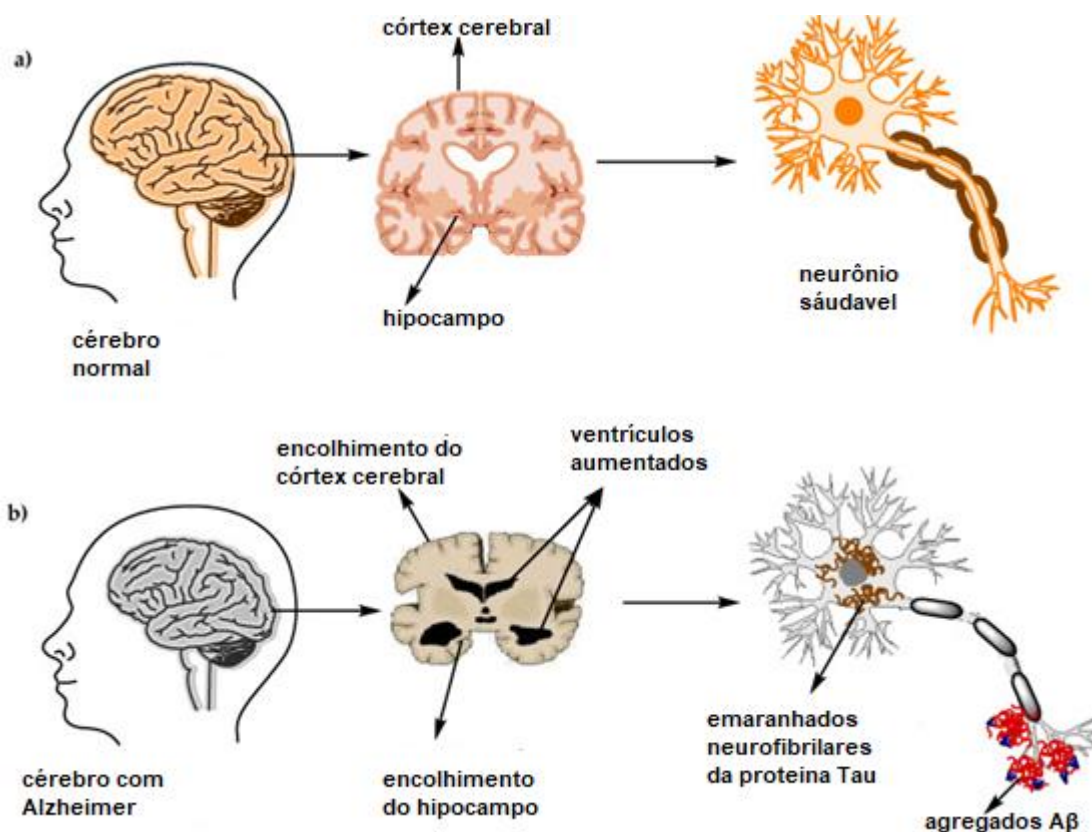
A OMS caracteriza a demência como uma crise de saúde pública e de prioridade mundial. A taxa de incidência anual aumenta significativamente com o aumento da idade e depois dos 60 anos de idade a incidência duplica a cada 5 anos (ALMEIDA; PEREIRA, 2021)

No Brasil, de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) no ano de 2019, existiam cerca de 32 milhões de pessoas com mais de 60 anos de idade e acredita-se que cerca de 2 milhões de pessoas sofrem com algum tipo de demência, sendo que cerca de 40 a 60% delas são Alzheimer (SBGG, 2019)

4.4 FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA

A Doença de Alzheimer é uma doença que atinge o Sistema Nervoso e que altera morfologicamente regiões do cérebro acarretando morte neuronal e atrofia cortical. Ocorre também aumento de sulcos e ventrículos, principalmente ao redor da região do hipocampo e do córtex cerebral, áreas que são responsáveis pela função motora e cognitiva do indivíduo que ocasionará alterações de linguagem e na memória (BITENCOURT, 2018) (FIGURA 1).

Figura 1: Comparação das alterações causadas pela doença de Alzheimer, em a) um cérebro normal e em b) um cérebro com alterações.

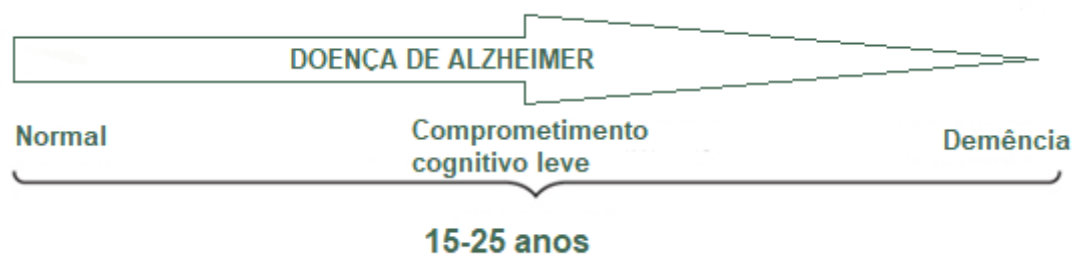


Fonte: (BREIJYEH; KARAMAN, 2020).

É uma doença que possui como característica sua evolução lenta e sorrateira, que pode se apresentar inicialmente sem manifestações clínicas no indivíduo nos primeiros anos. Segundo a Associação Brasileira de Alzheimer (ABRAZ), a DA se inicia com leves esquecimentos e perdas discretas de

memória acarretando certas dificuldades no dia a dia, progredindo para uma perda de memória mais enfática e incapacidade de realizar tarefas complexas e pode progredir ainda à fase grave da doença, quando o indivíduo apresenta grande dificuldade funcional para realizar todas as suas atividades (KUCKMANSKI, 2016) (FIGURA 2).

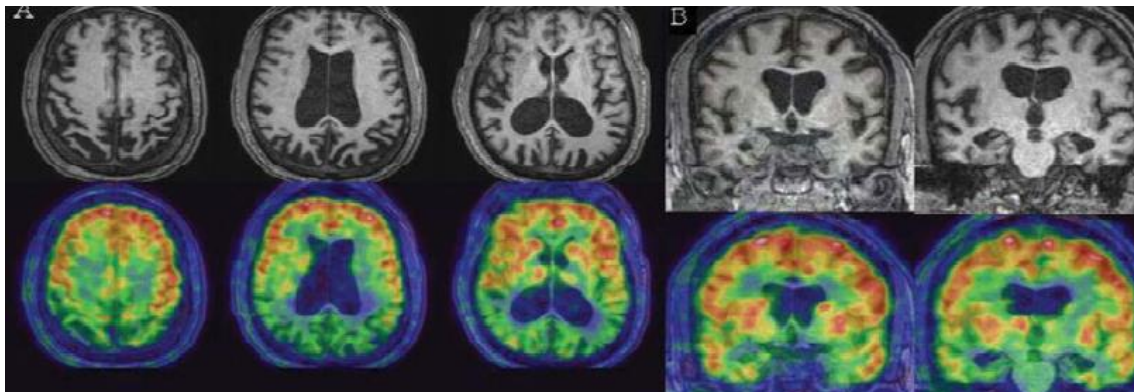
Figura 2: Evolução da demência no decorrer dos anos em casos de Alzheimer, que ocorre de maneira contínua.



FONTE: adaptado (SCHELTENS et al., 2021).

Para o diagnóstico, a observação clínica é fundamental e o indivíduo com a suspeita da doença deve ser submetido a diversos exames, como exame neurológico para mensurar o declínio cognitivo, exames de imagem como Ressonância Magnética (FIGURA 3) para visualização de lesões e atrofia cerebrais, exames laboratoriais e análise do nível de vitamina B12, que pode estar associada a problemas neurológicos, além de histórico médico e familiar do indivíduo (APRAHAMIAN et al., 2008).

Figura 3: Imagens de um paciente que apresentava sintomas da doença de Alzheimer, em A) cortes axiais e em B) cortes coronais, mostrando imagens de Ressonância Magnética acima e imagens em PET- RM abaixo, mostram aumento significativo dos sulcos parietais.



FONTE: (CAVALCANTI FILHO et al.; 2010).

A DA pode ser dividida em quatro fases clínicas de acordo com a evolução dos sintomas (FIGURA 4). A fase 1 é classificada como fase pré-clínica ou fase pré-sintomática, que pode estar presente no indivíduo por anos e é caracterizada por uma leve perda de memória e alterações no córtex e hipocampo, não acarretando prejuízo nas atividades diárias e com ausência de sinais e sintomas clínicos. A fase 2 é classificada como leve ou inicial. A partir dela, começam a surgir os sintomas característicos da doença, como perda de concentração e memória, desorientação, mudanças de humor e depressão. A fase 3 é classificada como moderada. Nessa fase a doença se espalha pelas regiões do córtex aumentando a perda de memória, e é nela que a dificuldade em reconhecer familiares e amigos se inicia, aumenta também a dificuldade de concentração, controle de impulsos e dificuldade em escrever e falar. A fase 4 é classificada como grave ou tardio. Nela ocorre a disseminação da doença para toda a área cortical gerando um acúmulo de placas neuronais e emaranhados neurofibrilares, que resulta em um grande comprometimento cognitivo e progressivo, onde o indivíduo apresenta grande dificuldade em reconhecer familiares e amigos e perda total da sua independência, podendo levar a morte devido a todas as complicações (BREIJYEH; KARAMAN, 2020).

Figura 4: Evolução dos sintomas da Doença de Alzheimer.



FONTE: adaptado (OKAMOTO; BATISTA, 2022).

A DA é caracterizada pela formação de emaranhados neurofibrilares e placas senis, pela presença de agregados de peptídeo beta-amilóide, hiperfosforilação da proteína Tau, perda neuronal e neuroinflamação (SANTOS et al., 2017).

Existem duas divisões em relação as alterações neuropatológicas da DA que evidenciam o avanço e os sintomas da doença. A primeira é descrita como lesões positivas (acúmulo), caracterizada pelo acúmulo de emaranhados neurofibrilares, placas amilóides abundantes e presença da proteína Tau hiperfosforilada. A segunda é descrita como lesões negativas (perda), caracterizada por perda neural, neurópila e sináptica, acarretando uma grande atrofia (SERRANO-POZO et al., 2011).

Além disso, existem outros fatores que podem levar a neurodegeneração, como o estresse oxidativo, lesão de neurônios colinérgicos e neuroinflamação (SANTOS et al, 2017).

A formação de placas senis ocorre por meio de depósitos extracelulares da proteína beta-amilóide ($A\beta$) (FIGURA 5), que deriva da clivagem da proteína precursora amilóide (PPA). As enzimas β -secretase e γ -secretase participam da clivagem proteolítica e formam fragmentos de aminoácidos que atingem as formas de $A\beta_{40}$ e $A\beta_{42}$ que possuem características de insolubilidade e predisposição para se agregar (CARVAJAL, 2016). A forma $A\beta_{42}$ apresenta uma maior propensão para formar agregados amilóides e causar maior toxicidade afetando as vias de sinalização celular (SERRANO-POZO et al., 2011).

A deposição dessas proteínas no cérebro tende a aumentar naturalmente com o avanço da idade, resultando em leves problemas de memória naturais. Porém, sua produção em excesso desregula a homeostase e gera um aumento da excitotoxicidade dos neurônios levando a uma resposta inflamatória (EISELE et al., 2014).

Figura 5: Deposição de placas amilóides em um cérebro com Doença de Alzheimer, em vermelho mostra as regiões isocorticais, onde se depositam nos estágios iniciais da doença, em laranja as estruturas límbicas e alo-corticais, e em amarelo regiões subcorticais.



FONTE: (SERRANO-POZO et al., 2011).

Os emaranhados neurofibrilares são alterações ocasionadas pela agregação da proteína Tau, que tem como função principal manter a estabilidade dos microtúbulos nas células neuronais para manter a estrutura do citoesqueleto. Porém, na DA ocorre a hiperfosforilação da proteína Tau, que levará a mudanças estruturais e conformacionais da proteína fazendo com que a mesma se dissocie dos microtúbulos danificando-os e afetando no transporte neuronal (BITENCOURT, 2018).

A proteína tau hiperforforilada é o principal componente dos emaranhados neurofibrilares, e é capaz de provocar mobilização da micróglia e liberação de citocinas inflamatórias, que leva a uma perda de viabilidade celular e toxicidade do transporte axonal, contribuindo para a deficiência cognitiva que caracteriza a doença (DE PAULA et al., 2009).

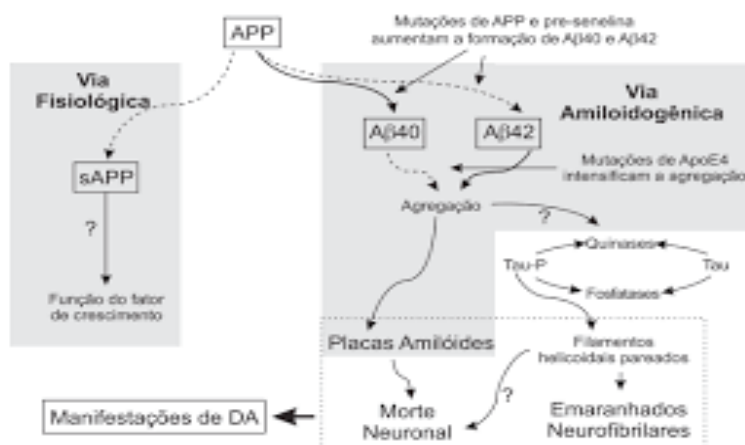
4.5 ORIGEM ETIOLÓGICA

Desde a primeira definição da doença descrita por Alois Alzheimer, diferentes hipóteses surgiram para explicar seu desenvolvimento e acredita-se que a interrelação entre elas é a melhor forma de abordar a doença (COSTA, 2013).

A hipótese da cascata amiloide é uma das mais utilizadas para descrever o desenvolvimento da doença, mesmo podendo ser observada também em cérebros de indivíduos normais e saudáveis. Foi proposta nos anos 90 e diz que a presença de $A\beta$ é o precursor nas alterações responsáveis pelos danos cerebrais em indivíduos com DA (COSTA, 2013).

A hipótese amiloide (FIGURA 6) refere-se à degradação de $A\beta$ proveniente da proteína precursora amiloide através das enzimas β -secretase e γ -secretase, que é diminuída concomitantemente com o avanço da idade ou por condições patológicas. Devido a isso, ocorre um aumento na proporção entre $A\beta_{40}$ e $A\beta_{42}$ induzindo a produção e acúmulo de $A\beta$ resultando em neurotoxicidades, morte neuronal e neurodegeneração, como citado acima (KREUTZ, 2010).

Figura 6: Vias de clivagem da Proteína Precursora Amiloide



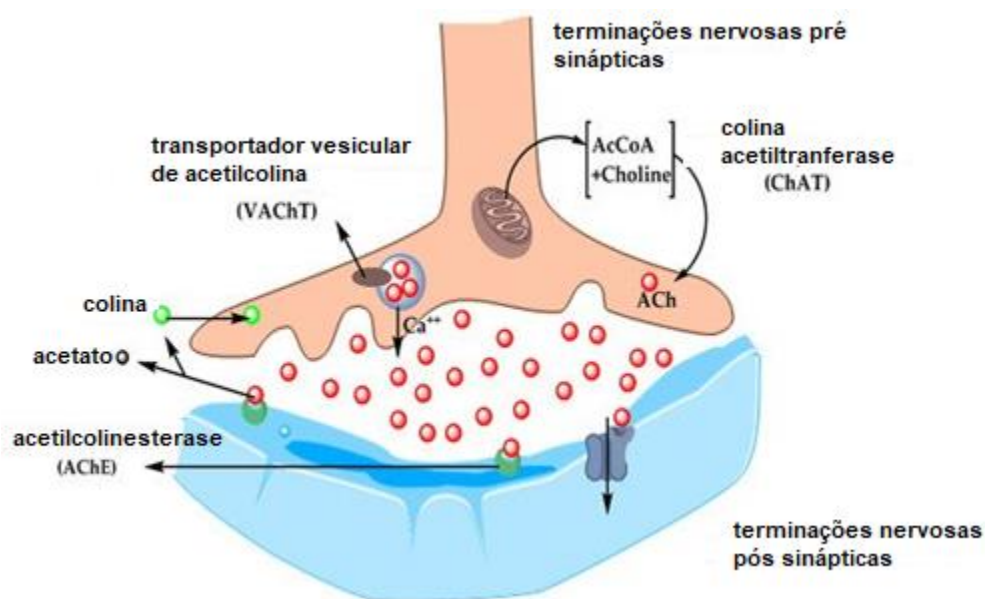
FONTE: (FERREIRA et al., 2008).

A hipótese colinérgica está relacionada com os agregados amiloides pois causam neurotoxicidade e afetam a neurotransmissão colinérgica causando a redução da captação da enzima colina acetiltransferase e liberação da

acetilcolina (FIGURA 7). A acetilcolina é sintetizada no citoplasma dos neurônios colinérgicos e está relacionada com a função cognitiva e na memória (BREIJYEH; KARAMAN, 2020).

A destruição dos neurônios colinérgicos é afetada pela redução da enzima colina acetiltransferase que atua da degradação da acetilcolina, que também é observada em pacientes com DA em estágio avançado (LUNARDI, 2010).

Figura 7: via da síntese e transporte de acetilcolina



FONTE: adaptado (BREIJYEH; KARAMAN, 2020).

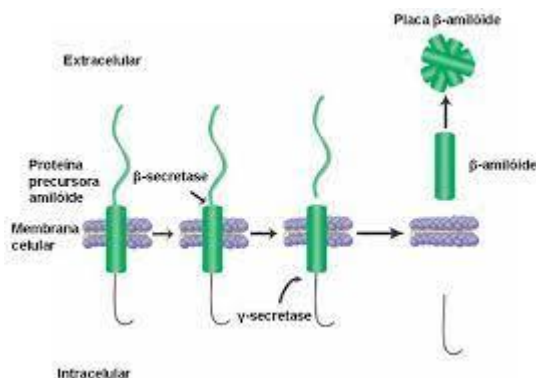
4.6 FATORES GENÉTICOS

Ao longo dos anos foram realizados diversos estudos em relação a fatores genéticos associados à DA, que são complexos e em partes ainda incompreendidos. Acredita-se que seja necessário a combinação de fatores genéticos e ambientais para o desenvolvimento da doença com diferentes graus de severidade. Os principais marcadores da doença são a proteína precursora amiloide (PPA), apolipoproteína (ApoE), pre-senilina 1 (PSEN1) e pre-senilina 2 (PSEN2) (COSTA, 2013).

Na DA de início precoce, quando os sintomas começam a surgir antes dos 65 anos de idades e demonstram ser provenientes de uma herança autossômica dominante, é possível observar mutações em três genes diferentes, PPA, PSEN1 e PSEN2 que são predominantemente herdadas (RIDGE et al., 2013).

A PPA é uma proteína transmembrana do tipo I, clivada pelas enzimas β -secretase e γ -secretase responsáveis pela liberação de A β (FIGURA 8), e seu gene codificador está localizado no cromossomo 21 (21q21.2-21q21.3), e isso faz com que indivíduos portadores de Síndrome de Down apresentem alterações que são compatíveis com a DA a partir dos 40 anos de idade, e está relacionada com o desenvolvimento sináptico e migração neuronal (COSTA, 2013).

Figura 8: Clivagem da PPA e formação da placa amiloide.



FONTE: (SEMIGHINI, 2013).

O PSEN1 está localizado no cromossomo 14 (14q24.3) e suas mutações são as mais comuns, existem cerca de 185 mutações conhecidas que podem causar DA. É uma proteína responsável pela ativação da γ -secretase com um papel importante na produção de A β a partir da PPA e, com isso, causam

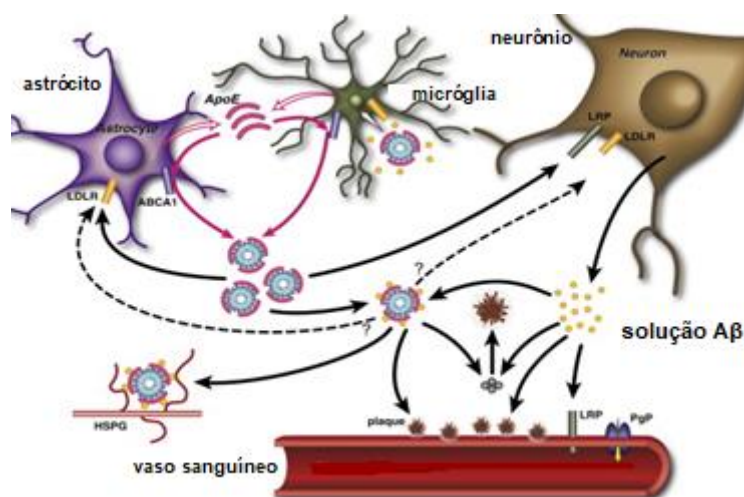
disfunção sináptica e comprometimento de memória. As mutações em PSEN1 podem ser simples, com ocorrência da mutação antes da posição 200 da proteína, ou podem ser graves, resultando na mutação depois da posição 200 da proteína (RIDGE et al., 2013).

O PSEN2 está localizado no cromossomo 1 (1q31-q42) e são raras em comparação a PSEN1, desempenhando assim uma menor participação na produção de A β . Qualquer mutação que ocorrer no PSEN2 são graves, mesmo na presença de PSEN1 normais (RIDGE et al, 2013).

Na DA de início tardio ou esporádica, o gene mais discutido é o polimorfismo da apolipoproteína E, que está localizada no cromossomo 19. ApoE é a principal apolipoproteína presente no cérebro e responsável pela redistribuição dos lipídios aos axônios (BARROS et al., 2009).

Existem três alelos principais, sendo o APOE- ϵ 4 a variante de maior risco genético para a doença, pois contribui para a deposição acelerada de A β em forma de placa senil (FIGURA 9), que é um marcador importante para a DA. Além disso, está associada também a danos vasculares cerebrais (RIDGE et al., 2013).

Figura 9: Efeitos da ApoE no metabolismo e efeitos da deposição de A β .



FONTE: adaptado (KIM; BASAK; HOLTZMAN, 2009).

Existem ainda os fatores ambientais, como poluição do ar, dieta hipercalórica, presença de metais em água e alimentos e infecções prévias que

podem induzir um estresse oxidativo e inflamação, aumentando o risco de desenvolver a DA (RIDGE et al., 2013).

A DA pode afetar tanto homens quanto mulheres, porém, a grande maioria dos casos acometem mulheres, isso porque a variação do ApoE4 aumenta de maneira mais significativa em mulheres em comparação aos homens, e também apresentam uma deterioração mental maior em relação aos homens. Esse risco aumentado da DA em mulheres está associado com a perda de hormônios ovarianos que ocorre durante a menopausa, pois o estrogênio estará mais baixo e com isso afetará algumas de suas funções, como a neurotransmissão, proteção contra estresse oxidativo, redução dos níveis $A\beta$ e aumento da hiperfosforilação da tau (SILVA, 2021).

4.7 FATORES MODIFICÁVEIS

Estudos indicam que a deficiência de ácido fólico e a redução da vitamina B12 podem causar uma alteração metabólica que está relacionada com a DA, influenciando negativamente no desempenho cognitivo desses indivíduos. Isso porque existe uma relação entre o ácido fólico e a homocisteína, pois o folato é co-fator para a regeneração da metionina a partir da homocisteína, que é um aminoácido reativo. Assim, indivíduos com baixo nível de ácido fólico podem apresentar níveis elevados de homocisteína, que é neurotóxica, acarretando alterações neurodegenerativas (ALMEIDA et al., 2012).

Um outro indício diz ainda que a ingestão prolongada de água com maior concentração de alumínio (acima de 0,2 mg/L) favorece o aumento da agregação da proteína A β , geralmente em locais onde o tratamento da água usada para ingestão não possui o tratamento adequado (SILVA NETO et al., 2020).

O alumínio pode ser encontrado também em alguns alimentos processados, nos cosméticos e alguns medicamentos, e no corpo ele se associa a transferrina plasmática e ao citrato, que medeiam a passagem de alumínio para o cérebro. O alumínio se acumula nas áreas do hipocampo, córtex e cerebelo e interage de maneira incorreta com as proteínas levando a um acúmulo de agregados de proteínas fosforiladas, como a tau. Além do alumínio, o chumbo também é um metal que pode estar associado aos fatores de risco do desenvolvimento da doença (FERREIRA et al., 2008).

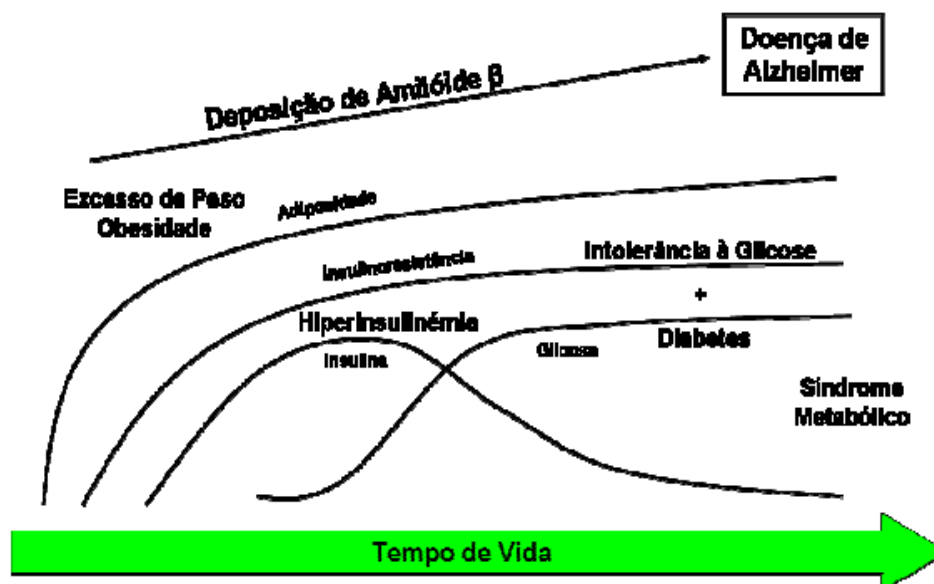
Algumas infecções crônicas do sistema nervoso central também podem levar a um acúmulo de placas A β causando danos nos neurônios e deterioração cognitiva, aumentando o risco do desenvolvimento gradual da DA (BREIJYEH; KARAMAN, 2020).

A doença de Alzheimer, como já dito, acomete principalmente os idosos, que na maioria das vezes já apresentam alguma condição médica prévia, como doenças cardiovasculares, obesidade e diabetes. Essas alterações também estão associadas ao aumento do risco de desenvolver a DA (SANTOS, 2010).

As doenças cardiovasculares são um dos mais importantes fatores de risco para o desenvolvimento da DA, como o acidente vascular cerebral, que quando acontece aumenta o risco de desenvolver a demência devido à perda de tecido neuronal que vai potencializar a neurodegeneração. Outro exemplo é a insuficiência cardíaca, que afeta o bombeamento de sangue para o corpo podendo levar a um quadro de hipóxia e danos neurais. Mesmo sendo considerado um dos mais importantes fatores de risco, as doenças cardiovasculares são fatores de risco modificáveis, pois podem ser tratadas para amenizar e retardar os danos da DA (SILVA et al., 2020).

A obesidade é uma doença causada pelo excesso de gordura corporal e esse aumento de gordura está associado a má distribuição sanguínea cerebral que pode promover uma isquemia cerebral, perda de memória e demência (FUGURA 10). Além disso, a obesidade pode levar a uma intolerância à glicose ou diabetes devido a hiperglicemia que afeta os tecidos e vasos sanguíneos. A hiperglicemia induz uma disfunção cognitiva que resultará em acúmulo de A β , estresse oxidativo e neuroinflamação (SILVA et al., 2016).

Figura 10: Aumento do tempo de vida em relação aos níveis de gordura corporal e aumento de glicemia que podem levar ao desenvolvimento da DA.



FONTE: (SANTOS, 2010).

4.8 DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Como citado anteriormente, o diagnóstico na fase inicial dos sintomas é de extrema importância para evitar a progressão da doença e para garantir um melhor suporte na qualidade de vida do paciente e seus familiares. O diagnóstico exato é caracterizado pela combinação de fatores clínicos e patológicos e através de biópsia cerebral *post mortem*, onde poderão ser observadas as alterações histológicas na região do hipocampo e do córtex cerebral (GONÇALVES; CARMO,2012).

Os critérios utilizados para o diagnóstico de demência são baseados no DSM IV (Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais), em que é proposto a utilização de dois ou mais distúrbios cognitivos independentes da perda de memória, uma vez que nem todas as demências exigem um comprometimento da memória, e assim possibilitam usar esses critérios para o diagnóstico de demência em outras etiologias, que são recomendadas e aplicadas no Brasil pela Academia Brasileira de Neurologia (FROTA et al., 2011).

A demência é caracterizada pelos sintomas cognitivos e comportamentais, que irão afetar as habilidades do indivíduo em seu local de trabalho ou em suas atividades usuais. Tais indivíduos apresentam um declínio em relação ao seu desempenho que pode ser observado por meio de combinações diagnósticas como a anamnese com o próprio paciente e também com seu familiar ou acompanhante que tenha um conhecimento do histórico e avaliação cognitiva de maneira objetiva por meio de uma avaliação neuropsicológica para apresentar um diagnóstico mais confiável (FROTA et al., 2011).

Para o melhor diagnóstico possível para a demência é necessário que o paciente apresente no mínimo dois sintomas característicos com comprometimento cognitivo e comportamentais descritos a seguir (FROTA et al., 2011).

- A perda de memória, que pode estar presente ou não, principalmente a memória recente que leva a repetição de assuntos ou perguntas e

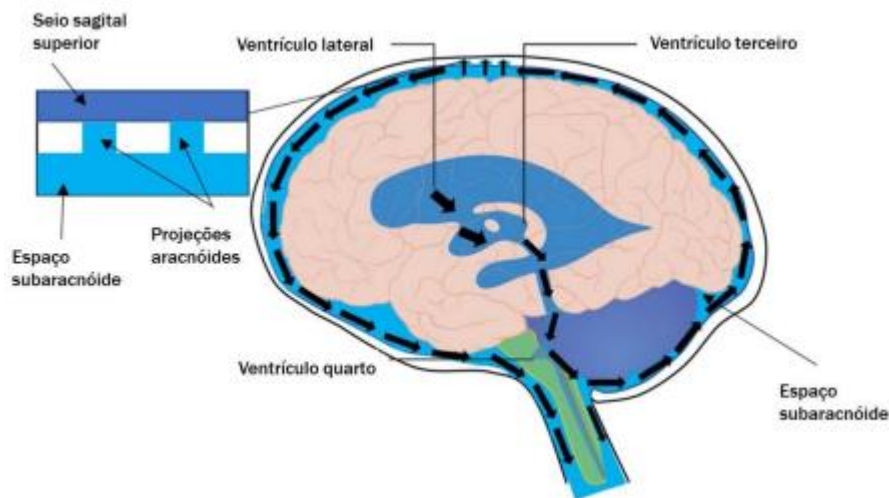
esquecimento de compromissos, eventos ou lugares onde guardou seus pertences;

- Comprometimento das funções executivas que afetam o raciocínio do indivíduo fazendo com que o mesmo perca a noção para a realização de tarefas complexas e de julgamento;
- Habilidades visuais e espaciais, que irão comprometer a capacidade de reconhecer pessoas ou objetos comuns presentes no cotidiano, enfrentado dificuldades para se vestir e em manusear utensílios básicos, além de poder afetar o campo visual, mesmo não apresentando nenhuma doença ou deficiência da visão propriamente dita;
- Comprometimento da linguagem em todos os âmbitos, compreensão, expressão, leitura e escrita, apresentando dificuldades para encontrar, compreender e escrever palavras e erros ao falar;
- Personalidade e comportamento, que incluem alterações de humor, agitação, desinteresse, comportamentos obsessivos e compulsivos e isolamento social.

Os critérios utilizados para a Doença de Alzheimer são baseados no NINCDS (*National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke*) e no ADRDA (*Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*), que são colocados em prática quando os indivíduos apresentam piora dos sintomas descritos na demência, além de manter um padrão evolutivo lento e progressivo. Para manter o diagnóstico clínico confiável é necessário que o indivíduo apresente um declínio cognitivo progressivo demonstrado após sucessivas avaliações, resultados positivos referentes as mutações genéticas responsáveis pela DA, como os genes da proteína precursora amiloide e as presenilinas 1 e 2, e exames de imagem que possam excluir outras possibilidades diagnósticas (GONÇALVES; CARMO,2012).

Junto com a análise clínica e comportamental dos pacientes com DA, justifica-se a pesquisa de biomarcadores presentes no LCR (líquido cefalorraquidiano), que são a diminuição nos níveis de beta-amiloide e aumento da proteína Tau em relação a uma pessoa sem as características da DA (DINIZ; FORLENZA, 2007).

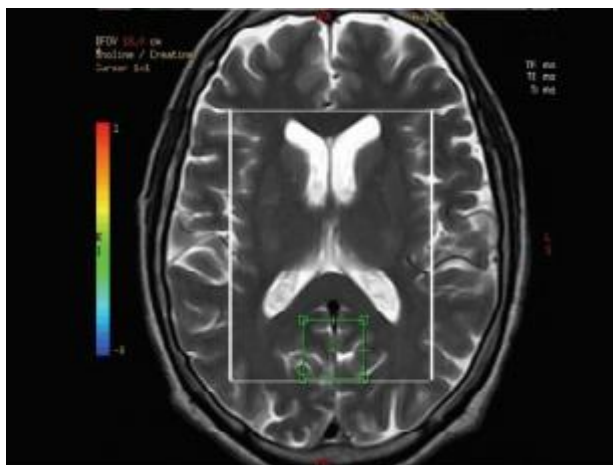
Figura 11: Fluxo do LCR, que é produzido inicialmente nos ventrículos e circula através do espaço subaracnóide e distribuído para a medula espinal. As setas indicam o percurso feito do LCR em indivíduos sem alterações cerebrais.



FONTE: (ANDRADE, 2021).

Entre os recursos usados para o diagnóstico da DA estão os exames de neuroimagem por ressonância magnética com espectroscopia de prótons para avaliar a volumetria do hipocampo e avaliação funcional (FIGURA 12). A espectroscopia por RM é aplicada para avaliação bioquímica do cérebro *in vivo*, ou seja, as imagens são representadas por gráficos que demonstram as quantidades de metabólitos presente, como hidrogênio, fósforo, carbono, sódio e flúor, em diferentes intensidades e radiofrequência que irá permitir a visualização entre tecidos normais e anormais. Para poder ser detectada na espectroscopia a substância deve apresentar uma concentração maior que 0,5-1,0 mmol/L, e os principais metabólitos identificados são N-acetil-aspartato, colina, creatina, mio-inositol, glutamato/glutamina, lactato e lipídios (ENGELHARDT et al., 2001).

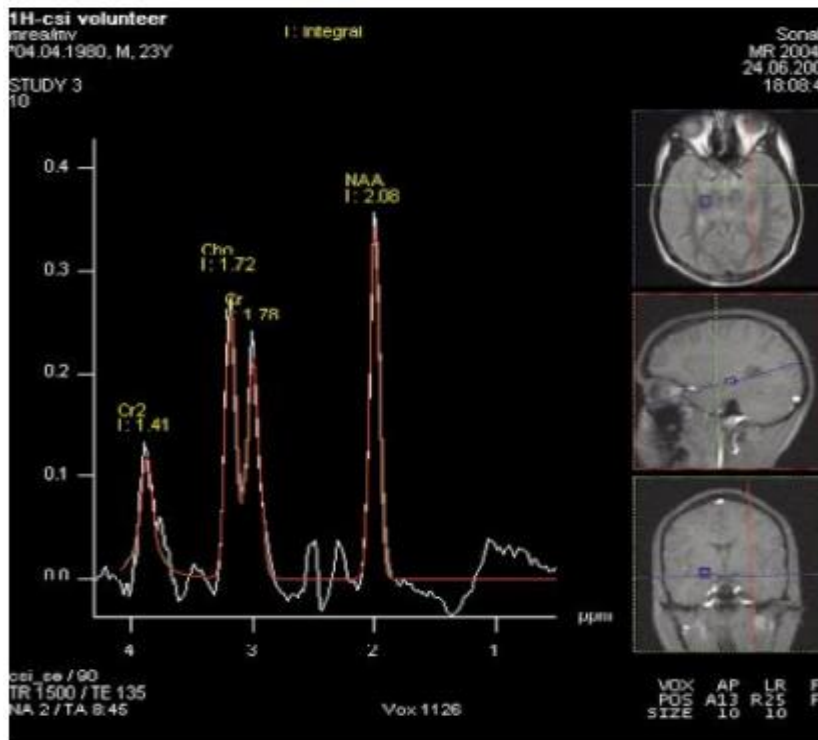
Figura 12: Exemplo de imagem de Ressonância Magnética em axial T2 evidenciando região do núcleo da base para obtenção do volume de interesse.



FONTE: (SCHULZ et al., 2007).

Em pacientes com DA provável é possível observar uma diminuição na concentração de N-acetil-aspartato (NAA), que é considerado um marcador para integridade neuronal característico da DA, aumento de mio-inositol (MI) e variações nos níveis de colina (Cho) principalmente nas áreas corticais do cérebro (ENGELHARDT et al., 2001).(FIGURA 13).

Figura 13: Exemplo de gráfico gerado pela espectroscopia por Ressonância Magnética, onde é possível observar os marcadores volumétricos.



FONTE: (LONDOÑO et al., 2006).

O exame de imagem de espectroscopia por ressonância magnética com alvo no hipocampo é um método que ajuda na precisão diagnóstica precoce da doença logo quando se iniciam os primeiros sintomas de comprometimento da memória (ENGELHARDT et al., 2001).

4.9 TERAPÊUTICA

Diante das diferentes hipóteses sobre o desenvolvimento da DA, existem alguns tipos de tratamentos disponíveis que atuam tanto nas hipóteses diagnósticas quanto no controle dos diversos sintomas, como agitação, alucinações e depressão que acometem o indivíduo de acordo com a progressão da doença (LUNARDI, 2010).

Uma das abordagens terapêuticas visa a melhora dos níveis de acetilcolina no cérebro para compensar a perda na função colinérgica, como o uso de inibidores da enzima acetilcolinesterase (LUNARDI, 2010).

Os inibidores de acetilcolinesterase atuam no retardo da degradação da acetilcolina, facilitando sua disponibilidade entre as células, isso faz com que ocorra um retardo da disfunção cognitiva nos estágios iniciais da doença. Os medicamentos aprovados são prescritos para pacientes com sintomas leves e moderados da doença, são eles: tacrina, donepezilina, rivastigmina e galantamina, sendo que a donepezilina também é utilizada para o tratamento em casos de sintomas mais graves da doença (DE FALCO, et al., 2015).

A tacrina, comercialmente nomeada de Cognex®, foi aprovada no ano de 1993, porém, não é mais comercializada nos dias de hoje devido aos seus efeitos adversos serem bastante severos. Os efeitos colaterais mais comuns são a disfunção gastrointestinal, como prisão de ventre, diarreia e gases, perda de apetite, náuseas e vômito e perda de peso, e até uma possível hepatotoxicidade (INOUYE; OLIVEIRA, 2004).

A donepezila, comercialmente nomeada de Aricept®, foi aprovada para uso no ano de 1996 e atua, mesmo que levemente, no retardo da progressão do déficit cognitivo em pacientes com DA, principalmente nos que apresentavam o gene ApoE4 mutado, onde pode ser possível observar um efeito de até três anos. Os efeitos colaterais mais comuns ao uso desse medicamento são dores musculares, tonturas, náuseas e vômito, diarreia, perda de peso, perda de apetite, cansaço e dificuldades para dormir (MOHSIN; AHMAD, 2020).

A rivastigmina, comercialmente nomeada de Exelon®, foi aprovada para uso nos anos 2000 e atuam impedindo a degradação da acetilcolina inibindo a

acetilcolinesterase e também a butirilcolinesterase, que é uma colinesterase, mas que desempenha um papel de menor importância para a degradação da acetilcolina. No ano de 2007, o FDA (*Food and Drug Administration*) que é a agência federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos, aprovou um dispositivo para uso transdérmico nomeado de Exelon®Patch, que é um adesivo aderido a pele para a liberação do fármaco, como alternativa ao método oral. Os efeitos colaterais mais comuns são náuseas e vômito, diarreia, dores de estômago, perda de apetite e perda de peso, fraqueza muscular, tontura e sonolência (JUANENA et al., 2019).

A galantamina, comercialmente nomeada de Razadyne®, foi aprovada no ano de 2004 e atua impedindo a degradação da acetilcolina e estimula os receptores nicotínicos a liberarem uma quantidade maior de neurotransmissor no cérebro. Os efeitos colaterais mais comuns são náuseas e vômito, diarreia e perda de peso, cansaço, tontura e dores de cabeça (DE FALCO, et al., 2015).

Devido a crescente valorização em relação a complexidade da doença é aceitável realizar a terapia combinada, em que pode ser utilizada mais de um tipo de fármaco para abordar alvos diferentes podendo ser mais eficazes para o tratamento da DA (CUMMINGS, TONG, BALLARD, 2019).

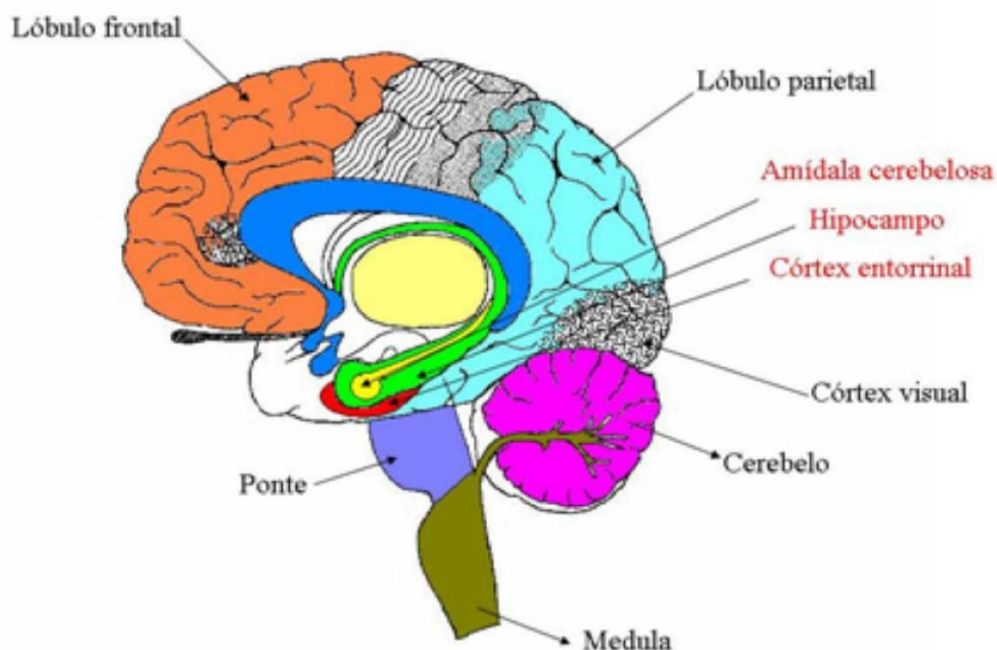
4.10 TERAPIA COM CÉLULAS-TRONCO

Desde o início da caracterização da Doença de Alzheimer ficou evidente que a etiologia da doença é multifatorial e de evolução lenta e progressiva, e que muitas vezes se inicia antes dos primeiros sintomas. O diagnóstico precoce continua sendo o principal ponto para o tratamento da DA (VASIC; BARTH; SCHMIDT, 2019).

Estudos realizados com modelos de roedores, indicam que a terapia com células-tronco possui um grande potencial para o tratamento da doença, porém, quando se trata de humanos o processo é um pouco mais complexo devido a inúmeros fatores que variam de acordo com cada paciente portador da doença como a escolha do momento adequado para o transplante, diferenças de gênero, longa duração do monitoramento, tipo de célula transplantada, segurança e eficácia a longo prazo e que devem ser considerados antes do início dos ensaios clínicos. Mesmo com algumas dificuldades em relação as conclusões dos resultados, acredita-se que no futuro esse método de terapia com células-tronco possa apresentar respostas eficientes em pacientes com DA (CARVALHO et al., 2021).

Como já dito, o hipocampo (FIGURA 14) é uma das primeiras regiões do cérebro a sofrer com os danos causados pela doença e pode ser observado nos pacientes por meio de sintomas como perda de memória de curto prazo e desorientação, e pela perda neuronal grave nesse local, podendo chegar a 1 milhão de neurônios perdidos. Porém, foi observado também que a taxa de neurogênese hipocampal estava em cerca de 700 neurônios nascidos em adultos por dia e mesmo esse número sendo diminuído moderadamente com o avanço da idade levantaram a hipótese de que a neurogênese hipocampal poderia fazer parte de um processo regenerativo endógeno no cérebro que poderia ser usado para possíveis tratamentos para a DA (VASIC; BARTH; SCHMIDT, 2019).

Figura 14: Regiões do cérebro mais afetadas pela DA destacadas em vermelho.

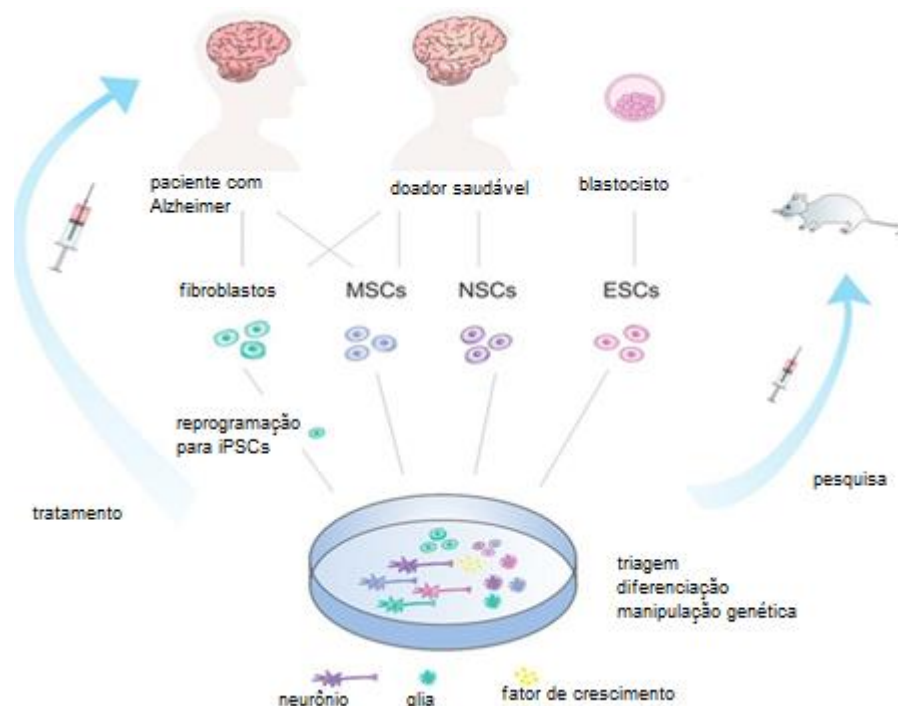


FONTE: (DE FALCO et al., 2015)

Os estudos então se concentraram no processo de indução da neurogênese, que pode ser estimulada com a administração de agentes químicos e fatores de crescimento como eritropoietina, fluoxetina, fator de estímulo de granulócitos, fator de crescimento de insulina-1, fator de crescimento nervoso, fator de crescimento endotelial vascular entre outros. Além desses estímulos extrínsecos, a neurogênese também é estimulado pela prática voluntária de exercício físico (VASIC; BARTH; SCHMIDT, 2019).

Existem diversos grupos de células-tronco usadas para fins terapêuticos e as mais aplicadas para a DA são células-tronco embrionárias (ESCs), células-tronco neurais (NSCs), células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs) e células-tronco mesenquimais (MSCs) (SOUZA et al., 2003) (FIGURA 15).

Figura 15: Exemplo de desenvolvimento de células-tronco que podem ser usadas no tratamento da DA.



FONTE: adaptado (VASIC; BARTH; SCHMIDT, 2019).

As ESCs se mostram como um atraente meio terapêutico devido ao seu grande potencial de pluripotência, capacidade em gerar células germinativas ectodérmicas, mesodérmicas e endodérmicas e devido a sua capacidade de autorrenovação. As ESCs, na maioria dos casos, são desenvolvidas a partir de embriões através de óvulos fertilizados *in vitro* e doados para a pesquisa, e são derivados da massa celular interna do blastocisto que está em desenvolvimento embrionário por volta dos dias 5 e 6. Porém, a regulação desse método de obtenção das ESCs pode ser controversa devido a diferentes regulamentações que variam de país para país em relação aos métodos de pesquisa. Devido a sua grande pluripotência apresenta também uma de suas principais

desvantagens, pois sua diferenciação pode ocorrer em qualquer sentido podendo levar ao surgimento de neoplasias e por isso a estratégia que vem sendo utilizada em modelos animais é no estabelecimento de protocolos de pré-diferenciação para poder gerar neurônios colinérgicos do prosencéfalo basal (BFCNs), que são afetados em pacientes com DA, a partir de ESCs. Foi possível observar no modelo animal que houve uma melhora significativa nos déficits de memória. As ESCs humanas também foram capazes de produzir os neurônios colinérgicos *in vitro* e após serem transplantadas no meio de cultivo entorrinal-hipocampal de camundongo, se conectaram ao sistema neuronal já existente e foram direcionadas para os BFCNs maduros. Após esse processo, foram transplantadas para o modelo animal com a DA, podendo ser observada uma melhora na aprendizagem e na memória (CARVALHO et al., 2021).

As NSCs são células multipotentes e que se auto renovam podendo dar origem a neurônios, oligodendrócitos ou astrócitos e que residem na zona subgranular hipocampal e na zona subventricular das paredes laterais dos ventrículos. São utilizadas como meio de estratégia para reparo endógenos e exógenos, usadas para substituir células danificadas por meio de diferenciação e produção autócrina de fatores neurotróficos e neuroprotetores, porém, podem apresentar resultados de sobrevivência não muito bons e, por isso, as abordagens terapêuticas estão sendo concentradas em combinações de enxerto e aplicações de fatores benéficos e genes terapêuticos. Nas pesquisas realizadas em modelo animal, as NSCs humanas de telencéfalo fetal foram transplantadas para a região lateral dos ventrículos de um cérebro de camundongo e os resultados desse processo pode ser observado por meio de uma melhora nos níveis de memória, diminuição da fosforilação de Tau, redução dos níveis de A β 42 e densidade de fibras neuronais aumentadas. Outro fator observado foi que o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) derivado de NSCs e um importante fator neuroprotetor, foi de grande importância para a melhora da cognição e aumentando o número de neurônios colinérgicos dos animais que foram submetidos ao transplante (CAMPOS, 2021).

O transplante de NSCS humana com superexpressão da enzima colina acetiltransferase que sintetiza a acetilcolina em camundongos idosos, também mostrou uma melhora na função cognitiva nesses animais e isso foi possível pois

a produção de acetilcolina restaurou a integridade dos neurônios colinérgicos devido ao aumento nas BDNF e NGF (fator de crescimento nervoso), e esse aumento de NGF foi possível pois os NSCs humanos foram modificados geneticamente para poder expressar mais NGF fazendo com que fosse possível observar uma melhora cognitiva e de memória nos camundongos afetados (VASIC; BARTH; SCHMIDT, 2019).

As iPSCs são células-tronco pluripotentes induzidas e sua aplicação *in vitro* pode ser uma grande ferramenta para o estudo da DA e para a triagem de possíveis drogas terapêuticas. As iPSCs humanas derivadas de fibroblastos da pele de pacientes com alteração na APOE, foram utilizadas *in vitro* para a produção de neurônios que expressam a ApoE4, que é um fator de risco para o desenvolvimento da DA, e foi possível identificar que o gene ApoE4 e sua conformação alterada é a causa do fenótipo patogênico da doença e com isso surgiu a possibilidade de um tratamento por meio da aplicação de um corretor da conformação patogênica da ApoE4. Após o transplante de iPSCs, derivado de fibroblastos da pele do camundongo, *in vivo* no modelo animal, foi possível observar que as células se diferenciaram em células gliais fazendo com que houvesse uma diminuição de placas amiloides e, conseqüentemente, uma melhora na disfunção cognitiva. Foram transplantados também precursores neuronais a partir de iPSCs na região do hipocampo dos camundongos com grande aglomerado de β -amiloide em situação grave, onde se diferenciaram em neurônios colinérgicos e melhoraram de maneira significativa o comprometimento na memória desses animais (MUOTRI, 2010).

As MSCs são células multipotentes que podem ser isoladas de diferentes tecidos e órgão, como cordão umbilical, medula óssea, sangue periférico, tecido adiposo, músculos, pulmão e líquido amniótico, e podem se diferenciar em diversos tipos celulares altamente proliferativos e de fácil acesso e manuseio. Podem ser aplicadas por via intravenosa por serem capazes de atravessar a barreira hematoencefálica e migrar até o local da lesão, fazendo com que apresente grande benefícios para uso terapêutico. O transplante de MSCs atuam na redução dos depósitos de A β e da fosforilação da Tau, aumentam a neurogênese e melhoram os déficits de memória e aprendizado, atuam também

com efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores através da secreção de citocinas pró-inflamatórias e neuroprotetoras (VASIC; BARTH; SCHMIDT, 2019).

Quadro 1: Vantagens e desvantagens de diferentes tipos de células-tronco

Tipo de célula-tronco	Vantagens	Desvantagens
ESCs	- Auto-renovação ilimitada; - pluripotente	- Diferenciação não controlada; - Problemas ético
NSCs	- Multipotente	- Baixa sobrevivência
iPSC	- Transplante autólogo; - pluripotente	- Possível fenótipo patológico
MSCs	- Multipotente; - Fácil manuseio; - Aplicação intravenosa	- Taxa de diferenciação neuronal baixa

Fonte: (VASIC; BARTH; SCHMIDT, 2019).

De acordo com os estudos já existentes, o uso de terapia com células-tronco para o tratamento da doença de Alzheimer se apresenta de maneira positiva e com grande potencial de crescimento, porém apresentam dificuldades ao serem transferidos dos modelos animais para os pacientes humanos. Com isso, todos os fatores que influenciam devem ser analisados, como o tipo de célula que será utilizada, a reação e mecanismo de ação em frente a doença e a segurança e eficiência do método ao longo de todo o processo para que se obtenha resultados positivos frente a esse tratamento com células-tronco (CARVALHO et al., 2021).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nessa revisão bibliográfica é possível concluir que o Alzheimer é uma doença complexa, com alta taxa de mortalidade e que depende da associação de fatores genéticos e ambientais para o seu desenvolvimento e evolução, causando graves problemas de demência, neurodegeneração grave e morte.

É uma doença de difícil diagnóstico inicial, pois seus sintomas são muitas vezes confundidos com o processo de envelhecimento natural.

Existem associações terapêuticas que ajudam a regredir os sintomas da doença visando melhorar a qualidade de vida do indivíduo, uma vez que não existe um método de cura totalmente eficaz.

Diante disso, há métodos de tratamento com o uso de células-tronco, que em modelos animais apresentam resultados significativos e acredita-se que no futuro poderá trazer benefícios também para humanos afetados com a doença de Alzheimer.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, Carolina Rocha de; PEREIRA, Ana Beatriz Calmon Nogueira da Gama. **Análise do panorama epidemiológico brasileiro da doença de Alzheimer de 2008 a outubro de 2020**. Revista de Saúde, 2021. V. 13, p. 54-60.

ALMEIDA, Cesar C.; BRENTANI, Helena P.; FORLENZA, Orestes V.; DINIZ, Breno S. **Redução dos níveis séricos de ácido fólico em pacientes com a doença de Alzheimer**. Rev. Psiqu. Clín., 2012. V. 39.

ANDRADE, Camila Serra de. **A utilização do líquido cefalorraquidiano (LCR) no diagnóstico diferencial da doença de Alzheimer**. Artigo de conclusão de curso (Graduação em Biomedicina) - Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco, São Luís 2021.

APRAHAMIAN, Ivan; MARTINELLI, José Eduardo; YASSUDA, Mônica Sanches. **Doença de Alzheimer: Revisão da epidemiologia e diagnóstico**. Ver. Bras. Clin. Med, 2008. V. 6.

BARROS, Alessandra Chiele; LUCATELLI, Juliana Faggion; MALUF, Sharbel Weidner; ANDRADE, Fabiana Michelsen de. **Influência genética sobre a doença de Alzheimer de início tardio**. Rev. psiquiatr. Clin., São Paulo, SP: 2009. v. 36, n. 1, p. 16-24.

BITENCOURT, Eduarda Machado; KUERTEN, Claudia Marlaine Xavier; BUDNY, Josiane; TUON, Talita. **Doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos, qualidade de vida, estratégias terapêuticas da fisioterapia e biomedicina**. Revista Inova Saúde, Criciúma, vol. 8, n. 2, jul. 2018.

BRASIL, Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia, 2019. Disponível em: <https://sbqq.org.br/em-dia-mundial-do-alzheimer-dados-ainda-sao-subestimados-apesar-de-avancos-no-diagnostico-e-tratamento-da-doenca/>

BREIJYEH, Zeinab; KARAMAN, Rafik. **Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment**. Molecules, 2020. V.25, n. 24.

CAMPOS, Henrique Correia. **Efeito do transplante hipocampal de célula tronco neural e mesenquimal e do exercício físico resistido em camundongos transgênicos para a doença de Alzheimer**. Dissertação (Escola Paulista de medicina) – Universidade Federal de São Paulo, 2021.

CARVAJAL, Carlos Carvajal. **Biología molecular de la enfermedad de Alzheimer**. Medicina Legal de Costa Rica – Edición Virtual, 2016. V. 33.

CARVALHO, Bruna Tolentino de; SILVA, Gabriela Cunha; MOTA, Bianca Rodrigues de; BOMTEMPO, Camila Ferreira; OLIVEIRA, Matheus Assis dos Anjos Bastos; VIOLANTE, Patrícia Mendes; AZEVEDO, Stella Monteiro; SILVA,

Pedro Henrique de Souza Sandim. **Pesquisa com células-tronco embrionárias: implicações bioéticas.** Brazilian Journal of Development, 2021. V. 7, n. 8, p. 84236-84244.

CAVALCANTI FILHO, José Leite Gondim; FONSECA, Léa Miriam Barbosa da; DOMINGUES, Romeu Côrtes; DOMINGUES, Roberto Côrtes; MACHADO NETO, Luiz Souza de; GASPARETTO, Emerson Leandro. **PET-RM8 com FDG-1: ensaio iconográfico.** Radiologia Brasileira, 2010. V. 43, p. 195-201.

CORREIA, João Paulo Siqueira; CAMPOS, André Luiz Baião; CORREIA, Samara Siqueira; NASCIMENTO, Crysônia Santos. **Epidemiologia da Doença de Alzheimer em Sergipe no período de 2008 a 2019: morbidade hospitalar e mortalidade.** Research Society and Development, 2021. V. 10, n. 4.

COSTA, Isabela Parisi Da. **Neurobiologia da doença de Alzheimer.** Dissertação (Bacharelado em Ciências Biológicas) – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Rio Claro, 2013.

CUMMINGS, Jeffrey L.; TONG, Gary; BALLARD, Clive. **Treatment Combinations for Alzheimer's Disease: Current and Future Pharmacotherapy Options.** Journal of Alzheimer's Disease, 2019. V. 67, p. 779-794.

DE PAULA, Vanessa J. R.; GUIMARÃES, Fabiana M.; FORLENZA, Orestes. **Papel da proteína Tau na fisiologia da demência frontotemporal.** Rev. Psiqu. Clín., 2009. V. 36, n. 5, p. 197-202.

DE TURE, Michael A.; DICKSON, Dennis W. **The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease.** Molecular Neurodegeneration, 2019. V. 14.

DINIZ, Breno Satler de Oliveira; FORLENZA, Orestes Vicente. **O uso de biomarcadores no líquido cefalorraquidiano no diagnóstico precoce da doença de Alzheimer.** Rev. Psiqu. Clín., 2007. V. 34, p. 144-145.

EISELE, Yvonne S.; FRITSCHI, Sarah K.; HAMAGUCHI, Tsuyoshi; OBERMULLER, Ulrike; FUGER, Petra; SKODRAS, Angelos; SCHAFFER, Claudia; ODENTHAL, Jorg; HEIKENWALDER, Mathias; STAUFENBIEL, Matthias; JUCKER, Mathias. **Multiple factors contribute to the peripheral induction of cerebral beta-amyloidosis.** The Journal of Neuroscience, 2014. v. 34, p. 10264–10273.

ENGEL, Cíntia Liara. **Antropologia das demências: uma revisão a partir da Doença de Alzheimer.** São Paulo, 2019. N. 89, p. 1-22.

ENGELHARDT, Elias; MOREIRA, Denise M.; LAKS, Jerson; MARINHO, Valeska M.; ROZENTHAL, Marcia; OLIVEIRA JR, Amarino C. **Doença de Alzheimer e Espectroscopia por Ressonância Magnética do Hipocampo.** Arq Neuropsiquiatr, 2001. V. 59.

FALCO, Anna De; CUKIERMAN, Daphne Schneider; HAUSER-DAVIS, Rachel A.; REY, Nicolás A. **Doença De Alzheimer: Hipóteses Etiológicas E Perspectivas De Tratamento.** Quim. Nova, 2016. v. 39, n. 1, p. 63-80.

FERREIRA, Pricilla Costa; PIAI, Kamila de Almeida; TAKAYANAGUI, Angela Maria Magosso; SEGURA-MUÑOZ, Susana Inés. **Alumínio como fator de risco para a doença de Alzheimer.** Revista Latino-Americana de Enfermagem, 2008. V. 16 n. 1.

FROTA, Norberto Anízio Ferreira; NITRINI, Ricardo; DAMASCENO, Benito Pereira; FORLENZA, Orestes; DIAS-TOSTA, Elza; SILVA, Amauri B. da; HERRERA JUNIOR, Emílio; MAGALDI, Regina Miksian. **Critérios para o diagnóstico de doença de Alzheimer.** Dementia & Neuropsychologia, 2011. V. 5, p. 5-10.

GONÇALVES, Endy-Ara Gouvea; CARMO, João dos Santos. **Diagnóstico da Doença de Alzheimer na População Brasileira: um Levantamento Bibliográfico.** Revista Psicologia e Saúde, 2012. V. 4, n. 2, p. 170-176.

INOUYE, Keika; OLIVEIRA, Georgino H. de. **Avaliação crítica do tratamento farmacológico atual para doença de Alzheimer.** Infarma, 2003. V.15, n. 11/12.

JUANENA, Carolina; POSE, Dario; SOSA, Gustavo; POSE, Federico; BALZANI, Martin; SENATTORE, Valeria. **Toxicidad cardiovascular por parches transdérmicos de rivastigmina. A propósito de dos casos clínicos.** Ver. Urug. Cardiol, 2019. V. 34, n. 3.

KIM, Jungsu; BASAK, Jacobo M.; HOLTZMAN, David M. **The role of Apolipoprotein E in Alzheimer's Disease.** Neuron Review, 2009. V. 63, p. 287-303.

KREUTZ, Fernando. **Efeito do peptídeo beta-amilóide sobre a biossíntese de gangliosídeos e avaliação da atividade neuroprotetora do GM1.** Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas) Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2010.

KUCMANSKI, Luciane Salete; ZENEVICZ, Leoni; GEREMIA, Daniela Savi; MADUREIRA, Valeria Silvana Faganello; SILVA, Tatiana Gaffuri da; SOUZA, Sílvia Silva da. **Doença de Alzheimer: desafios enfrentados pelo cuidador no cotidiano familiar.** Rev. bras. geriatr. gerontol., 2016. v.19, n.6, p.1022-1029.

LEIBING, Annette. **Doença de Alzheimer - (Um)a história.** 21º Reunião Anual da ABA, Vitória, ES: 1998.

LONDOÑO, Ana; ARBELÁEZ, Andrés; ASCENCIO, José Luís. **Aplicación de la espectroscopia por resonância magnética em el estudio de las enfermedades del sistema nervioso central.** Acta Neurol Colomb, 2006. V. 22, n. 1.

LUNARDI, Paula Santana. **Efeito da Huperzina-A sobre a secreção de S100B em cultura primária de astrócitos e fatias hipocâmpais**. Dissertação (Pós-Graduação em Neurociências) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2010.

MOHSIN, Noor ul Amin; AHMAD, Matloob. **Donepezil: A review of the recent structural modifications and their impact on anti-Alzheimer activity**. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, 2020. V. 56.

MONTOYA, Carmen María Ocaña; PEDRÓN, Arquímedes Montoya; DÍAZ, Guillermo Antonio Bolaño. **Perfil clínico neuropsicológico del deterioro cognitivo subtipo posible Alzheimer**. MEDISAN, Santiago de Cuba, 2019. v. 23, n. 5 p. 875-891.

MUOTRI, Alysson Renato. **Células-tronco pluripotentes e doenças neurológicas**. Estudos Avançados, 2010. V. 24.

OKAMOTO, Ivan; BATISTA, Janaína Ponte. **Doença de Alzheimer**. Guia do Episódio de Cuidado – Albert Einstein – Sociedade Beneficente Israelita Brasileira, 2022.

RIDGE, Perry G.; EBBERT, Mark T.; Kauwe, John S. K. **Genetics of Alzheimer's Disease**. Biomed Research International, 2013.

SANTOS, Anna Luiza Morais; FRAGA, Vanessa Gomes; MAGALHÃES, Carolina Antunes; SOUZA, Leonardo Cruz de; GOMES, Karina Braga. **Doença de Alzheimer e diabetes Mellitus Tipo 2: Qual a relação?**. Rev Bras Neurol, 2017. V. 53, p. 17-26.

SANTOS, Gui Miguel de Mello. **Diabetes e Obesidade como factores de risco para Doença de Alzheimer**. Dissertação (Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa), 2010.

SCHELTENS, Philip; STROOPER, Bart De; KIVIPELTO, Miia; HOLSTEGE, Henne; CHÉTELAT, Gael; TEUNISSEN, Charlotte E.; CUMMINGS, Jeffrey; VAN DER FLIER, Wiesje M. **Alzheimer's Disease**. The Lancet, 2021. V. 397, p. 1577-1590.

SCHERR, Paul A.; EVANS, Denis A; HEBERT, Liesi; WEUVE, J. **Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census**. Neurology, 2013. V. 80, p. 1778-1783.

SCHULZ, Gustavo Justo; COELHO, Julio César Uili; MATIAS, Jorge Eduardo Fouto; CAMPOS, Antônio Carlos Ligocki; SCHULS, Danielle Duck; BERTOLDI, Guilherme Augusto. **Deteção da encefalopatia hepática subclínica por espectroscopia cerebral**. ABCD Arq Bras Cir Dig, 2007. V. 20, p. 81-86.

SEMIGHINI, Evandro Pizeta. **Planejamento racional de inibidores da beta-secretase em mal de Alzheimer**. Tese (Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de ciências farmacêuticas de Ribeirão Preto, 2013.

SERRANO-POZO, Alberto; FROSCHE, Matthew P.; MASLIAH, Eliezer; HYMAN, Bradley T. **Neuropathological Alterations in Alzheimer Disease**. Cold Spring Harb Perspect Med, 2011.

SILVA, Carolinne Teixeira da; SILVA, Aline Jacoski de Oliveira Kruger da; CAMPOS, Caroline do Vale de; ZANELATTO, Carla; BONINI, Juliana Sartori; MAZUR, Caryna Eurich. **Risco para doenças cardiovasculares e fatores associados em idosos não institucionalizados com doença de Alzheimer**. Braspen J, 2020. V. 35, n. 4, p. 364-370.

SILVA, Maria Janaina Bernarda da; PALORO, Marcela; HAMASAKI, Mike Yoshio. **Estado Nutricional e Risco de Doença de Alzheimer**. Acta Portuguesa de Nutrição. V. 04, p. 24-27.

SILVA, MARIANA CATARINA FREITAS. **Alterações cognitivas na menopausa**. Dissertação. (Mestrado Integrado de Medicina). Universidade de Coimbra, 2021.

SILVA NETO, Geraldo Cruz; MORAIS, Samuel Nunes; COSTA, Felipe Henrique de Araujo; SANTOS, Luís Augusto da Silva; RODRIGUES, Jariane Carvalho; SILVA, Taís Alves da. **O nível de concentração de alumínio na água como fator de risco para o desenvolvimento da doença de Alzheimer**. Brazilian Journal of Health Review. Curitiba, PR: 2020. v. 3, n. 5, p.15324-15339.

SOUZA, Elizabeth Scatolino de; SANTOS, Amanda Maria da Silva; SILVA, Andreza de Jesus Dutra. **Doença de Alzheimer: Abordagem Sobre a Fisiopatologia**. Rev. Episteme Transversalis, 2021. V. 12, n. 2, p. 356-381.

SOUZA, Verônica Ferreira de; LIMA, Leonardo Muniz Carvalho; REIS, Sílvia Regina de Almeida; RAMALHO, Luciana Maria Pedreira; SANTOS, Jean Nunes. **Células-tronco: uma breve revisão**. R. Ci. Méd biol, 2003. V. 2, n. 2, p. 251-256.

TALMELLI, Luana Flávia da Silva; VALE, Francisco de Assis Carvalho do; GRATÃO, Aline Cristina Martins; KUSUMOTA, Luciana; RODRIGUES, Rosalina Aparecida Partezani. **Doença de Alzheimer: declínio funcional e estágio da demência**. Acta paulista de enfermagem, São Paulo, 2013. v. 26, n. 3, p. 219-225.

VASIC, Verica; BARTH, Kathrin; SCHIMIDT, Mirko H. H. **Neurodegeneration and Neuro-Regeneration – Alzheimer’s Disease and Stem Cell Therapy**. International Journal of Molecular Sciences, 2019. V. 20, n. 17.

ZIDAN, Melissa; ARCOVERDE, Cynthia; ARAÚJO, Narahana Bom de;
VASQUES, Paulo; RIOS, Alexandre; LAKS, Jerson; DESLANDES, Andrea.
Motor and functional changes in diferente stages of Alzheimer's disease.
Ver. Psiq. Clín, 2012. V. 39, n. 5, p. 161-165.