

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

Curso de Biomedicina

Gabriely Cristina Alves Lima

**DOENÇA DE ALZHEIMER E O VÍRUS DA HERPES SIMPLES TIPO 1: UMA
POSSÍVEL HIPÓTESE DE FATOR DE RISCO**

São Paulo

2019

Gabriely Cristina Alves Lima

**DOENÇA DE ALZHEIMER E O VÍRUS DA HERPES SIMPLES TIPO 1: UMA
POSSÍVEL HIPÓTESE DE FATOR DE RISCO**

**Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Biomedicina
do Centro Universitário São Camilo,
orientado pela Profa. Beatriz Duarte
Palma Xylaras, como requisito parcial
para obtenção do título de Biomédica.**

São Paulo

2019

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Padre Inocente Radrizzani

Lima, Gabriely Cristina Alves

Doença de Alzheimer e o vírus da herpes simples tipo 1: uma possível hipótese de fator de risco / Gabriely Cristina Alves Lima. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2019. 68 p.

Orientação de Beatriz Duarte Palma Xylaras.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2019.

1. Doença de Alzheimer - fisiopatologia 2. Doença de Alzheimer - terapia 3. Herpesvirus humano 1 4. Peptídeos beta-amiloides 5. Transtornos neurodegenerativos associados à proteína tau I. Xylaras, Beatriz Duarte Palma II. Centro Universitário São Camilo III. Título

CDD: 616.8983

Gabriely Cristina Alves Lima

**DOENÇA DE ALZHEIMER E O VÍRUS DA HERPES SIMPLES TIPO 1: UMA
POSSÍVEL HIPÓTESE DE FATOR DE RISCO**

São Paulo, 10 de novembro de 2019.

Professor Orientador - Beatriz Duarte Palma Xylaras

Professor Examinador - Danila Torres Leite

**São Paulo
2019**

RESUMO

A doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa e multifatorial responsável por mais de 50% dos casos de demência. Esse índice vem elevando o custo na área da saúde e, conseqüentemente, interferindo diretamente no mercado financeiro. A doença é caracterizada por comprometimento da função cognitiva, sendo que pacientes em estágios mais graves podem apresentar alterações comportamentais, como agressividade, dependência total e morte. Seus principais marcadores histopatológicos são os emaranhados neurofibrilares da proteína tau e as placas senis constituídas pela proteína β amiloide. Diagnosticada por meio de critérios estabelecidos, sendo exames de imagem e busca de biomarcadores no Líquor, a sua fisiopatologia ainda não é bem elucidada. Em decorrência disso, há duas principais hipóteses para explicar os principais sinais e sintomas da doença: a hipótese colinérgica e a hipótese da cascata amiloide. A hipótese colinérgica correlaciona a perda de memória com o comprometimento da função colinérgica. Em contrapartida, a hipótese da cascata amiloide sugere uma explicação para a formação das placas senis e dos emaranhados neurofibrilares, correlacionando-os com a inflamação e dano oxidativo característicos da doença. Há diversos fatores de risco para a Doença de Alzheimer, como mutações no gene da APOE. Nesse contexto, foi realizada uma revisão bibliográfica utilizando artigos nos períodos entre 1998 e 2019, compreendendo as línguas português, inglês e espanhol com o objetivo de discorrer as evidências sobre a hipótese do vírus herpes simples tipo 1 como um fator de risco para a doença de Alzheimer. Estudos demonstraram que a associação do vírus com a APOE contribui para a formação das placas senis e a infecção pelo vírus também pode levar a altos níveis de células imunes e mediadores inflamatórios no cérebro, estresse oxidativo, e declínio cognitivo. Pesquisas adicionais mostraram a homologia peptídica entre o peptídeo β amiloide com a sequência da glicoproteína B do envelope viral. Utilizando cultura de neuroblastoma com o vírus da herpes tipo 1, observaram produção de proteína tau e enzimas responsáveis por sua fosforilação, demonstrando que o vírus é capaz de induzir a fosforilação da proteína tau. Em axônios de lula, o vírus viaja com a proteína precursora amiloide durante o transporte retrógrado e induz a formação de fragmentos neurotóxicos. Além disso, fármacos antivirais, como o aciclovir, são capazes de reduzir significativamente os níveis dos principais

marcadores histopatológicos da Doença de Alzheimer, podendo ser uma possível alternativa para um tratamento especializado. Ainda assim, são necessários mais estudos para entender a fisiopatologia do Alzheimer e a sua relação com o vírus herpes simples tipo 1, assim como verificar a eficiência do tratamento utilizando antivirais.

Palavras - chave: Doença de Alzheimer – fisiopatologia. Doença de Alzheimer – terapia. Herpesvirus humano 1. Peptídeos beta-amiloides. Transtornos neurodegenerativos associados à proteína tau.

ABSTRACT

The Alzheimer is a multifactorial neurodegenerative disease responsible for more than 50% of dementia cases, increasing the cost in the health area and, consequently, interfering directly in the financial market. Characterized by impairment of the cognitive function, patients in more severe stages may present behavioral changes, aggressiveness, total dependence and death. Its main histopathological markers are the neurofibrillary tangles of the tau protein and the senile plaques constituted by the amyloid β protein. Diagnosed through established criteria, imaging exams and search for biomarkers in the cerebrospinal fluid, its pathophysiology is not yet well elucidated. As a result, there are two main hypotheses to explain the major signs and symptoms of this disease: the cholinergic hypothesis and the amyloid cascade. The cholinergic hypothesis correlates the memory loss with impaired cholinergic function. On the other hand, the hypothesis of the amyloid cascade suggests an explanation for the formation of senile plaques and neurofibrillary tangles, correlating them with inflammation and oxidative damage characteristic of the disease. There are many risk factors for the Alzheimer's disease, like gene mutation on the APOE. In doing so, a bibliographic revision was made using articles between 1998 and 2019, in Portuguese, English and Spanish, with the objective to discuss the evidences about the theory that HSV1 may be a risk factor for the Alzheimer's disease. Many studies demonstrated that the association of the virus with the APOE contributes for the formation of the senile plaques and the infection by the virus can also lead to a high level of immune cells and inflammatory mediators in the brain, oxidative stress and cognitive decline. Additional researches have also showed the peptide homology between the amyloid β peptide and the viral envelope glycoprotein B sequence. Using culture of neuroblastoma with herpes virus type 1, they observed production of tau protein and enzymes responsible for its phosphorylation, demonstrating that the virus is capable of inducing tau protein phosphorylation. In squid axons, the virus travels with the amyloid precursor protein during retrograde transport and induces the formation of neurotoxic fragments. Besides, antiviral drugs, such as acyclovir, are capable to reduce significantly the levels of the main histopathological markers of the Alzheimer's disease, being a possible alternative for a specialized treatment. Nonetheless, more studies are needed to understand the pathophysiology of Alzheimer's, its relation with the herpes simplex virus type 1, also verified the efficiency of the treatment using antivirals.

Key - word: Alzheimer's disease. Pathophysiology of Alzheimer's. Herpes simplex virus. Amyloid β peptide. Neurodegenerative disorders associated with tau protein.

LISTA DE ABREVIATURA

A β : β Amilóide

ACH: Acetilcolina

AChE: Acetilcolinesterase

ADRDA: Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (Associação de Doença de Alzheimer e Distúrbios Relacionados)

AICD: Domínio Intracelular da APP

AP1: Proteína Ativadora 1

APH1: Faringe Anterior Defetiva 1

APLP1 e 2: Proteína Tipo-Precursora Amiloide

APOE. Apolipoproteína E

APP: Proteína Precursora Amilóide

BACE 1: β -secretase

CaMK: II: Proteína Cinase Dependente de Cálcio-calmodulina

CDK5: Cinase Dependente de Diclina 5

ChAT: Colina Acetiltransferase

CK1: Caseína Cinase 1

COX-2: Ciclo-oxigenase

CTF: Fragmento com Região C Terminal

DA. Doença de Alzheimer

DR6: Receptor de morte 6

DSM: Manual de Diagnóstico e Estatística das Doenças Mentais da Associação de Psiquiatria Americana

GABA: Ácido Aminobutírico

GAD: Ácido glutâmico

GSK3: Glicogênio Sintase Quinase 3

GFAP: Glial Fibrillary Acidic Protein (Proteína Ácida Fibrilar Glial)

HE: Hematoxilina Eosina

HSPG: Proteoglicanos Heparan Sulfato

HSV1: Vírus da Herpes Simplex tipo 1

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IDE: Enzima Degradadora de Insulina

IFN: Interferon

IL: Interleucina

LRP: Receptor de Lipoproteína de Baixa Densidade

MAP: Microtubule Associated Proteins (Proteína Associada a Microtúbulo)

MAPT: Microtubule Associated Proteins Tau (Proteína Tau Associada a Microtúbulo)

NEP: Neprilina

NF-Kb: Fator Nuclear Kappa B

NIARI: National Institute on Aging-Reagan Institute (Instituto Nacional de Envelhecimento – Instituto Reagan)

NINCDS: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (Instituto Nacional de Distúrbios Neurológicos e Derrame)

NK: Natural Killer (Exterminadoras Naturais)

PAMPS: Padrões Moleculares Associados a Patógenos

PCR: Reação em Cadeia da Polimerase

PET: Tomografia por Emissão de Pósitrons

PEN2: Potencializador de presenilina

PKA: Proteína Cinase A

PP2A: Proteína Fosfatase 2A

PRRs: Receptor de Reconhecimento de Padrões

PSEN1: Presenilina 1

PSEN 2: Presenilina 2

RAGE: Receptor para Produtos Finais de Glicação Avançada

ROS: Espécies Reativas de Oxigênio

SNC: Sistema Nervoso Central

SNP: Sistema Nervoso Periférico

SPECT: Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único

TNF α : Fator de Necrose Tumoral

TLRs: Receptores toll-like

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Comparação entre os estágios designados por Braak e NIARI	20
Figura 2: Progressão da patologia neurofibrilar	22
Figura 3: Hiperfosforilação da proteína tau	31
Figura 4: Clivagem da APP na via não amiloidogênica	33
Figura 5: Clivagem da APP pela via amiloidogênica	34
Figura 6: Interações Moleculares mediante a entrada do HSV1	47

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. OBJETIVO.....	16
3. METODOLOGIA.....	17
4. DESENVOLVIMENTO.....	18
4.1 Alzheimer	18
4.1.2 Epidemiologia	18
4.1.3 Manifestações Clínicas	19
4.1.4 Fatores de risco e proteção	23
4.1.5 Diagnóstico	25
4.1.6 Fisiopatologia.....	27
4.1.6.1 Hipótese da cascata amiloide	29
4.1.6.1.1 Hiperfosforilação da proteína tau.....	30
4.1.6.1.2 Formação das placas senis	32
4.1.6.1.3 Inflamação	36
4.1.6.1.4 Dano oxidativo.....	38
4.1.6.2Hipótese colinérgica.....	39
4.1.7 Tratamento	40
4.2 HSV1.....	42
4.2.1 Infecção lítica	47
4.2.2 Infecção latente.....	48
4.2.3 Papel do sistema imunológico	50
4.3 HSV1 e Alzheimer.....	52
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	56
LISTA DE REFERÊNCIAS	57

1. INTRODUÇÃO

No período greco-romano, a demência era definida como uma doença mental cujo diagnóstico incluíam várias causas, sendo, entre elas, as infecções no sistema nervoso central, deficiência vitamínica e infartos. Ressalta-se que a forma como se relatava a demência naquela época, abrangia um maior conjunto de distúrbios comparados aos que são apontados na atualidade (BERCHTOLD; COTMAN, 1998).

O diagnóstico de demência é realizado a partir de uma avaliação clínica e cognitiva com a finalidade de determinar o padrão de déficit cognitivo e comportamental, onde, atualmente, podem ser aplicados testes rápidos para avaliar a fala e a memória. Posteriormente, são aplicados diagnósticos diferenciais, que são realizados em ordem de complexidade e invasividade, e incluem investigações laboratoriais e exames de neuroimagem (CARAMELLI; BARBOSA, 2002).

Pitágoras foi responsável por uma das primeiras referências à deficiência mental associada à idade, dividindo o ciclo de vida em vários estágios, observando que nos últimos ciclos da vida havia regressão mental onde a pessoa tendia à imbecilidade semelhante à infância (BERCHTOLD; COTMAN, 1998).

Após vários estudos referentes a demência, atualmente é entendida pelo comprometimento de pelo menos uma função cognitiva, como linguagem, praxias, gnosias ou funções executivas, todos associados ao declínio da memória. Entre as causas mais frequentes de demência, está a Doença de Alzheimer (“DA”), tratando-se de uma doença neurodegenerativa que abrange mais de 50% dos casos na faixa etária igual ou superior a 65 anos de idade, diagnosticada muitas vezes pelo exame de neuroimagem, exame este de extrema relevância para detectar DA, pois tem o potencial de demonstrar o quadro de atrofia hipocampal (CARAMELLI; BARBOSA, 2002).

A DA, designada por Emil Kraepelin em 1910, foi descrita em 1906 pelo psiquiatra alemão Alois Alzheimer na paciente Auguste Deter. A doença neurodegenerativa referida é uma doença multifatorial caracterizada pela presença de emaranhados neurofibrilares constituídos principalmente pela proteína tau hiperfosforilada e agregação e deposição da proteína β -amilóide ($A\beta$), acompanhada de estresse oxidativo e ativação de células da glia. Há também a morte neuronal por apoptose e perda sináptica que estão relacionadas com os sinais clínicos e evolução

da doença (DE SÁ CAVALCANTI, 2012), (MORETH; MAVOUNGOU; SCHINDOWSKI, 2013).

Houve um aumento abrupto da prevalência nos casos de DA, correlacionado ao aumento da expectativa de vida e o conseqüente envelhecimento da população. Em 2010, a estimativa mundial foi de 35,6 milhões de pessoas com algum tipo de demência, sendo que 25 milhões são casos de DA. A prevalência dessa demência aumenta exponencialmente com a idade, sendo de 3% aos 65 anos e aumentando, aproximadamente, 50% aos 85 anos (GUTIERREZ et al., 2014).

Deve-se considerar a existência dos múltiplos fatores de risco, principalmente quando se trata da terceira idade, como fatores biológicos, ambientais, sociais e comportamentais, entre eles estão o tabagismo, doença cerebrovascular, diabetes tipo 2, peso corporal, estresse psicológico, entre outros. Estudos apontam que como forma de proteção e minimizar os fatores de risco é imprescindível uma vida saudável com práticas de atividade física e intelectuais, além de dietas equilibradas, ricas em peixe, frutas e vegetais (REITZ, BRAYNE, MAYEUX, 2011).

O tratamento farmacológico da DA pode ser definido em quatro níveis:

- 1º nível: terapêutica específica;
- 2º nível: abordagem profilática;
- 3º nível: tratamento sintomático;e
- 4º nível: terapêutica complementar.

O conjunto desses níveis visa, sucessivamente, reverter processos patofisiológicos, retardar o início da doença, restaurar as capacidades cognitivas e habilidades funcionais e tratamento das manifestações não cognitivas. Há ainda outras alternativas como substâncias psicoativas propostas para conservar ou restabelecer a cognição e comportamento, sendo as principais os inibidores das colinesterases, memantina, além de outras abordagens terapêuticas como antioxidantes, estrógeno e estatinas, por exemplo (FORLENZA, 2005).

Há evidências que o mal de Alzheimer pode ser desencadeado por outras doenças, como por exemplo evidências de que o vírus da herpes simples tipo 1 (HSV1), que pertencente à família Herpesviridae e está associado, principalmente à uma doença oral-labial. O HSV1 reside em mais de 60% da população mundial, com prevalência em adultos que varia entre 60% e 90% (GELLER et al., 2012). Por ser neurotrópico é responsável pela encefalite aguda esporádica, que está associada a alta mortalidade e sequelas neurológicas, neuropsicológicas e neurocomportamentais

significativas (MARTIN et al., 2011). O HSV1 também tem a capacidade de infectar estruturas no sistema límbico e há fortes indícios de ser um grande fator de risco para a DA (ITZHAKI, 2018).

Vários estudos vêm mostrando a associação do vírus herpes simples 1 (HSV1) com o mal de Alzheimer, pois a reativação do HSV1 pode desencadear a agregação amilóide e a hiperfosforilação da proteína tau, o que estão intimamente associadas à DA, já que ambos são marcadores da doença de Alzheimer (DEVANAND, 2018).

Há também fortes indícios de que pacientes portadores do alelo tipo 4 da apolipoproteína E (APOE) reativa intermitentemente o estado latente do HSV1 por meio de eventos como imunossupressão, infecção periférica e inflamação, e, como consequência, culmina no desenvolvimento da DA (ITZHAKI, 2018).

2. OBJETIVO

O trabalho tem como objetivo principal revisar, na literatura, as evidências sobre a hipótese do vírus herpes simples tipo 1 como um fator de risco para o desenvolvimento da Doença de Alzheimer, assim como discorrer sobre os principais aspectos que envolvem a fisiopatologia, a neuroinflamação e farmacoterapia da doença.

3. METODOLOGIA

Para a realização deste trabalho foi obedecida as diretrizes metodológicas de uma pesquisa bibliográfica do tipo exploratório-descritiva, por meio de buscas bibliográficas em e-books e artigos científicos que podem ser encontrados nas bases de dados PubMed e Google Acadêmico e na revista eletrônica Scielo.

Foram utilizados artigos nos períodos entre 1998 e 2019, compreendendo as línguas português, inglês e espanhol, usando as seguintes palavras chaves: Doença de Alzheimer – fisiopatologia, Doença de Alzheimer – terapia, Herpesvirus humano 1, Peptídeos beta-amiloides, Transtornos neurodegenerativos associados à proteína tau.

4. DESENVOLVIMENTO

4.1 Alzheimer

A Doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência, cujos primeiros sintomas surgem, geralmente, após os 65 anos. A doença é caracterizada por declínio cognitivo, perda de sinapse e alterações comportamentais, podendo levar ao óbito (ABREU; FORLENZA; BARROS, 2005).

A presença das placas senis, emaranhados neurofibrilares constituídos pela proteína tau e a atrofia cerebral, são achados comuns em cérebros de pacientes com DA (ABREU; FORLENZA; BARROS, 2005), (CASTELLANI; ROLSTON; SMITH, 2010).

4.1.2 Epidemiologia

No ano de 2005, 24,2 milhões de pessoas, de todo o mundo, apresentavam demência, onde 4,6 milhões de novos casos surgiam a cada ano, sendo que 70% foram atribuídos à DA. As maiores prevalências de demência estão entre as populações da América do Norte, com 6,4%, e Europa Ocidental, com 5,4%, seguidas pelas latino-americanas, com 4,9% e chinesas e do oeste-pacífico, com 4,9%. Em contrapartida, as taxas anuais de incidência foram de 10,5% para América do Norte, 8,8% para Europa Ocidental, 9,2% para América Latina e 8,0% para China e oeste-pacífico (REITZ; BRAYNE; MAYEUX, 2011).

Em 2008, no Canadá as despesas chegaram a U\$ 15 bilhões, e Austrália U\$ 6,6 bilhões. No Brasil, no ano de 2010, apenas 30% dos pacientes tinham tratamento informal, 37% tinham assistência médica e 33% assistência social, gerando um custo anual de U\$ 7.209,0016. Já na Europa são estimados gastos de 160 bilhões de euros, no Reino Unido foram gastos de 17 a 18 bilhões de euros por ano (SOARES et al., 2017). Sendo que em 2010, a estimativa mundial foi de 35,6 milhões de pessoas com demência, com projeções para que esse número dobre a cada 20 anos, indicando que em 2050 a estimativa é de 115,4 milhões de pessoas afetadas. Tais projeções apontam como os principais acometidos pela doença serão os países desenvolvidos e em transição demográfica (GUTIERREZ et al., 2014).

A incidência e prevalência da DA está diretamente ligada com o aumento da idade, conforme demonstrado anteriormente, onde idades entre 65 e 69 anos a

estimativa é de 0,6% e 3%, enquanto após os 85 anos o valor passa para 8,4% e 50%, respectivamente. Esse aumento da prevalência em idades mais avançadas se deve ao aumento da expectativa de vida devido à melhoria no tratamento e no avanço tecnológico (GUTIERREZ et al., 2014).

De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), o grupo correspondente à idosos acima de 60 anos, faixa etária de maior risco para a DA, representa 12,1% da população e foi o que mais cresceu na última década. Com uma projeção de 22% da população mundial em 2050, o Brasil apresenta prevalência média mais alta que a mundial (FERNANDES; ANDRADE, 2017).

Esse aumento abrupto do número de pessoas com demência interfere diretamente no mercado financeiro, acarretando aumento de custos na área da saúde, como exemplo, no ano de 2009, o gasto estimado foi de U\$ 422 milhões, sendo que somente no Reino Unido o custo é de, aproximadamente, 17 bilhões de euros por ano. Neste contexto, um estudo no Rio de Janeiro investigou 41 famílias com portadores de demência com custos que atingia cerca de dois terços da renda familiar para cuidados médicos. Um outro ponto a se observar é que quando o paciente é diagnosticado com outras doenças crônicas, há um aumento considerado de gastos quanto estes se associam a demência (GUTIERREZ et al., 2014).

Assim, é importante levar em consideração uma otimização de serviço e redução de custos, uma vez que a abordagem tradicional é insuficiente. Nesta perspectiva, surgiram modelos de ação, sendo um deles constituído por cinco fases, realizado pela *Alzheimer Disease International*, que se baseia em um planejamento de serviços prestados a portadores de demência, ações que podem ser utilizadas, principalmente em países com recursos limitados. O projeto envolve desde uma preocupação inicial com a sensibilização e compreensão da sociedade e de gestores de saúde até a capacitação de familiares e profissionais, além do desenvolvimento de atenção relacionada às instituições hospitalares. Vale ressaltar a consideração da implantação de um Centro Dia, serviço que oferece atendimento multiprofissional ao idoso (GUTIERREZ et al., 2014).

4.1.3 Manifestações Clínicas

No século XIX, surgiu a descoberta da demência pré-senil, uma vez que a demência em si era reconhecida sem contestar a dificuldade para distingui-la da senilidade normal. Os cientistas acreditavam que a demência pré-senil era uma

doença da mente, visão esta que mudou com a descoberta dos marcadores de senilidade. Antigamente, a DA era associada à um processo secundário, sendo a ligação à arteriosclerose a mais comum, posteriormente a demência foi relacionada ao envelhecimento, assim como constataram que o processo patológico da DA também era comum em idosos (LEIBING, 1999).

A DA pode ser subdividida em DA de início precoce e DA de início tardio, onde se diferem pela idade de aparecimento dos sintomas, sendo a primeira antes dos 65 anos, e a segunda com idade igual ou maior que 65. Embora não tenham muita diferença clínica, a de início precoce está relacionada à uma taxa de progressão mais rápida (REITZ; MAYEUX, 2014).

Caracterizada por mutações autossômicas dominantes hereditárias dos genes *APP*, *PSEN1* e *PSEN2*, a DA de início precoce representa 1-5% de todos os casos. Em contraste, a DA de início tardio é responsável por 95% dos casos e está relacionada com o alelo *APOE* ϵ 4, localizado no cromossomo 19q13. Esse alelo é uma das três isoformas da *APOE*, proteína de ligação a lipídeos, e está relacionada com menor desempenho cognitivo, principalmente o domínio da memória (REITZ; MAYEUX, 2014).

Um dos diferenciais da DA são as placas neuríticas, formadas por lesões extracelulares contendo peptídeo AB circundadas por proteína neurofibrilar tau, que são consideradas específicas para DA, enquanto os emaranhados neurofibrilares podem também ser encontrados em outras demências frontotemporais e distrofia miotônica, por exemplo. Em contrapartida, sem os emaranhados neurofibrilares de proteína tau ou angiopatia amilóide, as placas amilóides não estão associados à neurodegeneração. Portanto, a DA envolve uma combinação de ambas, sendo as placas neuríticas mais específicas para a doença e os emaranhados mais propensos a induzir essa neurodegeneração (NELSON; BRAAK; MARKESBERY, 2009).

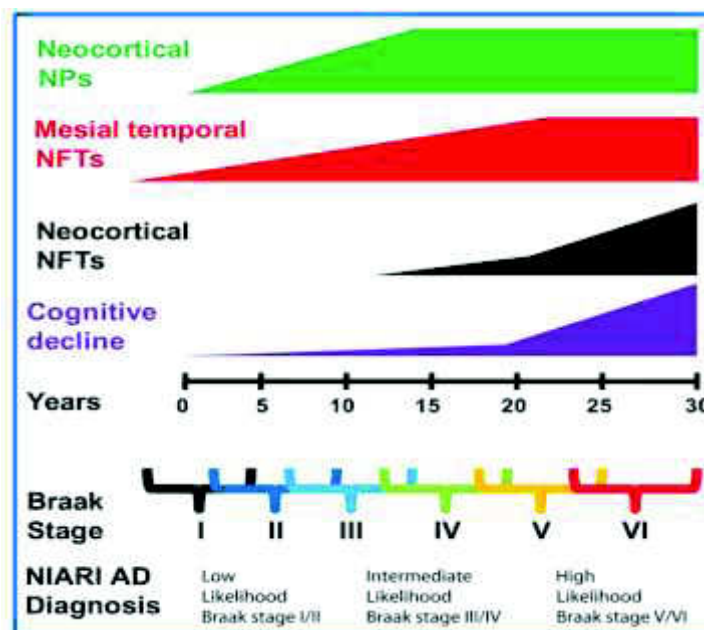
Em uma visão geral da DA, observa-se que o comprometimento da função cognitiva acompanha a evolução da doença. A doença afeta inicialmente as atividades mais complexas, mas com a progressão da doença pode afetar as habilidades de realizar atividades diárias mais simples, ou seja, o comprometimento na realização das tarefas é um dos fatores que facilitam a observação na correlação da progressão do declínio cognitivo que evolui com a doença, na qual pacientes com DA, em estágios avançados da doença, apresentam prejuízo na habilidade de realizar até as tarefas básicas. Outro ponto a observar é que a realização de atividades mais complexas, ou

seja, que requerem um melhor estado cognitivo, podem estar comprometidas em todas as fases da DA (ZIDAN et al.; 2012).

Resumindo, nos estágios iniciais, há desorientação de tempo e espaço, descuido com a aparência pessoal e a perda da memória esporádica que, gradualmente, pode acometer outras funções cognitivas levando a uma dificuldade de memorização e formas leves de esquecimento. A afasia acontece principalmente na fase intermediária, caracterizada também por incontinência urinária e fecal, alterações de comportamento e humor, como irritabilidade e agressividade. Nos estágios mais graves pode-se observar alteração comportamental com irritabilidade extrema, perda de peso, dificuldade para andar e falar, dependência total e morte (ZIDAN et al.; 2012), (INOUYE,2004).

A progressão da DA não ocorre de forma linear, pois cada paciente apresenta uma ordem diferente de aparecimento e gravidade dos sintomas. No entanto, há uma progressão relativamente previsível para determinar a evolução da doença, na qual correlaciona emaranhados neurofibrilares de proteína tau e placas neuríticas com declínio cognitivo. Foram criadas probabilidades da doença entre baixa, intermediária e alta, descritas pelo NIARI. E por Braak foram designados VI estágios, em que os estágios I e II correspondem a baixa probabilidade descrito por NIARI, estágio III - IV a intermediária e os estágios V - VI equivalem a alta probabilidade (Figura 1) (NELSON; BRAAK; MARKESBERY, 2009).

Figura 1: Comparação entre os estágios designados por Braak e NIARI



Fonte: NELSON; BRAAK; MARKESBERY, 2009

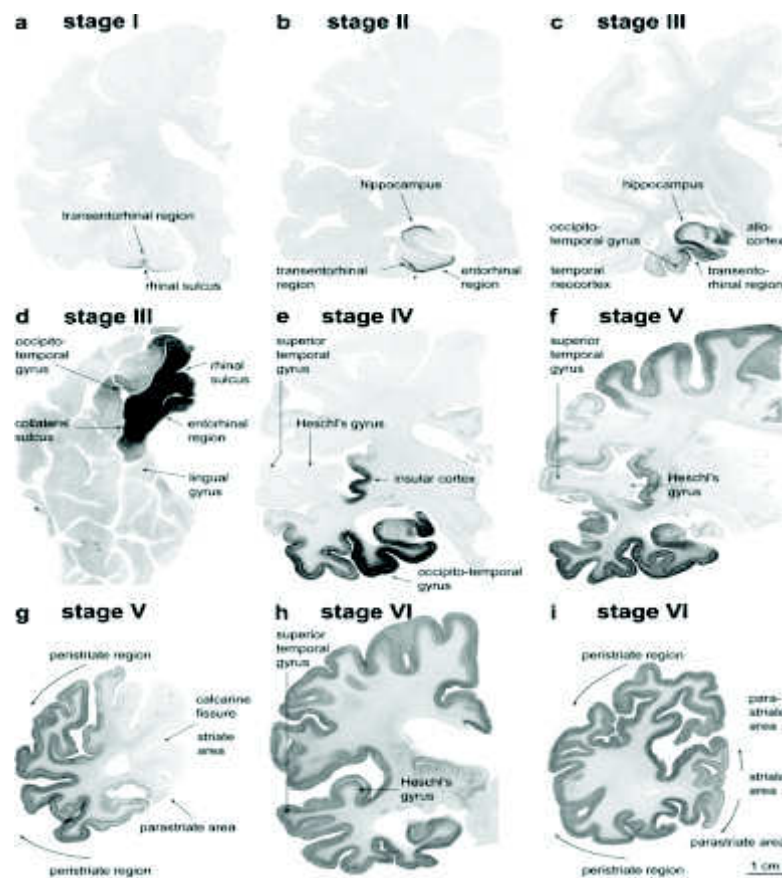
Os estágios designados por Braak foram baseados na avaliação da formação do hipocampo, incluindo o giro para-hipocampal, occipito-temporal e neocórtex occipital, levando em consideração a extensão das lesões pela região transentorrinal e córtex entorrinal (Figura 2). No primeiro estágio, há as primeiras alterações nos núcleos subcorticais e ausência de envolvimento cortical, sendo a região transentorrinal o primeiro local no córtex cerebral a ser afetado, passando depois para o córtex entorrinal, principalmente na camada superficial, caracterizando o início do segundo estágio (BRAAK et al., 2006).

A gravidade das lesões ocorre gradualmente, em que no estágio III há o agravamento das lesões no hipocampo e acometimento das camadas entorrinais da camada profunda. As lesões se estendem para as áreas de associação social do neocórtex temporal através da região transentorrinal (BRAAK et al., 2006).

O estágio IV é caracterizado pelo comprometimento do córtex de associação sensorial de alta ordem que se estende até o giro temporal medial, a densidade lesional nas regiões entorrinal e transentorrinal é aumentada e atinge todas as camadas profundas, penetrando na substância branca. Quando essas lesões passam para áreas de associação sensorial pré-motora e de primeira ordem do neocórtex, pode-se dizer que o indivíduo está no estágio V, em que a região periestriada também pode ser afetada em graus variados (BRAAK et al., 2006).

Por fim, o último estágio VI é caracterizado pelo comprometimento da área paraestriada, área primária de primeira ordem sensorial, e a maioria das áreas do neocórtex apresentam lesões severas com camadas preenchidas por emaranhados neurofibrilares de proteína tau (BRAAK et al., 2006).

Figura 2: Progressão da patologia neurofibrilar



Fonte: BRAAK et al., 2006.

4.1.4 Fatores de risco e proteção

O risco pode ser definido pela possibilidade de adquirir a doença após uma exposição a determinados fatores, sendo esse risco estimado por estudos observacionais e experimentais. Algumas alterações genéticas podem aumentar o risco para a DA, entre elas as mutações das presenilinas (cromossomos 14 e 1), do gene da proteína precursora amilóide (cromossomo 21) e no cromossomo 19, o gene da APOE (HUGHES; GANGULI, 2009).

O fator genético é um importante fator para o desenvolvimento da DA, na qual um terço dos casos apresentam padrão de herança autossômico dominante, e 50% destes pacientes afetados possuem a chance de ter filhos afetados pela DA. Entre os diversos fatores genéticos, a presença do gene APOE4 tem uma maior relação com o número de placas senis, aumentando em até quatro vezes o risco para o desenvolvimento da DA (SERENIKI; VITAL, 2008).

A apolipoproteína E (APOE) é uma proteína que atua na redistribuição do colesterol, tendo um importante papel de reparação em neurônios danificados e em

células de Schwann. O gene dessa proteína está situado no cromossomo 19 e possui diversas isoformas, sendo a APOE3 responsável pela prevenção da fosforilação dos emaranhados neurofibrilares. Em contrapartida a APOE4 não impede a formação desses emaranhados por não ter relação com a proteína tau, porém favorece a formação das placas senis por ter uma maior afinidade pelo precursor da proteína A β (BARROS, 2009).

Outros fatores de riscos estão associados à determinadas evoluções do quadro clínico de doenças, como diabetes do tipo 1 e depressão, que aumentam a probabilidade de desenvolver a DA (REITZ; MAYEUX, 2014).

Alterações cerebrovasculares como infartos isquêmicos também são importantes fatores de risco, uma vez que podem resultar em danos nas regiões relacionadas com a memória, induzir respostas inflamatórias e aumentar a deposição de A β favorecendo o declínio cognitivo (REITZ; MAYEUX, 2014).

A Diabetes do tipo 2 também está relacionada com o aumento da probabilidade do risco de DA já que leva a doenças cerebrovasculares e está associado a fatores inflamatórios elevados e a hiperinsulinemia periférica que pode diminuir a captação de insulina na barreira hematoencefálica levando à uma regulação negativa da enzima de degradação de insulina, responsável por aumentar a depuração e fosforilação das proteínas β amilóide e tau já que a insulina consegue atravessar a barreira hematoencefálica (REITZ; MAYEUX, 2014).

Doenças como a depressão podem ser consideradas um fator de risco em decorrência aos níveis elevados de glicocorticoides, que podem causar atrofia no hipocampo. Vale ressaltar que a depressão também pode surgir devido ao comprometimento cognitivo e o uso contínuo de antidepressivos que está relacionado a uma diminuição da taxa de declínio cognitivo em pacientes com DA (HUGHES; GANGULI, 2009).

Há também fatores de proteção ao desenvolvimento da DA, que amenizam os impactos de seu desenvolvimento, como a atividade física, que promove a saúde cognitiva pela atuação no sistema cerebrovascular por meio do aumento da perfusão e da neurogênese; dieta com determinados micronutrientes, como a vitamina B12; entre outros cuidados com a saúde (HUGHES; GANGULI, 2009).

4.1.5 Diagnóstico

Para se conhecer uma doença, há necessidade de determinar as condições da mesma com um processo analítico que deve levar em conta não apenas os sintomas, mas também o histórico do paciente. Assim, para o diagnóstico da DA são utilizados alguns critérios já preestabelecidos, iniciando com a verificação da história do paciente, visando saber a existência de doenças preexistentes, além de uso de substâncias lícitas e ilícitas, entre outros fatores. São realizados exames físicos para avaliar déficits neurológicos, lentificação e tremores, sinais de hidrocefalia, entre outras alterações compatíveis com o diagnóstico diferencial da DA (APRAHAMIAN; MARTINELLI; YASSUDA, 2009).

No Brasil, a demência é diagnosticada por meio dos critérios estabelecidos pelo Manual de Diagnóstico e Estatística de Doenças Mentais da Associação de Psiquiatria Americana (DSM), enquanto para o diagnóstico da DA utiliza-se as diretrizes do *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Strokes (NINCDS)* e *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA)*, sendo o NINCDS-ADRDA um método com 81,5% de sensibilidade e 70% de especificidade (NITZSCHE; DE MORAES e JÚNIOR, 2015).

O DSM é considerado o padrão ouro para diagnóstico de pesquisa e propõe a necessidade de existir declínio da memória associado a outro comprometimento cognitivo, que com o surgimento de outras formas de demência que não possuem comprometimento da memória, fez-se necessário que o NINCDS-ADRDA alterasse a definição de demência, passando a determinar que o diagnóstico seja necessário apresentar acometimento de dois domínios, sem a obrigatoriedade de um deles ser o de memória (NITZSCHE; DE MORAES e JÚNIOR, 2015).

O DSM-V aborda as características fenomenológicas e frequência relativa dos sintomas para os principais tipos de demência e de delirium, apresentando as diferenças entre esses distúrbios. Além disso, relaciona a psicose na Doença de Alzheimer com a taxa e gravidade do declínio cognitivo, uma vez que está associada às alterações neuropatológicas. O genótipo APOE também apresenta um importante critério de diferenciação para a psicose na doença de Alzheimer e no delirium, já que se apresenta como fator de risco apenas para o segundo distúrbio (MEAGHER; TRZEPACZ, 2007).

Anteriormente, o diagnóstico da DA era dividido em três estágios: pré-clínica, comprometimento cognitivo leve e demência (FROTA et al., 2011).

A fase pré-clínica, restrita a pesquisa, refere-se ao estágio assintomático que pode ter início anos antes do aparecimento dos sintomas. O estágio do comprometimento cognitivo leve é caracterizado por déficits em um ou mais domínios cognitivos, sem perder autonomia nas atividades diárias e que não conseguem preencher todos os critérios para demência. O último estágio é subdividido em: provável, possível e provável ou possível demência devido à DA com evidência da fisiopatologia da doença, sendo essa última utilizada ainda apenas na pesquisa (NITZSCHE; DE MORAES e JÚNIOR, 2015).

O diagnóstico de demência da DA “provável” é feito por meio do relato ou observação do declínio cognitivo inicial, com início insidioso apresentando ou não amnésica e descartando outras doenças como cerebrovascular e outras demências. A positividade de biomarcadores e a presença de mutações genéticas auxiliam na confiabilidade desse diagnóstico (FROTA et al., 2011).

Na “demência possível”, o paciente, além de preencher o diagnóstico clínico para demência da DA, precisa apresentar um curso anormal da doença, com início abrupto, com detalhes históricos insuficientes para estabelecer o início e evolução da doença, podendo ter evidência de outras doenças ou uso de medicamentos que afetam a cognição (FROTA et al., 2011). Quando não são preenchidos todos os critérios para o diagnóstico da DA, independente do cumprimento dos critérios para “provável e possível”, é considerado como improvável demência associada à DA (NITZSCHE; DE MORAES e JÚNIOR, 2015).

Em 2007, foram propostos alguns métodos complementares, como exames de imagem ou a busca de biomarcadores no líquido, não restringindo assim apenas aos estágios da doença, mas também uma preocupação com a detecção em estágios pré-clínicos (FROTA et al., 2011).

Somado às avaliações clínicas, cognitivas e comportamentais, também são realizados exames neurológicos e investigações laboratoriais que se iniciam pelos mais simples até os mais complexos e invasivos, sendo que todos os pacientes com demência de início precoce precisam ter exames de neuroimagem e do líquido cefalorraquidiano (ROSSOR et al., 2010).

Os exames de sangue e de rotina são melhores para detectar a comorbidade em vez de estabelecer a causa subjacente. A neurogenética é utilizada para o

rastreamento de mutações que podem ser causadoras da DA enquanto a punção lombar para o exame do líquido cefalorraquidiano é importante para a investigação da demência em pacientes mais jovens, onde uma diminuição da proteína β amilóide e aumento nas concentrações de tau apresentam alta sensibilidade e especificidade para DA (ROSSOR et al., 2010).

Exames de neuroimagem têm o intuito de excluir uma possível lesão ou outra causa, sendo a tomografia computadorizada a mais adequada, entretanto, a ressonância magnética oferece outras vantagens como a observação de padrões de atrofia cerebral, melhor visualizados pela aquisição volumétrica, importantes no diagnóstico diferencial da DA (ROSSOR et al., 2010).

As variações de desoxihemoglobina permitem a verificação de alterações no fluxo sanguíneo que podem ser observados pelo exame de ressonância magnética funcional, uma vez que pacientes com DA podem apresentar sinais diminuídos em alguns lobos e no hipocampo durante uma tarefa cognitiva. O PET com fluordesoxiglicose é importante para a avaliação do hipometabolismo de glicose cerebral na DA e utilizando o composto de Pittsburgh B pode ser visualizada a presença da proteína amilóide. Por fim, o SPECT tem como alvo os transportadores ou receptores de dopamina e receptores muscarínicos de acetilcolina para a avaliação do sistema colinérgico (REITZ; MAYEUX, 2014).

Em condições fisiológicas, há uma quantidade estacionária de $A\beta$ no cérebro, cujo equilíbrio ocorre entre a produção dessa proteína no cérebro e na periférica produzida pelas plaquetas. Biomarcadores plasmáticos que compreendem proteínas capazes de atravessar a barreira hematoencefálica podem ser utilizados para a verificação desse equilíbrio, onde em pacientes saudáveis as concentrações de $A\beta$ no cérebro é refletido pelos níveis plasmáticos, entretanto em indivíduos com demência essa relação ainda não é clara (REITZ; MAYEUX, 2014).

4.1.6 Fisiopatologia

A perda sináptica e morte neuronal que ocorre principalmente em áreas responsáveis pelas funções cognitivas, como o córtex cerebral e entorrinal, hipocampo e estriado ventral, são características importantes da DA (SERENIKI; VITAL, 2008).

Os pacientes também podem apresentar atrofia cortical difusa, degeneração neurovascular e presença de placas amilóides extracelulares, denominadas placas

senis ou placas neuríticas e os emaranhados neurofibrilares de proteína tau, situadas principalmente nas amígdalas cerebelosas, hipocampo, córtex entorrinal e lóbulo temporal, sendo que as regiões parietais e frontais do córtex associativo são menos afetadas (FALCO et al., 2015).

Esses achados histopatológicos responsáveis pelas lesões características da DA acumulam-se normalmente em pequena quantidade durante o envelhecimento do cérebro, e depositam-se em excesso na doença (ROCHA et al., 2011).

O surgimento dos emaranhados neurofibrilares ocorre no córtex entorrinal e, posteriormente, se entende para outras áreas límbicas corticais para, finalmente, atingirem o neocórtex. Em contrapartida, as placas senis são encontradas em maior quantidade nos lobos temporais e occipitais, em concentrações intermediárias nos lobos parietais e em menor nos lobos frontais e córtex límbico (GOMES, 2015).

Microscopicamente as marcas neuropatológicas são o depósito da proteína A β e a formação dos emaranhados neurofibrilares, na qual sugere-se que são responsáveis pela ativação de processos inflamatórios, com consequente ativação da micróglia e liberação de neurotoxinas e citocinas neurotóxicas, contribuindo para a neurodegeneração (ROCHA et al., 2011). Macroscopicamente, o cérebro dos pacientes é caracterizado por atrofia significativa da formação hipocampal e do córtex cerebral, para além da dilatação ventricular (ALVES et al., 2012).

A proteína tau é produzida e sintetizada em todos os neurônios cuja função é se ligar à tubulina, facilitando sua polimerização, para a formação e estabilização dos microtúbulos. Na DA ocorre uma hiperfosforilação da proteína, que se dissocia e tem uma tendência para auto agregação, desestabilizando assim o microtúbulo, levando a um comprometimento da integridade do neurônio e do transporte axonal de nutrientes, glicoproteínas e outras substâncias (HOLTZMAN; MORRIS; GOATE, 2011).

O emaranhado é constituído por diversos outros constituintes proteicos, como a ubiquitina e colinesterase, podendo ser visualizados por uma variedade de técnicas utilizando a impregnação por prata, entre elas estão a técnica de Bielschowski ou Gallyas e o corante fluorocromo tioflavina S (PERL, 2010).

As placas senis são constituídas por um núcleo central preenchido por uma proteína A β de -4kD disposta de forma radial, circundado por neurites, células microgliais, astrócitos reativos, APOE, α 1-antiquimiotripsina, entre outras diversas proteínas. Em decorrência da sua configuração em folha- β é possível sua ligação com

corantes não específicos que se ligam à essa estrutura, entre eles pode ser utilizado o corante vermelho do Congo (PERL, 2010).

A proteína A β é um peptídeo constituído por 38 a 43 aminoácidos resultantes da proteólise da proteína precursora amilóide, uma glicoproteína transmembranar sintetizada no retículo endoplasmático rugoso e regulada pela ação de duas secretases (β e γ), responsáveis pela produção de um composto amiloidogênico, que pode se tornar neurotóxico mediante a uma reorganização estrutural, ao contrário da α -secretase que impede a formação do peptídeo A β (HOLTZMAN; MORRIS; GOATE, 2011), (GRA MENÉNDEZ; PADRÓN PÉREZ; LLIBRE RODRÍGUEZ, 2002), (CAVALCANTI, ENGELHARDT, 2012).

Levando em conta esses marcadores neuropatológicos, surgiram duas principais hipóteses para explicar a fisiopatologia da doença, sendo elas a hipótese da cascata amilóide e a hipótese colinérgica. A primeira propõe que a DA se inicia com a proteólise da proteína precursora amilóide, resultando a produção e deposição da proteína A β e consequente formação das placas neuríticas. Já a segunda, resumidamente, sugere que a alteração no sistema colinérgico é suficiente para ocasionar no comprometimento da memória, uma vez que cérebros de pacientes portadores da DA mostraram degeneração de neurônios colinérgicos, redução de marcadores desse sistema e uma redução da atividade de enzimas como a ChAT e AChE. Ademais, a redução da atividade da enzima fosfatidilcolina contribui ainda mais para esse comprometimento colinérgico na DA (SERENIKI; VITAL, 2008).

4.1.6.1 Hipótese da cascata amiloide

De acordo com a hipótese da cascata amilóide, há uma sequência de eventos envolvidos na patogênese da DA, a qual se inicia com mutações nos genes responsáveis pela formação da proteína A β , levando à um aumento, principalmente, da produção e acúmulo de A β 42 e com consequente formação das placas senis e ativação da microglia e astrócitos, onde esse conjunto de eventos leva à um dano sináptico e neurítico progressivo além do dano oxidativo (CALIMAN; DE OLIVEIRA, 2007).

Há também a alteração na atividade de cinases e fosfatases relacionadas com a hiperfosforilação da proteína tau para a formação dos emaranhados neurofibrilares que provoca uma deficiência neuronal, morte celular acrescido de déficits de neurotransmissão e, por fim, a demência (CALIMAN; DE OLIVEIRA, 2007).

Neurites distróficas da DA, constituídas pela proteína tau, podem ser associados ao desenvolvimento de lesões intraneuronais e extracelulares no córtex límbico e no córtex cerebral, acrescentado de outro importante marcador histopatológico: a presença de placas senis formadas por peptídeos A β . Esse peptídeo, produto da clivagem de uma proteína maior, é neurotóxico e pode ocasionar na formação das placas, resultando em morte celular. Ademais, a hiperfosforilação da proteína tau pode levar à formação dos emaranhados neurofibrilares, em que estudos indicam que este evento parece ser ativado pelo acúmulo de A β , sugerindo que estas alterações da proteína tau possam ser uma resposta secundária e importante para a formação de diversas lesões cerebrais (FALCO et al., 2015).

4.1.6.1.1 Hiperfosforilação da proteína tau

A tau humana é uma proteína pertencente à família das proteínas associadas a microtúbulos (MAPs, *Microtubule Associated Proteins*) é codificada por um único gene localizado no cromossomo 17, o MAPT, que por *splicing* alternativo gera seis isoformas que variam entre 352 a 441 aminoácidos. A tau encontra-se predominantemente em neurônios, concentradas no processo axonal e em menor quantidade em células da glia e sofre mudanças pós traducionais, tais como: acetilação, isomerização, metilação, nitração, ubiquitinação, glicosilação, fosforilação, entre outras, sendo que o processo de fosforilação é regulado por cinases e fosfatases (WU et al., 2017), (MANDELKOW; MANDELKOW, 2012), (IQBAL, 2009).

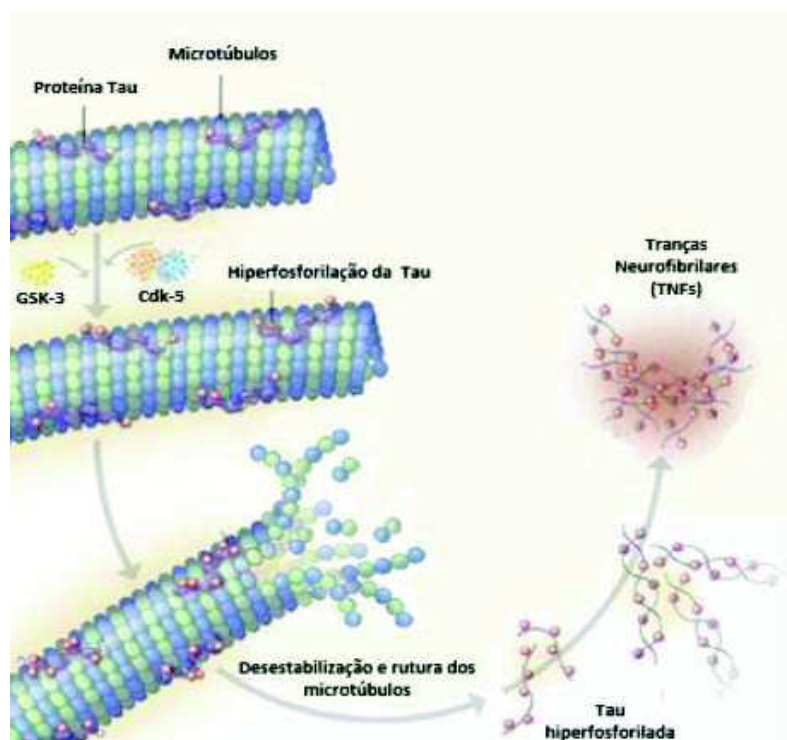
Em condições fisiológicas, a tau é altamente solúvel, responsável por regular a dinâmica e facilitar a reorganização do citoesqueleto dos microtúbulos, uma vez que interage com a tubulina, sendo este processo regulado pelo seu estado de fosforilação, facilitando sua polimerização e também pela sua capacidade em se ligar aos filamentos de espectrina e actina, conectando microtúbulos às estruturas do citoesqueleto e restringe, desta forma, a sua flexibilidade, estabilizando-os. Nos neurônios, ela se concentra no processo axonal e ali promove a montagem dos microtúbulos, além de regular o alongamento, maturação e transporte axonal. Ademais, apesar da tau estar em pequena proporção dos dendritos, acredita-se que ela esteja envolvida na regulação da plasticidade sináptica (WU et al., 2017), (BUÉE et al., 2000), (IQBAL, 2009).

Os microtúbulos, pequenas estruturas proteicas, possuem um papel importante na manutenção estrutural da célula e auxiliam, por proteínas motoras, no transporte

intracelular de vesículas e organelas (BUÉE et al., 2000). A dinâmica dos microtúbulos pode ser influenciada pelo estado de fosforilação da tau, uma vez que uma hiperfosforilação diminui a afinidade entre a proteína tau e a tubulina, ocasionando uma desestabilização e ruptura da estrutura microtubular, afetando as suas funções. (IQBAL, 2009).

Na DA, a tau é encontrada hiperfosforilada e, com isso, destaca-se dos microtúbulos promovendo a ruptura dos mesmos, podendo levar à degeneração neuronal desencadeada pela automontagem dessa proteína (Figura 3). Na forma hiperfosforilada, a tau é insolúvel e, por isso, pode se enrolar em filamentos helicoidais que se acumulam no citoplasma dos neurônios e formam os emaranhados neurofibrilares. Deste modo, pacientes portadores da DA apresentam diminuição de microtúbulos e um aumento na concentração de tau (ALONSO et al., 2018).

Figura 3: hiperfosforilação da proteína tau



Fonte: QUERFURTH et al., 2010

A proteína tau pode ser fosforilada em diversos locais em seus resíduos de serina, treonina e tirosina. Várias cinases estão envolvidas nesse processo de fosforilação, entre elas: GSK-3, PKA, CDK5, CaMK II e CK1. Em contrapartida, algumas fosfatases tem um papel importante na regulação da tau como, por exemplo,

a proteína fosfatase 2A (PP2A), responsável por aproximadamente 70% de toda atividade de desfosforilação da tau no cérebro (WU et al., 2017).

4.1.6.1.2 Formação das placas senis

De maneira sucinta, o primeiro trabalho no início da década de 90 que denominou um conjunto de eventos como “hipótese da cascata amiloide”, sugeriu que a proteína A β e produtos resultantes da clivagem da APP, são neurotóxicos e podem ocasionar na formação das placas neuríticas. Em decorrência disso, surgiram associações de pacientes com síndrome de Down que desenvolveram características neuropatológicas correspondentes à da DA, uma vez que, no início da idade adulta, apresentam depósitos de proteína A β e pela localização do gene que codifica a APP ser no cromossomo 21 (FALCO et al., 2015).

Foram identificadas mais de 25 mutações no gene da APP proteína precursora amiloide, responsáveis pela forma hereditária da DA familiar, na qual pode ocorrer uma substituição de aminoácidos ou duplicação gênica, por exemplo (THINAKARAN, KOO, 2008).

Essa proteína faz parte de um pequeno grupo de genes, entre eles os de proteínas precursoras tipo 1 e 2 APLP1 e APLP2, que sofrem um processamento semelhante e codificam um domínio extracelular e uma pequena região citoplasmática, porém não contém a sequência responsável pela codificação do domínio A β , somente a APP (THINAKARAN, KOO, 2008).

A função fisiológica da APP ainda é um pouco incerta, mas alguns estudos mostraram que ela pode modular o crescimento celular, de células neuríticas, sobrevivência celular e motilidade. É produzida em grande quantidade e metabolizada rapidamente, podendo ser reproduzidas pelo autodomínio solúvel liberado após a clivagem da APP (THINAKARAN; KOO, 2008).

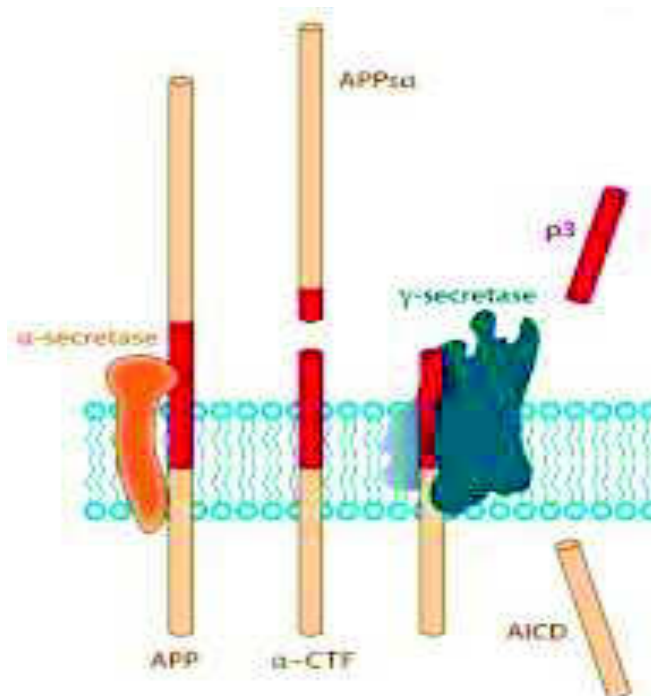
A APP recém-sintetizada é transportada do complexo de Golgi, onde está maioritariamente localizada, para um compartimento endossomal ou para a superfície celular onde pode ser clivada pelas secretases (THINAKARAN; KOO, 2008).

Em direção à membrana plasmática, a APP sofre várias modificações como N- e O-glicosilação, sulfatação dos resíduos de tirosina e fosforilação, após atingir a membrana plasmática, a APP pode ser endocitada devido à presença da sequência YENPTY próxima à região C-terminal, onde uma pequena fração é reciclada

novamente para a superfície celular e a outra parte sofre um processo de degradação nos lisossomas (THINAKARAN; KOO, 2008).

O processo de clivagem da APP ocorre por duas vias, sendo amiloidogênica e não - amiloidogênica a saber: A primeira, amiloidogênica, cliva o domínio A β , impedindo que se forme a proteína A β e resultando na formação de um fragmento α -CTF e um domínio APP α solúvel, em seguida, a γ -secretase libera um peptídeo A β truncado (p3) e AICD (Figura 4). A segunda via, não - amiloidogênica, envolve a α - e γ -secretases (GRIMM et al., 2013), (O'BRIEN; WONG, 2011).

Figura 4: Clivagem da APP na via não amiloidogênica



Fonte: O'BRIEN, WONG, 2011.

A γ -secretase é composta por quatro subunidades, entre elas: PSEN1 e PSEN2, nicastrina, APH-1 e PEN-2 (THINAKARAN; KOO, 2008), (CHRISTENSEN, 2007). Esse complexo cliva em múltiplos sítios o domínio transmembrana da APP, originando diversas isoformas do peptídeo A β , com comprimento variando de 38 a 43 aminoácidos (THINAKARAN, KOO, 2008), (CHRISTENSEN, 2007).

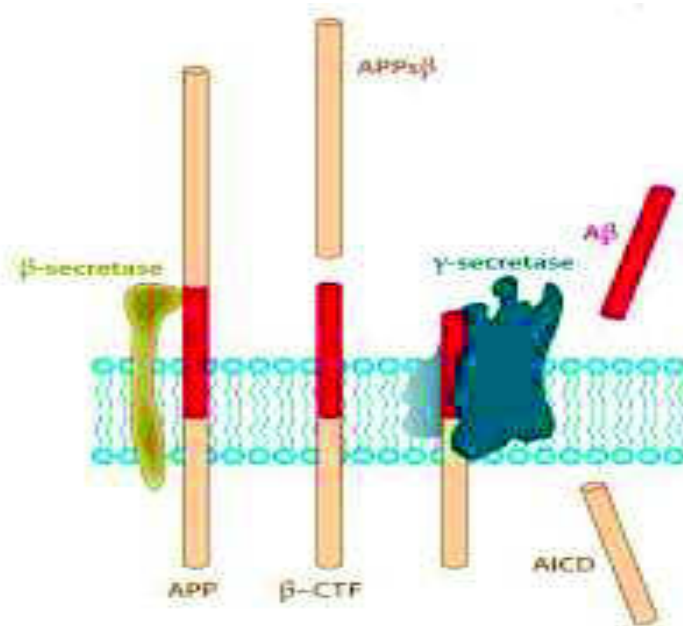
A formação das placas senis se inicia com a clivagem da proteína precursora amiloide por ação de duas secretases β -secretase e γ -secretase que atuam em lugares distintos para originar fragmentos de diferentes tamanhos, A β 1-40 e A β 1-42,

sendo o segundo mais hidrofóbico com maior potencial amiloidogênico (FALCO et al., 2015).

Na via amiloidogênica, a β -secretase (BACE-1) cliva a APP, gerando um ectodomínio solúvel (APPs β) e um fragmento com a região C-terminal (CTF), em seguida, o CTF é clivado pela γ -secretase, que libera o AICD (Figura 5), depois é encaminhado para o citosol e pode desempenhar um papel na transativação transcricional, o peptídeo A β é posteriormente secretado no espaço extracelular (THINAKARAN; KOO, 2008).

O ectodomínio liberado pode sofrer uma clivagem adicional, cujo mecanismo ainda não é esclarecido, e se ligar ao receptor de morte 6 (DR6) e ativar a caspase 6 e caspase 3, causando degeneração axonal e apoptótica do corpo celular, respectivamente (NIKOLAEV et al., 2009).

Figura 5: Clivagem da APP pela via amiloidogênica



Fonte: O'BRIEN, WONG, 2011

Também é necessário entender as vias pelos quais o peptídeo A β é removido do meio cerebral (TANZI; MOIR; WAGNER, 2004).

Uma dessas vias é mediada por receptores, sendo que o receptor de lipoproteína de baixa densidade (LRP) parece mediar o efluxo de A β do cérebro para a periferia (TANZI; MOIR; WAGNER, 2004).

O LRP é um receptor multifuncional de sinalização e eliminação, localizado na superfície celular que internalizam diversos ligantes, tais como: apoE, α 2-macroglobulina, encaminhando-os para a via de degradação lisossomal (TANZI; MOIR; WAGNER, 2004).

Esse receptor também pode se ligar à A β direta ou indiretamente, por meio de seus ligantes; além de regular o transporte de A β para a sua degradação lisossomal no interior da célula, ele também atua no transporte do cérebro para a circulação sanguínea por meio da barreira hematoencefálica para locais de degradação periféricos, como o fígado e rins (TANZI; MOIR; WAGNER, 2004).

Em contrapartida, o receptor para produtos finais de glicação avançada (RAGE) parecem atuar no influxo de A β de volta para o SNC, podendo ser alvo para uma regulação negativa a fim de inibir o influxo de A β da periferia para o SNC (TANZI; MOIR; WAGNER, 2004).

Além dessa via de depuração envolvendo os receptores RAGE e LRP, o peptídeo A β pode ser degradado pela ação de proteases, onde discute-se que o peptídeo A β 40 é degradado intracelularmente e o A β 42 no meio extracelular (GRIMM et al., 2013).

A formação das estruturas de folha β pregueada dificulta a clivagem proteolítica, portanto nem todas as enzimas capazes de degradar o A β monomérico consegue também clivar os oligômeros A β (GRIMM et al., 2013).

As enzimas mais estudadas são: a neprilisina (NEP) e a enzima degradadora de insulina (IDE), ambas pertencentes à família das metaloproteases dependentes de zinco, localizada no citosol, mitocôndria e superfície celular, já foi mostrado que a IDE é capaz de degradar o peptídeo A β em culturas de células neuronais e microgliais a fim de eliminar os efeitos neurotóxicos provocados pelo acúmulo desse peptídeo (FARRIS et al., 2003).

Estudos *in vivo* demonstram que o peptídeo A β é regulado por essa enzima, onde uma deleção da IDE proporciona características marcantes da DA, como a elevação do nível de A β cerebral (FARRIS et al., 2003).

A NEP é expressa em astrócitos ativados, microglia e principalmente nos neurônios, em diferentes estudos mostrou-se a capacidade desta enzima para degradar e diminuir os níveis dos monômeros de A β , ainda é controverso a capacidade do NEP em degradar oligômeros A β (GRIMM et al., 2013).

4.1.6.1.3 Inflamação

Há alguns anos, surgiu uma terceira característica central para explicar a patogênese da DA, além de fornecer uma ligação entre os dois principais marcadores histopatológicos, diversos estudos sustentaram a evidência de uma resposta inflamatória crônica (neuroinflamação), atribuída às células ativadas da microglia e a liberação de diversas citocinas que podem levar à neurodegeneração, sendo que o acúmulo de A β também é responsável por aumentar a produção de citocinas neuroinflamatórias (ALASMARI et al., 2018), (KINNEY et al., 2018).

De acordo com a hipótese neuroinflamatória, parece que a micróglia é inicialmente ativada para remover a proteína amilóide, porém, à medida que a doença progride a capacidade da microglia em fagocitar essa proteína diminui e a ativação imune protetora se torna neurotóxica, causando a neurodegeneração e exacerbando a patologia provocada pela proteína tau (FINNERAN, NASH, 2019).

Na DA há um aumento na produção de citocinas neuroinflamatórias como IL-1, IL-17, IFN- γ e TNF- α , na qual os dois últimos aumentam a expressão da enzima β secretase (ALASMARI et al., 2018).

Diversos estudos mostram que o uso de inibidores contra alguma citocinas, como o TNF- α , evita a deficiência sináptica e reduz a neurodegeneração induzida pelo peptídeo A β , sugerindo que as citocinas neuroinflamatórias, principalmente o TNF- α , estão envolvidos na patogênese da DA (ALASMARI et al., 2018).

Ademais, as citocinas aumentam o nível de expressão da APP, sugerindo que a neuroinflamação também desempenha um importante papel na regulação da APP, levando a um aumento da produção de A β (ALASMARI et al., 2018).

O acúmulo do peptídeo A β , derivados do APP pela via amiloidogênica, desencadeia uma resposta imune que ativam a microglia por meio dos receptores TLRs e RAGE, que ativam os fatores de transcrição NF- κ B (fator nuclear Kappa B) e AP-1 (proteína ativadora 1); esses fatores de transcrição, por sua vez, induzem a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e a expressão de citocinas neuroinflamatórias, sendo este último responsável por atuar diretamente nos neurônios e induzir efeitos neurotóxicos, uma vez que estimulam os astrócitos, amplificando os sinais pró inflamatórios (MERAZ -RÍOS et al., 2013).

A microglia são células imunológicas ramificadas residentes no sistema nervoso central, fisiologicamente, encontra-se em seu estado inativo e são ativadas

quando houver uma lesão, invasão ou qualquer ameaça para o SNC, que no caso da DA, supõe-se que o principal fator responsável pela ativação dessas células seja a presença exacerbada do peptídeo A β (KINNEY et al., 2018).

Vários estudos mostraram que a micróglia é capaz de fagocitar o peptídeo A β , porém essa atividade é limitada e essa interação com o A β induz a liberação de mediadores inflamatórios e neurotoxinas, ao passo que essas células diminuem sua capacidade de fagocitar A β , a liberação de citocinas e quimiocinas pode recrutar os macrófagos periféricos, que atravessam a barreira hemato encefálica, exacerbando a resposta inflamatória (GUEDES et al., 2018), (KINNEY et al., 2018).

Os astrócitos são células gliais que estão envolvidas na reciclagem de neurotransmissores, remodelação sináptica, modulação do estresse oxidativo, regulação do metabolismo energético e homeostase iônica, oferecendo suporte de células endoteliais na barreira hemato encefálica e fornecendo nutrientes ao SNC mantendo o equilíbrio extracelular de eletrólitos (MERAZ -RÍOS et al., 2013), (SAITO; SAIDO, 2018).

Os mecanismos que levam à ativação dessas células na DA ainda são incertos, porém estudos demonstraram que a presença do peptídeo β amilóide ativa os astrócitos, que por sua vez degradam o peptídeo A β , contribuindo para a remoção deste (MERAZ -RÍOS et al., 2013), (SAITO; SAIDO, 2018.).

De maneira geral, o processo inflamatório na DA é caracterizado por mudanças na morfologia da microglia e astrócitos, manifestando-se por aumento no número, mobilidade e tamanho. Ocorrendo a ativação dos astrócitos há a expressão de altos níveis de GFAP, ocasionando em uma ruptura de sua atividade normal e essencial para a função neuronal fisiológica (MERAZ -RÍOS et al., 2013).

O comprometimento no papel dos astrócitos em degradar adequadamente o peptídeo A β resulta na acumulação de dendritos neuronais contendo A β , e os astrócitos ativados devido ao acúmulo de A β produzem diversos mediadores inflamatórios, tais como: IL-1 β e TNF- α que podem induzir a lesão neuronal, sendo que o TNF- α aumenta a liberação de glutamato dependente de cálcio (MERAZ -RÍOS et al., 2013), (SIDORYK-WEGRZYNOWICZ et al., 2011).

Uma alteração dessa homeostase, como nos níveis de glutamato, provoca a despolarização do neurônio levando ao dano citotóxico, portanto, mesmo que a ativação do astrócito tenha um papel protetor, a exacerbção dessa ativação provoca

danos neuronais e contribui para a progressão da DA (MERAZ -RÍOS et al., 2013), (SIDORYK-WEGRZYNOWICZ et al., 2011).

4.1.6.1.4 Dano oxidativo

O estresse oxidativo é a quebra da homeostase entre a produção de radicais livres e a capacidades das células em se defender contra elas, o tecido cerebral fica suscetível a esse quadro quando há um alto consumo de oxigênio e baixo nível de antioxidantes (GEMELLI et al., 2013).

A mitocôndria é a principal fonte de ROS e de antioxidantes, em que são gerados ânions superóxido no espaço intermembranar que se combinam com o oxigênio no complexo da cadeia de transporte de elétrons (GEMELLI et al., 2013).

O estresse oxidativo está associado com o envelhecimento e pode ser considerado como um fator de risco para doenças neurodegenerativas. A idade avançada também está relacionada com a deposição de íons metálicos, como o ferro, zinco e cobre (GEMELLI et al., 2013), (CAVALCANTI, ENGELHARDT, 2012).

Estudos mostraram que tanto o cobre, quanto o zinco são responsáveis pelo aumento da velocidade de agregação do peptídeo A β , esses íons metálicos induzem o aumento do estresse oxidativo por produzem espécies reativas de oxigênio, tais como: radicais hidroxila, peróxido de hidrogênio e espécies reativas de nitrogênio, como o óxido nítrico (FALCO et al., 2015).

O peptídeo A β está fortemente relacionado com o dano oxidativo às membranas lipídicas fazendo com que estas se tornem mais hidrofílicas que, por sua vez, altera a função de transportadores, enzimas e receptores membranares celulares; o A β também está relacionado com a redução do potencial de membrana mitocondrial, inibe a cadeia transportadora de elétrons, induz a liberação de espécies reativas de oxigênio e pode causar neurotoxicidade, uma vez que produz diretamente essas espécies reativas por meio da interação com íons metálicos tais como: cobre, ferro e zinco (GEMELLI et al., 2013).

A proteína A β também é responsável por induzir mutações no RNA e DNA, além de comprometer a homeostasia do cálcio. O aumento da proteína A β está associado com a morte celular nas áreas afetadas pela presença das placas senis (CAVALCANTI, ENGELHARDT, 2012).

Estudos prévios demonstraram que as ROS alteram a conformação dos lipídeos de membrana e participam da formação de emaranhados neurofibrilares,

onde o aumento desses radicais na DA está relacionado com a oxidação de cadeias laterais de proteínas. (GEMELLI et al., 2013).

Também demonstraram que pacientes com DA apresentam um aumento da quebra do DNA, podendo ser explicado pelo aumento dessas espécies reativas de oxigênio que induzem o influxo de cálcio por meio de receptores de glutamato, desencadeando uma toxicidade cerebral, podendo levar à morte celular (GEMELLI et al., 2013).

4.1.6.2 Hipótese colinérgica

Surgiram diversas evidências de que neurotransmissores, em especial a acetilcolina (ACh), têm uma importante relação com a memória. Estudos em humanos confirmaram que o sistema colinérgico desempenha um importante papel na memória e ao administrar um antagonista competitivo da ACh em receptores muscarínicos, os indivíduos normais apresentaram um prejuízo no armazenamento da memória; na preservação da memória imediata e dificuldade em realizar algumas tarefas cognitivas, mostrando que déficits na função colinérgica podem estar relacionados à perda de memória relacionada à idade em pacientes normais (CHEN; MOBLEY, 2019).

Nesse contexto, demonstraram que pacientes com DA possuem redução seletiva da atividade enzimática da ChAT no hipocampo, córtex e amígdala, sendo que também houve redução da AChE, mas não das enzimas descarboxilase do GAD e do GABA, apontado para um dano seletivo do sistema colinérgico (CHEN; MOBLEY, 2019).

As fibras colinérgicas têm origem nos núcleos localizados no prosencéfalo basal, principalmente o núcleo basal de Meynert, que se projetam para diversas áreas corticais e para o hipocampo (PRADO et al., 2007).

Nesse contexto, demonstraram que uma lesão seletiva em neurônios no prosencéfalo basal resultava em uma redução dos níveis de ChAT e ACh e na atividade de captação de colina, mas não em neurônios GABAérgicos, noradrenérgicos e serotoninérgicos; assim como cérebros de pacientes com DA apresentaram comprometimento do núcleo basal de Meynert e para reforçar a hipótese colinérgica, ensaios clínicos verificaram a eficácia de um inibidor da AChE em melhorar a cognição em pacientes com DA (CHEN; MOBLEY, 2019).

A ACh é um importante neurotransmissor que constitui o sistema colinérgico e a ChAT é a enzima responsável pela síntese desse neurotransmissor a partir da acetil-coenzima A e colina, sendo que sua degradação é feita por colinesterases, principalmente pela enzima AChE, cujos produtos finais são: colina e acetato (MINETT, PHF, 2000), (VENTURA et al., 2010).

Após ser sintetizada parte da ACh é transportada e armazenada em vesículas sinápticas, na qual esse processo é realizado pelo transportador vesicular de Ach (VACHT) (MINETT, PHF, 2000), (VENTURA et al., 2010).

Depois de sofrer exocitose, a Ach é liberada na fenda sináptica onde poderá ser acoplada à receptores colinérgicos nicotínicos e muscarínicos.

A deficiência de ACh na DA é decorrente da atrofia do núcleo basal de Meynert, fonte produtora da ChAT e, que conseqüentemente ocasiona em uma diminuição dessa enzima e de ACh (MINETT, PHF, 2000), (VENTURA et al., 2010).

Assim, o surgimento da hipótese colinérgica constitui um marco importante para o entendimento da patologia da DA e pela busca por novos tratamentos, fornecendo substrato para características neuropsicológicas em pacientes com DA, porém ela não é totalmente responsável pela fisiopatologia, uma vez que essa doença é caracterizada por uma multifatorialidade (CHEN; MOBLEY, 2019).

4.1.7 Tratamento

O tratamento da DA compreende intervenções não farmacológicas e farmacológicas, sendo que essa última pode ser dividida em quatro categorias: a específica, que visa reverter processos que levem à morte neuronal, a profilática para retardar o início ou prevenir a piora da doença, o tratamento sintomático e a terapêutica complementar, que tem como objetivo tratar manifestações não-cognitivas (FORLENZA, 2005).

Sendo que a terapêutica atual para a DA melhora transitoriamente os sintomas cognitivos, mas não tratam as causas subjacentes da demência ou retardam a taxa de progressão da doença (MAURÍCIO et al., 2019).

Para reduzir os sintomas de pacientes com DA, estudos sobre tratamentos não farmacológicos tem aumentado cada vez mais. E nos últimos anos, as intervenções musicais ganharam certa popularidade uma vez que há evidências de que a memória musical pode permanecer intacta mesmo com o declínio cognitivo e a música pode

melhorar algumas funções cognitivas, aprimorar a memória autobiográfica e o estado emocional do paciente (LEGGIERI et al., 2019).

Com o objetivo de melhorar a qualidade de vida do paciente e diminuir sua incapacidade, outras metodologias não farmacológicas também podem ser aplicadas como um estilo de vida saudável, tais como com uma atividade física regular, visando restringir o risco de doenças cardiovasculares, reduzir o risco de DA, melhorar a função cognitiva e retardar a progressão da doença, uma vez que o exercício melhora a pressão arterial, estresse oxidativo e reduz atrofia cerebral no hipocampo (ZUCHELLA et al., 2018).

Nesse contexto, para retardar o comprometimento cognitivo, podem ser feitas intervenções para a reabilitação da memória por meio de duas técnicas: orientação para a realidade e terapia de reminiscência, sendo que técnicas para a facilitação da memória explícita podem ser bem-sucedidas para pacientes com DA leve (ENGELHARDT et al., 2005).

Essa intervenção cognitiva pode ser dividida em: estimulação cognitiva, que engloba todos os domínios cognitivos, treinamento, cujo objetivo é melhorar ou manter por maior tempo possível o funcionamento normal de uma função cognitiva específica, atenção, memória e, linguagem, por meio de um conjunto de tarefas e reabilitação, onde estabelece metas personalizadas para ajudar os pacientes e suas famílias no dia a dia (ZUCHELLA et al., 2018).

Como a DA é responsável pelo comprometimento do sistema colinérgico onde o prosencéfalo basal é precocemente atingido, há perda de neurônios de acetilcolina e da função enzimática envolvendo síntese e degradação desse neurotransmissor (YIANNOPOULOU; PAPAGEORGIU, 2012).

Nesse contexto, uma estratégia terapêutica com a finalidade de melhorar esse déficit colinérgico é o uso de inibidores das colinesterases que tem como objetivo, aumentar a disponibilidade sináptica de acetilcolina por meio da inibição das enzimas responsáveis por sua degradação (FORLENZA, 2005).

Os inibidores de colinesterases são indicados para pacientes com DA leve a moderada, as quais são eficazes na prevenção ou controle dos sintomas comportamentais e psicológicos, onde a irritabilidade e psicose foram os sintomas que melhor respondem ao tratamento, porém não são muito efetivos para depressão (ENGELHARDT et al., 2005).

Entre os medicamentos utilizados: galantamina, donepezil e rivastigmina, a última é a mais usada no tratamento por apresentar maior eficácia no aumento da disponibilidade de acetilcolina por inibir tanto a acetilcolinesterase quanto a butirilcolinesterase (SERENIKI; VITAL, 2008).

Com a evolução da DA ocorre a perda estrutural e funcional de receptores glutamatérgicos, sendo o glutamato o principal neurotransmissor excitatório cerebral, principalmente em regiões associadas à memória, como também é responsável pela morte neuronal por agir como uma excitotoxina quando há elevados níveis dele liberados por tempo prolongado (INOUYE, 2004).

A memantina é um antagonista não competitivo de receptores NMDA que permite mecanismos de neuroplasticidade e possui ação neuroprotetora relacionada com a excitotoxicidade provocada pelo glutamato (ENGELHARDT et al., 2005).

Existem também outras estratégias terapêuticas como o uso de antioxidantes, entre eles a vitamina E, já que estudos indicam que o estresse oxidativo ocasionado pela formação de radicais livres de oxigênio pode contribuir para o desenvolvimento da DA, o uso de estrogênio é indicado como ação preventiva para a DA por causa da sua ação neuroprotetora por ativar fatores de crescimento, promover a liberação de neurotransmissores e aumentar o fluxo sanguíneo cerebral (FORLENZA, 2005).

Estatinas, antiinflamatórios seletivos inibidores da COX 2 e extrato de Ginkgo biloba estão entre outras abordagens terapêuticas que podem ser utilizadas, uma vez que esses fármacos, respectivamente, reduzem além dos níveis séricos de colesterol, a inflamação e promovem vasodilatação, redução da viscosidade sanguínea e diminui a quantidade de radicais livres nos tecidos nervosos (LIMA, 2008).

Sintomas neuropsíquicos e sintomas comportamentais podem aparecer em todos os estágios da DA, portanto o uso de antidepressivos, como inibidores da recaptação de serotonina, podem ser eficazes para o tratamento da depressão na DA (YIANNPOULOU; PAPAGEORGIU, 2012).

4.2 HSV1

A encefalite viral, causada principalmente pelo HSV1, pode ser entendida como uma inflamação no parênquima cerebral associada à disfunção neurológica que afeta as mesmas regiões cerebrais acometidas na DA, incluindo os lobos frontais, temporais e hipocampo (ITZHAKI, 2014).

Os herpes vírus são classificados como pertencentes à Família Herpesviridae, onde os membros dessa família foram subdivididos em *Alphaherpesvirinae*, *Betaherpesvirinae* e *Gammaherpesvirinae* de acordo com as diferenças em suas características virais e patogenicidade (GELLER et al., 2012).

Somente será abordado a subfamília *Alphaherpesvirinae*, entre dois tipos de vírus herpes simples (HSV): o vírus herpes simples tipo 1 (HSV1) e o vírus herpes simples tipo 2 (HSV 2), que tem sido associada à uma doença oral-labial e às infecções genitais, respectivamente (GELLER et al., 2012).

A subfamília *Alphaherpesvirinae* abrange vírus com ciclo de vida relativamente curtos, replicação rápida e latência, principalmente, nos gânglios sensitivos. Também apresentam amplo tropismo celular, sendo capazes de infectar diversos tipos de células (KUKHANOVA; KOROVINA; KOCHETKOV, 2014).

O vírus HSV1 reside em mais de 60% da população mundial, sendo a infecção pelo HSV1 é mais frequente que pelo HSV 2 e possui prevalência global de 90%, com uma prevalência de 65% nos EUA e 52 - 67% no norte da Europa (MENENDEZ; CARR, 2017), (NICOLL; PROENÇA; EFSTATHIOU, 2012).

Esses valores podem sofrer influências de fatores como: idade, etnia e localização geográfica. Portanto, a prevalência aumenta conforme a idade, na qual é > 40% aos 15 anos de idade e aumenta para 60% a 90% em adultos, sendo que em países desenvolvidos a estimativa é de 20% aos 05 anos e de 40 a 60% entre os 20 e 40 anos. No Brasil, levando-se em consideração o fator idade, a prevalência é para 02, 07 e 15 anos é de 25%, 50% e 75%, respectivamente. Em relação aos outros fatores, como etnia e localização, a prevalência é de 35% em afro-americanos e 18% em caucasianos e, quanto ao fator socioeconômico, regiões menos industrializadas possuem uma taxa de soropositividade ao HSV1 mais elevada, ocorrendo precocemente na infância (GELLER et al., 2012).

Além das lesões mucocutâneas orais e genitais, o HSV pode causar a encefalite, sendo uma das manifestações mais graves dessa infecção, podendo ter uma taxa de mortalidade de até 97%. A infecção por esse vírus é muito comum em mulheres na idade reprodutiva, aumentando o risco de transmissão da mãe para o filho durante o parto, ocasionando no quadro de herpes neonatal, responsável por causar sérias complicações à saúde a longo prazo (ARSHAD et al. 2019).

Atualmente, o padrão ouro para o diagnóstico da infecção pelo HSV, é a cultura viral, porém é um teste limitado por exigir ambiente laboratorial e possuir precisão

variável dependendo do estágio da doença, sendo que demora até sete dias para obter os resultados, em que a infecção pode ter se desenvolvido ainda mais. Esse método tem a sua sensibilidade reduzida nas primeiras 48 horas após o aparecimento dos sintomas, sendo melhor administrada logo quando eles surgem. A sensibilidade também pode ser prejudicada pela linhagem celular, pelo estágio da lesão e o tipo de infecção. Após a coleta com um *swab*, a amostra deve ser transferida para um meio de transporte adequado e com a adição de antimicrobianos por causa da natureza envelopada do vírus e, para a subtipagem viral, é necessária uma etapa adicional utilizando anticorpos monoclonais (ARSHAD et al. 2019), (ANDERSON; BUCHAN; LEDEBOER, 2014).

A técnica do *swab* com estudo citológico, também denominado método de Tzanck, consiste na coleta do material por meio do raspado da base da lesão formada na pele e coloração com HE para pesquisar células gigantes multinucleadas com corpos de inclusão contendo os vírions. É utilizado em casos atípicos ou em pacientes imunocomprometidos, porém é um método de baixa especificidade uma vez que não distingue o HSV de outras espécies de herpesvírus (GELLER et al., 2012).

Há também outros métodos utilizados para o diagnóstico, tais como o sorológico, adequados para detectar o subtipo viral uma vez que analisa os anticorpos da doença, utilizam amostras de sangue e podem demorar entre 1 dia a 3 semanas. Além disso, podem detectar a infecção em pacientes assintomáticos e serem usados para confirmar o diagnóstico clínico, e quando comparados às culturas virais, são diretos e econômicos (ANDERSON; BUCHAN; LEDEBOER, 2014).

Os ensaios de imunofluorescência direta, que visam detectar antígenos específicos para o vírus, podem ser realizados diretamente em amostras de pacientes, fornecendo o resultado no mesmo dia. A especificidade deste método se aproxima dos 100%, porém a sensibilidade varia entre 50% e 100% quando comparado com a cultura viral. Além disso, esse método é melhor usado em combinação com a cultura viral, aumentando a sensibilidade de 50% para 80% (ANDERSON; BUCHAN; LEDEBOER, 2014).

Entre as técnicas mais modernas, podem-se citar aquelas que detectam o DNA viral, como o PCR, são testes sensíveis, rápidos e que exigem condições menos rigorosas em termos de dados de coleta (ANDERSON; BUCHAN; LEDEBOER, 2014).

Estudos demonstram que o PCR quantitativo ajuda a distinguir as espécies virais e identificar a carga viral, sendo útil para a decisão do tipo de tratamento e seu

monitoramento (JOSEPH et al., 2019). Nesse contexto, para o diagnóstico específico do subtipo viral utiliza-se técnicas de detecção de antígenos, entre eles os imunoenaios enzimáticos (ARSHAD et al. 2019).

A sensibilidade do PCR é relatada como sendo superior à da cultura viral, mesmo dependente da quantidade de DNA viral presente no local da infecção. As infecções primárias estão associadas com cargas virais mais altas, portanto o resultado do PCR é mais sensível e, até em lesões tardias, o PCR mostrou manter uma sensibilidade superior quando comparado à cultura viral. Há uma variedade de sondas empregadas em diferentes ensaios moleculares, a intensidade dela é considerada como sendo fator único que contribui para a sensibilidade geral dos métodos moleculares (ANDERSON; BUCHAN; LEDEBOER, 2014).

Em casos mais graves, como na suspeita de encefalite, o exame físico e a análise do histórico do paciente são importantes, uma vez que ajudam a identificar causas alternativas desse quadro. Também podem ser feitos exames neurológicos, onde a tomografia computadorizada, mesmo sendo inadequada para a avaliação de encefalite, é realizada como um estudo rápido inicial, principalmente quando há preocupação clínica por edema, podendo sugerir uma etiologia alternativa (BRADSHAW, VENKATESAN, 2016).

A ressonância magnética, por sua vez, é o exame de escolha para a avaliação dessa suspeita, sendo o mais sensível e específico, particularmente no início da doença, onde os achados típicos são lesões hiperintensas assimétricas em sequências ponderadas em T2 correspondentes a áreas de edema (BRADSHAW, VENKATESAN, 2016).

O tratamento se inicia de maneira paliativa e local, na qual podem ser utilizados produtos de venda livre como álcool ou éter, sendo que para uso tópico é indicado a utilização de fármacos como o aciclovir e docosanol, porém a eficácia do tratamento é limitada e exige múltiplas aplicações em um período prolongado, uma vez que as barreiras físicas e químicas como rede de fibrina, tecido conjuntivo ulcerado, infiltrado inflamatório e células epiteliais necrosas, dificultam a aplicação e penetração destes fármacos de uso tópico. Há também os fármacos antivirais para a administração sistêmica, tais como: aciclovir, valaciclovir, fanciclovir, classificados como análogos dos nucleosídeos purínicos (TAGLIARI; KELMANN; DIEFENTHALER, 2012) (GELLER et al., 2012).

O aciclovir pode ser administrado por via oral, intravenosa e tópica, possuindo baixa toxicidade e boa eficácia e uma maior seletividade de ação, sendo um potente inibidor específico da DNA polimerase viral (TAGLIARI; KELMANN; DIEFENTHALER, 2012).

O Valaciclovir é uma pró-droga que se converte por meio da metabolização de hidroxilases intestinais e hepáticas em aciclovir, possuindo maior biodisponibilidade oral do que o mesmo (GELLER et al., 2012), (FONSECA, 1998).

Os alphaherpesvirus podem se propagar através do SNP para estabelecer infecções latentes dentro dos neurônios sensoriais do hospedeiro. O HSV1 possui um diâmetro de, aproximadamente, 225 nm e contém quatro camadas, sendo elas: capsídeo, tegumento, genoma e envelope do DNA epissômico (MIRANDA- SAKSENA et al., 2018).

O capsídeo viral é uma estrutura icosaédrica composta de 162 capsômeros medindo, aproximadamente, 100nm de diâmetro e um envoltório externo que consiste de uma bicamada lipídica e 11 glicoproteínas, entre elas: gB, gC, gD, gE, gH, entre outras. Envolvendo esse capsídeo, há uma camada, denominada tegumento, relativamente amorfa de proteínas que ligam o capsídeo ao envelope da bicamada lipídica derivado da célula hospedeira (MENENDEZ; CARR, 2017), (ARANDA; EPSTEIN, 2015), (MIRANDA-SAKSENA et al., 2018).

O envelope viral, com cerca de 200 nm de comprimento é uma membrana bilipídica de origem celular que envolve esse conjunto (capsídeo, tegumento) e contém cerca de 15 glicoproteínas e proteínas de membrana codificadas pelo genoma viral. O DNA de cadeia dupla viral tem um tamanho de, aproximadamente, 153 kb e codifica em torno de 90 proteínas e circulariza após a liberação do capsídeo e entrada no núcleo da célula hospedeira (MENENDEZ; CARR, 2017), (ARANDA; EPSTEIN, 2015), (MIRANDA-SAKSENA et al., 2018).

Durante o curso da infecção, diferentes genes são expressos e são classificados em, pelo menos, três categorias: genes α ou imediatos precoces, β ou precoces e γ ou tardios (ARANDA; EPSTEIN, 2015), (KUKHANOVA; KOROVINA; KOCHETKOV, 2014).

Os herpesvírus são capazes de causar infecções líticas e latentes (ARANDA; EPSTEIN, 2015), (BROWN, 2017).

Infecções líticas ocorrem geralmente em células epiteliais da mucosa e se refere à replicação viral em uma célula hospedeira causando a sua lise e liberando

uma grande quantidade de vírion provenientes da progênie (ARANDA; EPSTEIN, 2015), (BROWN, 2017).

Infecção latente ocorre principalmente em neurônios sensoriais e é caracterizada por pouca replicação e expressão mínima de genes codificados pelo vírus, na qual o vírus entra em um estado refratário em que a célula não é imediatamente lisada. Para sair desse tipo de infecção, o vírus necessita de um estímulo apropriado, onde a sua reativação leva o vírus à infecção lítica para a sua replicação (ARANDA; EPSTEIN, 2015), (BROWN, 2017).

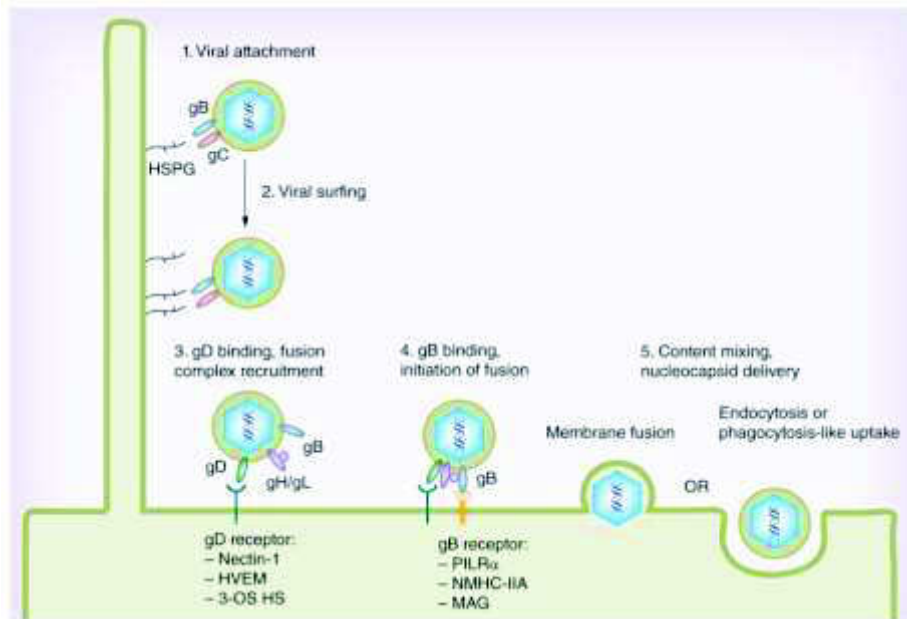
4.2.1 Infecção lítica

A infecção pelo HSV1 se inicia em células epiteliais por meio da ligação inicial de glicoproteínas virais gB e gC com HSPG da superfície da célula hospedeira, que permite a ligação das glicoproteínas virais gB, gD e gL aos receptores celulares, como a nectina 1, para a entrada do vírus, ou HS-3-O sulfatado para a fusão das membranas e consequente entrada viral. Para isso, a ligação do gB com um de seus receptores, como o MAG, é necessária para a liberação do nucleocapsídeo viral no citoplasma após a fusão de membrana ou endocitose (Figura 6) (MENENDEZ; CARR, 2017), (AGELIDIS; SHUKLA,2015).

A fusão entre seu envelope viral e a membrana celular da célula do hospedeiro resulta na deposição do capsídeo no citoplasma da célula. Uma vez no citosol, o capsídeo viral se dissocia das proteínas do tegumento e é transportado para os poros nucleares por meio de proteínas motoras associadas aos microtúbulos, onde ali insere o seu DNA viral no nucleoplasma para ser replicada, principalmente, pela DNA polimerase dependente de DNA codificada pelo vírus (BROWN, 2017).

O genoma viral é então liberado no núcleo onde assume uma conformação circular para iniciar a expressão de genes codificadores na seguinte ordem: proteínas reguladoras, proteínas do aparelho de replicação do DNA e, por último, proteínas capsulares, de revestimento e do envelope viral (ARANDA; EPSTEIN, 2015).

Figura 6: Interações Moleculares mediante a entrada do HSV1



Fonte: AGELIDIS, SHUKLA, 2015

Após a replicação do DNA viral, os nucleocapsídeos da progênie são montados, adquirem proteínas tegumentares e são envolvidos durante o brotamento com a membrana nuclear interna. Os capsídeos resultantes brotam novamente com as membranas citoplasmáticas da rede trans-golgi para a sua liberação para fora da célula, para então ganhar acesso às fibras nervosas sensoriais do sistema nervoso periférico por fusão direta da membrana axonal (MENENDEZ; CARR, 2017).

4.2.2 Infecção latente

Após a replicação primária do HSV1 na mucosa oral, o vírus, por ser neurotrópico, tem a capacidade de infectar os dendritos neuronais dos gânglios sensitivos que inervam estes tecidos e estabelecer latência (NICOLL; PROENÇA; EFSTATHIOU, 2012), sendo que depois da entrada do vírus nos axônios do SNP, eles se deslocam em direção aos corpos celulares por meio do transporte retrógrado direcionado (ENQUIST; LEIB, 2016). Para estabelecer e manter a latência é necessário haver equilíbrio em diversos complexos, tais como: silenciamento de genes da fase lítica, evasão do sistema imune do hospedeiro e revogação dos mecanismos de defesa celular como, por exemplo, a apoptose (BRADSHAW; VENKATESAN, 2016).

Acredita-se que o HSV1 resida nos gânglios sensitivos do SNP e compartilhem vias de disseminação trans sináptica no SNC, podendo causar um quadro de encefalite letal (MENENDEZ; CARR, 2017).

O ciclo latente tem início semelhante a infecção de outros tipos de células, como nas epiteliais no ciclo lítico, o que difere é que nesta as células infectadas são os neurônios sensoriais, principalmente os localizados no nervo trigêmeo, uma vez que são proeminentes em neurônios que inervam o epitélio oral. Portanto, quando o HSV1 se ligar aos receptores de membrana, haverá uma fusão de membrana e deposição o capsídeo no citoplasma da célula, que é direcionado até o núcleo para injetar o DNA viral, sendo que a síntese de DNA viral é bloqueada, caracterizando o estado latente, se estendendo esse quadro até que se receba um estímulo para a reativação para o HSV1 iniciar seu processo de replicação encontrado nas infecções líticas (BROWN, 2017).

O curso dessa infecção ainda não é bem estabelecido, porém, sabendo que a expressão de genes do ciclo lítica é prejudicial para a progressão da latência, dados experimentais sugeriram que há uma regulação negativada expressão desses genes (NICOLL; PROENÇA; EFSTATHIOU, 2012), (ARANDA; EPSTEIN, 2015).

Ainda não são bem conhecidos os mecanismos pelo qual o vírus infecta o SNC, podendo ser as vias mais prováveis o transporte retrógrado pelo nervo olfatório ou trigêmeo e a via hematogênica. Estudos experimentais, utilizando animais, apontam a transmissão para o SNC por um ou ambas vias do nervo trigêmeo e olfatório, onde os viriões podem infectar o lobo temporal contralateral pela comissura anterior. As vias nervosas olfativas se conectam diretamente aos lobos frontais e mesotemporal, incluindo o sistema límbico, diferente de outros nervos cranianos com funções sensoriais. O nervo trigêmeo, por sua vez, inerva as meninges e sua disseminação para os mesmos lobos pode ocorrer por essa via, entretanto, os núcleos sensoriais deste nervo estão localizados no tronco encefálico, sugerindo que a ocorrência rara de encefalite neste local fosse mais comum se esta fosse a via principal de entrada no SNC (BRADSHAW; VENKATESAN, 2016).

Alguns mecanismos patogênicos foram propostos para explicar a encefalite viral, e incluem a reativação do vírus latente nos gânglios trigêmeos com disseminação para os lobos temporais e frontais; infecção primária do SNC e reativação viral dentro do próprio parênquima cerebral, na qual em, aproximadamente, metade dos casos a cepa viral responsável pela encefalite é diferente da cepa causadora de lesões

características na pele, contribuindo para a hipótese de uma infecção primária do SNC (BRADSHAW; VENKATESAN, 2016).

Em contrapartida, a reativação no cérebro parece não levar à encefalite, uma vez que esse resultado, provavelmente, seria fatal se não fosse rapidamente diagnosticado e imediatamente tratado com antivirais, sugerindo que os eventos de reativação devem ser muito localizados ou leves, na qual reativações limitadas e assintomáticas já foram descritas em diversos casos de infecção recorrente (ITZHAKI, 2014).

A reativação pode ser desencadeada por estresse emocional, temperatura, imunossupressão ou trauma neurológico. Estudos indicam que processo em questão requer pelo menos duas etapas, sendo que na primeira há uma transcrição desregulada simultânea de genes, precoces e tardios sem a replicação do DNA viral, o que contradiz a teoria clássica na qual os genes resultantes do ciclo lítico são sequenciais e ordenados, onde genes tardios exigem a replicação do DNA. Sequencialmente, há uma diminuição transitória dessa transcrição de genes líticos para que a segunda fase se inicie, sendo essa dependente do VP16 que desencadeará uma cascata semelhante à que ocorre no início do ciclo lítico (ARANDA; EPSTEIN, 2015).

4.2.3 Papel do sistema imunológico

A primeira linha de defesa com o objetivo de eliminar patógenos invasores, é realizada por meio da via de sinalização do IFN-1, onde é ativado por meio do reconhecimento de constituintes virais pela ligação de PAMPs a TLRs, um tipo de PRRs. Os TLRs são receptores de membrana com repetições extracelulares ricas em leucinas, possuindo uma sinalização intracelular do domínio Toll/ IL-1, que ao se ligar às proteínas ou ácido nucleico viral ativam a resposta imune inata que induz a produção de quimiocinas, citocinas pró-inflamatória e supra-regulação de receptores da superfície celular por meio do NF-kB ou MAPK. Na infecção do SNC pelo HSV1, o TRL-2, encontrado em células da glia e astrócitos, é responsável pela indução da IL-15 que, juntamente com a IL-21 estimula a proliferação de células TCD8+ que, por sua vez, controla a replicação e disseminação viral (ZHENG, 2018), (CONRADY; DREVETS; CARR, 2010).

Nesse contexto, a neuroinflamação excessiva, associada à ativação de células gliais, responsável pela ativação de TLRs para a indução de respostas inflamatórias,

parece estar relacionada com a encefalite herpética, sendo esta um produto da ativação dos TLRs com a expressão de citocinas inflamatórias (MARTIN et al., 2011).

DNA, RNA e ácidos nucleicos virais são importantes padrões moleculares associados a patógenos que induzem essas respostas imunes do hospedeiro, sendo que a infecção viral também pode desencadear estresse mitocondrial com consequente liberação de DNA mitocondrial no citosol, podendo o sistema imunológico detectar os ácidos nucleicos derivados de vírus e DNA mitocondrial. Portanto, a ligação dessas partículas virais e ativação dos PRRs, induzem a produção de IFN tipo 1, sendo que os IFNs aumentam a maturação de células dendríticas e ativam células NK, linfócitos B e T e facilitam a expansão clonal de células T ativadas, sendo que o comprometimento de algum desses processos pode resultar em um descontrole da replicação viral e levar ao quadro de encefalite (ZHENG, 2018), (WUEST, CARR, 2010).

Em contrapartida, os neurônios do SNP produzem pouca quantidade de IFN após a infecção pelo HSV1, porém antes ou concomitantemente à invasão, os terminais nervosos são circundados por diversas citocinas inflamatórias, entre elas, IFN- α , IFN- β e IFN- λ , sendo que o segundo atua localmente nos axônios (ENQUIST; LEIB, 2016).

O processo de autofagia é responsável pela degradação de constituintes citoplasmáticos indesejados ou tóxicos, desempenhando um papel importante na proteção contra a neurodegeneração (ENQUIST; LEIB, 2016), (ORVEDAHL; LEVINE, 2008).

Evidências sugerem que a autofagia também é importante para restringir a replicação viral, promover a sobrevivência celular pela manutenção de reservas bioenergéticas nos neurônios infectados e contribuir para a ativação imune por meio da produção de IFN, sendo que a inibição da autofagia resulta em um aumento da replicação viral e morte neuronal (ENQUIST, LEIB, 2016), (ORVEDAHL, LEVINE, 2008).

Em relação com a infecção pelo HSV1, seu papel ainda é controverso, porém parece desempenhar uma importante função no processo de defesa, na qual estudos, utilizando camundongos, verificaram títulos mais altos e virulentos nos animais que não apresentavam o processo de autofagia em seus sistemas nervosos (ENQUIST; LEIB, 2016), (ORVEDAHL; LEVINE, 2008).

4.3 HSV1 e Alzheimer

O HSV1 é responsável por 90% dos casos de encefalite pelos herpes vírus, sendo a causa mais comum de encefalite esporádica em todo o mundo. Pacientes com encefalite por herpes simplex apresentam sinais de comprometimento cognitivo e comportamental, e com isso, surgiram várias hipóteses de que este vírus também seria um fator de risco para a DA, no entanto, uma grande incerteza é a de que a encefalite causada por este vírus causa diversos danos cerebrais em um curto período de tempo, enquanto as alterações vistas da DA são graduais. Porém, em contraste com a alta frequência do DNA do HSV1 em cérebros de pacientes idosos, o DNA viral estava presente em uma proporção extremamente pequena em cérebros de jovens e crianças, sugerindo que o HSV1 infecte o cérebro em idades mais avançadas como consequência do comprometimento do sistema imunológico com a idade, aumentando a vulnerabilidade do SNC à invasão de agentes infecciosos (ITZHAKI, 2014), (BRADSHAW; VENKATESAN, 2016).

A proposta de que o HSV1 pode ser um fator de risco para a DA também foi baseada na capacidade deste vírus em estabelecer latência em neurônios associado à possibilidade de produzir dano celular progressivo por causa da sua reativação (MARTIN et al., 2011), (HARRIS; HARRIS, 2015).

Diversas pesquisas in vitro e em modelos animais demonstraram que alguns patógenos interagem com fatores genéticos e funcionam como um gatilho para iniciar a formação e acúmulo dos principais marcadores da DA, que são a formação das placas senis e a proteína tau hiperfosforilada, além da inflamação. Apoiando esta hipótese, demonstraram que a associação do HSV1 com a APOE constitui um fator de risco significativo para o desenvolvimento da DA, na qual a reativação viral é maior em pessoas homozigotas para o alelo ϵ 4 (MARTIN et al., 2011), (HARRIS; HARRIS, 2015).

Quando a infecção pelo HSV1 ocorre concomitantemente com a APOE há acúmulo de A β , contribuindo para a formação das placas senis (ITZHAKI, 2014).

Estudos com camundongos mostraram que a dose do gene APOE é diretamente proporcional à neuro invasividade do HSV1, adicionalmente, a APOE ϵ 4 humana aumenta a susceptibilidade, gravidade e invasão neuronal do HSV1 quando comparado com camundongos que possuem o alelo humano ϵ 3 (HILL; BHATTACHARJEE; NEUMANN, 2007).

Sugere-se que a reativação do vírus ocorre periodicamente durante estresse, imunossupressão ou inflamação causando danos cumulativos, sendo maior em portadores da APOE (SOCHOCKA; ZWOLIŃSKA; LESZEK, 2017).

A resposta imune parece estar fortemente relacionada com o processo neurodegenerativo na DA, na qual o aumento de depósitos A β ativa células da glia, linfócitos e macrófagos que liberam grandes quantidades de mediadores inflamatórios (SOCHOCKA; ZWOLIŃSKA; LESZEK, 2017).

A microglia e astrócitos, por sua vez, induzem a apoptose neuronal e disfunção da barreira hematoencefálica, levando esse processo ao recrutamento de leucócitos do sangue periférico que participa do processo neuroinflamatório. Com isso, surgiram teorias de que infecções acumulativas poderiam estar associadas à DA, uma vez que a resposta inflamatória é uma reação típica na maioria dessas doenças, podendo assim, induzir uma neuroinflamação (SOCHOCKA; ZWOLIŃSKA; LESZEK, 2017).

Na infecção pelo HSV1 há indução da expressão de citocinas pró-inflamatórias, tais como IL- β , TNF- α , IL-2, IL-6, TNF- α , IFN- γ , levando à danos oxidativos devido ao aumento da formação de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio. O estresse oxidativo promove processos neurodegenerativos encontrados na DA (HARRIS; HARRIS, 2015).

Em idosos é comum o aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica e comprometimento gradual do sistema imunológico. O aumento da alternância entre o período de latência do vírus e sua reativação pode induzir maior expressão de fatores inflamatórios, podendo aumentar a infiltração de células imunes nos gânglios periféricos. Tal acontecimento associado ao comprometimento da barreira hematoencefálica, pode levar a níveis altos de células imunes e mediadores inflamatórios no cérebro (MANGOLD; SZPARA, 2019).

Demonstram a associação entre a carga infecciosa viral, definido como uma medida sorológica composta de exposição à patógenos, e o comprometimento cognitivo (HARRIS, HARRIS, 2015).

Em um estudo coorte de idosos com doenças cardiovasculares, observaram que a carga viral composta por determinados herpesvírus, entre eles o HSV1, foi significativamente associada ao declínio cognitivo, sendo que essa associação foi independentemente da idade, sexo, escolaridade e fatores de risco cardiovascular (STRANDBERG et al., 2003).

Utilizando PCR e imuno-histoquímica, observou-se uma co-localização de DNA do HSV1 e peptídeo A β em placas senis nos cérebros de pacientes com DA. Além disso, em cultura de células de neuroblastoma com HSV1, há produção de A β 40 e A β 42, acúmulo intracelular significativo de A β nos autofagossomos e quantidades aumentadas das enzimas de clivagem β , como a BACE-1, sendo que modelos animais também suportam que o HSV1 atue como um causador na formação de A β . Nesta cultura também são encontrados produção de proteína tau hiperfosforilada e enzimas responsáveis pela sua fosforilação, tais como a GSK-3, demonstrando que o HSV1 é capaz de induzir a fosforilação da tau, contribuindo assim para a formação dos emaranhados neurofibrilares de proteína tau (HARRIS; HARRIS, 2015).

Estudos adicionais mostram a ligação estrutural entre o HSV1 e A β , que particularmente, o A β 42 é 67% idêntico a sequência peptídica da glicoproteína B do envelope viral (gB), mostrando uma homologia peptídica, sendo que estes peptídeos sintéticos derivados do fragmento gB se auto agrupam em fibrilas positivas para tioflavina, formando folhas β pregueadas, sendo estruturalmente indistinguíveis de A β (STRANDBERG et al., 2003).

In vitro, esses fragmentos também aceleram a formação de fibrilas A β , e são tóxicas para os neurônios (HARRIS, HARRIS, 2015). Um estudo com nanopartículas, também demonstrou que o HSV1 pode atuar como uma nano superfície capaz de levar a formação acelerada dessas fibrilas, corroborando com o estudo anterior (EZZAT et al., 2019).

Ademais, vacinação de camundongos com glicoproteínas misturadas com HSV1 pareceu proteger de maneira significativa os animais da infecção latente por esse vírus no SNC, sendo que uma vacina contra o HSV1 para impedir o desenvolvimento da DA aparenta ser uma opção interessante, uma vez que foram relatadas melhoras cognitivas quando infecções cerebrais causadas por HSV1 tratadas com aciclovir (STRANDBERG et al., 2003).

Em axônios de lula, o HSV1 viaja com o APP durante o transporte retrógrado, sendo que o vírus interfere no processamento de APP, induzindo múltiplas clivagens com fragmentos neurotóxicos compreendendo as porções A β , na qual a reativação repetida do HVS1 pode desempenhar importante papel co-fatorial no desenvolvimento da DA (HARRIS; HARRIS, 2015).

A reativação repetida do vírus foi demonstrada em um estudo utilizando diversas amostras do LCR, na qual sugeriu que tal acontecimento pode ser bastante frequente em idosos por causa da sua imunidade prejudicada (FÜLÖP et al., 2018).

Wozniak et al. (2011) mostraram que alguns fármacos antivirais, como o aciclovir, além de inibirem a replicação do HSV1, são capazes de reduzir significativamente os níveis de proteínas A β e tau. Todavia, ao contrário da proteína tau, o acúmulo de A β não é inibido completamente com o tratamento antiviral, sugerindo que ela seja produzida independente da replicação viral. O tratamento também foi capaz de reduzir os efeitos adversos que o HSV1 provoca nas células, principalmente aqueles que se assemelham às alterações observadas na DA (WOZNIAK et al., 2011).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DA é uma doença multifatorial responsável por mais de 50% dos casos de demência. Estudos epidemiológicos mostraram um aumento significativo na prevalência e incidência, ambas relacionadas com o aumento da expectativa de vida, avanço tecnológico e melhora no tratamento. O aumento dos casos de pacientes com DA influencia diretamente o mercado financeiro, como por exemplo aumento dos gastos com medicamentos.

A fisiopatologia da DA ainda não é bem esclarecida, apresentando duas principais hipóteses para entender os sinais e sintomas da doença: hipótese da cascata amiloide e hipótese colinérgica.

Atualmente, o tratamento para a DA não é curativo e se restringe apenas em minimizar a progressão da doença, à melhora transitoriamente da cognição e da qualidade de vida do paciente.

A hipótese viral do HSV1 como um fator de risco para o desenvolvimento da DA apresenta uma relevante importância para o entendimento do Alzheimer assim como ser uma possível alternativa para um tratamento especializado para esses pacientes. Além disso, na literatura, há fortes indícios de que o vírus esteja relacionado com a formação dos principais marcadores histopatológicos da DA e contribui para o dano oxidativo e neuroinflamação, podendo ser uma explicação e causa para a DA.

Ainda assim são necessárias mais pesquisas para compreender a fisiopatologia da DA e sua correlação com o vírus herpes simplex, para estabelecer um tratamento adequado e eficiente, visto que a literatura ainda não conhece ao certo como ocorre esta interação.

LISTA DE REFERÊNCIAS

AGELIDIS, Alex M; SHUKLA, Deepak. Cell entry mechanisms of HSV: what we have learned in recent years. **Future Virology**, [s.l.], v. 10, n. 10, p.1145-1154, out. 2015. Future Medicine Ltd. <http://dx.doi.org/10.2217/fvl.15.85>.

ANDERSON, Neil W.; BUCHAN, Blake W.; LEDEBOER, Nathan A.. Light Microscopy, Culture, Molecular, and Serologic Methods for Detection of Herpes Simplex Virus. **Journal Of Clinical Microbiology**, Wisconsin, v. 52, n. 1, p.2-8, jan. 2014.

ALASMARI, Fawaz et al. Neuroinflammatory Cytokines Induce Amyloid Beta Neurotoxicity through Modulating Amyloid Precursor Protein Levels/Metabolism. **Biomed Research International**, [s.l.], v. 2018, p.1-8, 25 out. 2018. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2018/3087475>.

ALONSO, Alejandra D. et al. Hyperphosphorylation of Tau Associates With Changes in Its Function Beyond Microtubule Stability. **Frontiers In Cellular Neuroscience**, [s.l.], v. 12, p.1-11, 9 out. 2018. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fncel.2018.00338>.

ALVES, Luísa et al. Alzheimer's Disease: A Clinical Practice-Oriented Review. **Frontiers In Neurology**, [s.l.], v. 3, n. 63, p.1-20, 2012. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2012.00063>.

APRAHAMIAN, Ivan; MARTINELLI, José Eduardo; YASSUDA, Mônica Sanches. Doença de Alzheimer: revisão da epidemiologia e diagnóstico. **Rev Bras Clin Med**, Campinas, v. 7, n. 6, p.27-35, 2009.

ARANDA, Alejandro M.; EPSTEIN, Alberto L. Herpes simplex virus type 1 latency and reactivation: an update. *Medecine sciences: M/S*, v. 31, n. 5, p. 506-514, 2015.

ARSHAD, Zeeshaan et al. Tools for the Diagnosis of Herpes Simplex Virus 1/2: Systematic Review of Studies Published Between 2012 and 2018. **Jmir Public Health**

And Surveillance, [s.l.], v. 5, n. 2, p.1-37, 23 maio 2019. JMIR Publications Inc.. <http://dx.doi.org/10.2196/14216>.

BARROS, Alessandra Chiele et al. Influência genética sobre a doença de Alzheimer de início tardio. **Archives Of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, [s.l.], v. 36, n. 1, p.16-24, 2009. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0101-60832009000100003>.

BERCHTOLD, N.c.; COTMAN, C.w.. Evolution in the Conceptualization of Dementia and Alzheimer's Disease: Greco-Roman Period to the 1960s. **Neurobiology Of Aging**, [s.l.], v. 19, n. 3, p.173-189, maio 1998. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0197-4580\(98\)00052-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0197-4580(98)00052-9).

BRAAK, Heiko et al. Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. **Acta Neuropathologica**, [s.l.], v. 112, n. 4, p.389-404, 12 ago. 2006. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00401-006-0127-z>.

BRADSHAW, Michael J.; VENKATESAN, Arun. Herpes Simplex Virus-1 Encephalitis in Adults: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. **Neurotherapeutics**, [s.l.], v. 13, n. 3, p.493-508, 22 abr. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s13311-016-0433-7>.

BROWN, Jay C. "Herpes Simplex Virus Latency: The DNA Repair-Centered Pathway." **Advances in virology**, 2017, p. 1-6. doi:10.1155/2017/7028194.

BROWN, Jay C; NEWCOMB, William W. Herpesvirus capsid assembly: insights from structural analysis. **Current Opinion In Virology**, Virginia, v. 1, p.142-149, jul. 2011. doi:10.1016/j.coviro.2011.06.003.

BUÉE, Luc et al. Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders¹¹These authors contributed equally to this work. **Brain Research Reviews**, [s.l.], v. 33, n. 1, p.95-130, ago. 2000. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0165-0173\(00\)00019-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0165-0173(00)00019-9).

CALIMAN, Giovana Tormena; DE OLIVEIRA, Rúbia Maria Weffort. Novas perspectivas no tratamento da doença de Alzheimer. *Iniciação científica CESUMAR*, v. 7, n. 2, p. 141-162, 2007.

CARAMELLI, Paulo; BARBOSA, Maira Tonidandel. Como diagnosticar as quatro causas mais freqüentes de demência? *Revista Brasileira de Psiquiatria*, [s.l.], v. 24, n. 1, p.7-10, abr. 2002. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-44462002000500003>.

CASTELLANI, Rudy J.; ROLSTON, Raj K.; SMITH, Mark A.. Alzheimer Disease. **Disease-a-month**, [s.l.], v. 56, n. 9, p.484-546, set. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.disamonth.2010.06.001>.

CHEN, Xu-qiao; MOBLEY, William C.. Exploring the Pathogenesis of Alzheimer Disease in Basal Forebrain Cholinergic Neurons: Converging Insights From Alternative Hypotheses. **Frontiers In Neuroscience**, [s.l.], v. 13, p.1-18, 7 maio 2019. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2019.00446>.

CHRISTENSEN, Daniel D.. Changing the Course of Alzheimer's Disease. **The Primary Care Companion To The Journal Of Clinical Psychiatry**, [s.l.], v. 09, n. 01, p.32-41, 15 fev. 2007. Physicians Postgraduate Press, Inc. <http://dx.doi.org/10.4088/pcc.v09n0106>.

COLE, Sarah L; VASSAR, Robert. The Alzheimer's disease β -secretase enzyme, BACE1. **Molecular Neurodegeneration**, Chicago, v. 2, p.1-25, nov. 2007. doi:10.1186/1750-1326-2-22.

CONRADY, Christopher D.; DREVETS, Douglas A.; CARR, Daniel J.j.. Herpes simplex type I (HSV-1) infection of the nervous system: Is an immune response a good thing? **Journal Of Neuroimmunology**, Oklahoma, v. 220, p.1-9, 2010. doi:10.1016/j.jneuroim.2009.09.013.

CUNNINGHAM, Anthony et al. Current management and recommendations for access to antiviral therapy of herpes labialis. **Journal Of Clinical Virology**, [s.l.], v. 53, n. 1, p.6-11, jan. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2011.08.003>.

DE ABREU, Izabella Dutra; FORLENZA, Orestes Vicente; DE BARROS, Hélio Lauar. Demência de Alzheimer: correlação entre memória e autonomia. *Archives of Clinical Psychiatry*, v. 32, n. 3, p. 131-136, 2005.

DE SÁ CAVALCANTI, José Luiz; ENGELHARDT, Elias. Aspectos da fisiopatologia da doença de Alzheimer esporádica. *Rev Bras Neurol*, v. 48, n. 4, p. 21-29, 2012.

DEVANAND, D. P.. Viral Hypothesis and Antiviral Treatment in Alzheimer's Disease. **Current Neurology And Neuroscience Reports**, New York, v. 18, n. 9, p.1-8, 2018. doi:10.1007/s11910-018-0863-1.

ENGELHARDT, Elias et al. Tratamento da Doença de Alzheimer: recomendações e sugestões do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Arq Neuropsiquiatr*, v. 63, n. 4, p. 1104-1112, 2005.

ENQUIST, Lynn W.; LEIB, David A.. Intrinsic and innate defenses of neurons: Détente with the herpesviruses. **Journal Of Virology**, N, v. 91, n. 1, p.1-16, 16 dez. 2016., doi:10.1128/JVI.01200-16.

EZZAT, Kariem et al. The viral protein corona directs viral pathogenesis and amyloid aggregation. **Nature Communications**, [s.l.], v. 10, n. 1, p.1-16, 27 maio 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-019-10192-2>.

FALCO, Anna de et al. ALZHEIMER'S DISEASE: ETIOLOGICAL HYPOTHESES AND TREATMENT PERSPECTIVES. **Química Nova**, [s.l.], p.63-80, 2015. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/0100-4042.20150152>.

FARRIS, W. et al. Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid - protein, and the -amyloid precursor protein intracellular domain in vivo. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [s.l.], v. 100, n. 7, p.4162-4167, 12 mar. 2003. Proceedings of the National Academy of Sciences. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0230450100>.

FERNANDES, Janaína da Silva Gonçalves; ANDRADE, Márcia Siqueira de. REVIEW ON ALZHEIMER'S DISEASE: DIAGNOSIS, EVOLUTION AND CARES. **Psicologia, Saúde & Doença**, [s.l.], v. 18, n. 1, p.131-140, 14 mar. 2017. Sociedade Portuguesa de Psicologia da Saude. <http://dx.doi.org/10.15309/17psd180111>.

FINNERAN, Dylan J.; NASH, Kevin R.. Neuroinflammation and fractalkine signaling in Alzheimer's disease. **Journal Of Neuroinflammation**, [s.l.], v. 16, n. 1, p.1-8, 11 fev. 2019. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/s12974-019-1412-9>.

FONSECA, Benedito Antônio Lopes da. CLÍNICA E TRATAMENTO DAS INFECÇÕES PELOS VÍRUS Herpes Símplex TIPO 1 E 2. Medicina (ribeirao Preto. Online), [s.l.], v. 32, n. 2, p.147-153, 30 jun. 1998. Universidade de Sao Paulo Sistema Integrado de Bibliotecas - SIBiUSP. <http://dx.doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v32i2p147-153>.

FORLENZA, Orestes V. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. Archives of Clinical Psychiatry, v. 32, n. 3, p. 137-148, 2005.

FROTA, Norberto Anízio Ferreira et al. Critérios para o diagnóstico de doença de Alzheimer. Dementia & Neuropsychologia, v. 5, n. 1, p. 5-10, 2011.

FÜLÖP, Tamàs et al. Role of Microbes in the Development of Alzheimer's Disease: State of the Art – An International Symposium Presented at the 2017 IAGG Congress in San Francisco. **Frontiers In Genetics**, [s.l.], v. 9, p.1-16, 10 set. 2018. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fgene.2018.00362>.

GELLER, Mauro et al. Herpes simples: atualização clínica, epidemiológica e terapêutica. *Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis*, v. 24, n. 4, p. 260-266, 2012.

GEMELLI, Tanise et al. Estresse Oxidativo como Fator Importante na Fisiopatologia da Doença de Alzheimer. *Revista Brasileira Multidisciplinar*, [s.l.], v. 16, n. 1, p.67-78, 10 jan. 2013. *Revista Brasileira Multidisciplinar - Rebram*. <http://dx.doi.org/10.25061/2527-2675/rebram/2013.v16i1.43>.

GOMES, Miguel Alexandre Carvalho. **O PAPEL DOS BIOMARCADORES NA DOENÇA DE ALZHEIMER**. 2015. 105 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade do Algarve, Portugal, 2015.

GUEDES, Joana R. et al. Roles of Microglial and Monocyte Chemokines and Their Receptors in Regulating Alzheimer's Disease-Associated Amyloid- β and Tau Pathologies. **Frontiers In Neurology**, [s.l.], v. 9, p.1-8, 14 ago. 2018. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2018.00549>.

GUTIERREZ, Beatriz Aparecida Ozello et al. Impacto econômico da doença de Alzheimer no Brasil: é possível melhorar a assistência e reduzir custos?. *Ciência & Saúde Coletiva*, [s.l.], v. 19, n. 11, p.4479-4486, nov. 2014. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1413-812320141911.03562013>.

GRA MENÉNDEZ, Silvia; PADRÓN PÉREZ, Noel; LLIBRE RODRÍGUEZ, Juan de Jesús. Péptido beta amiloide, proteína Tau y enfermedad de Alzheimer. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, v. 21, n. 4, p. 253-261, 2002.

GRIMM, Marcus O.w. et al. Neprilysin and A β clearance: impact of the APP intracellular domain in NEP regulation and implications in Alzheimer's disease. **Frontiers In Aging Neuroscience**, Germany, v. 5, p.1-27, 23 dez. 2013. doi:10.3389/fnagi.2013.00098.

HARRIS, Steven A.; HARRIS, Elizabeth A.. Herpes Simplex Virus Type 1 and Other Pathogens are Key Causative Factors in Sporadic Alzheimer's Disease. **Journal Of Alzheimer's Disease**, [s.l.], v. 48, n. 2, p.319-353, 9 set. 2015. IOS Press. <http://dx.doi.org/10.3233/jad-142853>.

HILL, James M.; BHATTACHARJEE, Partha S.; NEUMANN, Donna M.. Apolipoprotein E alleles can contribute to the pathogenesis of numerous clinical conditions including HSV-1 corneal disease. **Experimental Eye Research**, Louisiana, v. 84, p.801-811, 2007.. doi:10.1016/j.exer.2006.08.001.

HOLTZMAN, David M.; MORRIS, John C.; GOATE, Alison M.. Alzheimer's Disease: The Challenge of the Second Century. **Science Translational Medicine**, Washington, v. 3, n. 77, p.1-17, 6 abr. 2011. doi:10.1126/scitranslmed.3002369.

HUGHES, Tiffany F.; GANGULI, Mary. Modifiable midlife risk factors for late-life cognitive impairment and dementia. *Current psychiatry reviews*, v. 5, n. 2, p. 73-92, 2009.

IQBAL, Khalid et al. Mechanisms of tau-induced neurodegeneration. **Acta Neuropathol**, Staten Island, v. 118, n. 1, p.53-59, jul. 2009. doi:10.1007/s00401-009-0486-3.

INOUYE, Keika; OLIVEIRA, Georgino de H. Avaliação crítica do tratamento farmacológico atual para doença de Alzheimer. *Infarma*, v. 15, n. 11-12, 2004.

ITZHAKI, Ruth F.. Herpes simplex virus type 1 and Alzheimer's disease: increasing evidence for a major role of the virus. **Frontiers In Aging Neuroscience**, [s.l.], v. 6, p.1-9, 11 ago. 2014. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2014.00202>.

ITZHAKI, Ruth F.. Corroboration of a Major Role for Herpes Simplex Virus Type 1 in Alzheimer's Disease. **Frontiers In Aging Neuroscience**, [s.l.], v. 10, p.1-11, 19 out. 2018. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2018.00324>.

JOSEPH, Joveeta et al. Evaluation of multiplex real-time polymerase chain reaction for the detection of herpes simplex virus-1 and 2 and varicella-zoster virus in corneal cells from normal subjects and patients with keratitis in India. **Indian Journal Of Ophthalmology**, [s.l.], v. 67, n. 7, p.1040-1046, 2019. Medknow. http://dx.doi.org/10.4103/ijo.ijo_1700_18.

KINNEY, Jefferson W. et al. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions**, [s.l.], v. 4, p.575-590, 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.trci.2018.06.014>.

KUKHANOVA, M. K.; KOROVIINA, A. N.; KOCHETKOV, S. N.. Human Herpes Simplex Virus: Life Cycle and Development of Inhibitors. **Biochemistry (moscow)**, [s.l.], v. 79, n. 13, p.1635-1652, 2014. <http://dx.doi.org/10.1134/S0006297914130124>

LEGGIERI, Melissa et al. Music Intervention Approaches for Alzheimer's Disease: A Review of the Literature. **Frontiers In Neuroscience**, [s.l.], v. 13, p.1-8, 12 mar. 2019. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2019.00132>.

LEIBING, Annette. Olhando para trás: os dois nascimentos da doença de Alzheimer e a senilidade no Brasil. *Estudos interdisciplinares sobre o envelhecimento*, [s.l.], v. 1, 1999.

LIMA, Daniele. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*, [s.l.], v. 7, n. 1, 2008.

MANDELKOW, Eva-maria; MANDELKOW, Eckhard. Biochemistry and Cell Biology of Tau Protein in Neurofibrillary Degeneration. **Cold Spring Harbor Perspectives In Medicine**, [s.l.], v. 2, n. 7, p.1-25, 2012.. doi:10.1101/cshperspect.a006247.

MANGOLD, Colleen A.; SZPARA, Moriah L.. Persistent Infection with Herpes Simplex Virus 1 and Alzheimer's Disease—A Call to Study How Variability in Both Virus and Host may Impact Disease. **Viruses**, [s.l.], v. 11, n. 10, p.966-988, 20 out. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/v11100966>.

MAURICIO, Rui et al. Tackling gaps in developing life-changing treatments for dementia. **Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions**, [s.l.], v. 5, p.241-253, 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.trci.2019.05.001>.

MARTIN, Carolina et al. Herpes simplex virus tipo 1 como factor de riesgo asociado con la enfermedad de Alzheimer. *Revista Médica de Chile*, [s.l.], v. 139, n. 6, p.779-786, jun. 2011. SciELO Comision Nacional de Investigacion Cientifica Y Tecnologica (CONICYT). <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872011000600013>.

MEAGHER, David; TRZEPACZ, Paula T. Phenomenological distinctions needed in DSM-V: delirium, subsyndromal delirium, and dementias. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, [s.l.], v. 19, n. 4, p. 468-470, 2007.

MENENDEZ, Chandra M.; CARR, Daniel J.j.. Defining nervous system susceptibility during acute and latent herpes simplex virus-1 infection. **Journal Of Neuroimmunology**, [s.l.], v. 308, p.43-49, jul. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.02.020>.

MERAZ-RÍOS, Marco A. et al. Inflammatory process in Alzheimer's Disease. **Frontiers In Integrative Neuroscience**, [s.l.], v. 7, p.1-15, 2013. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnint.2013.00059>.

MINETT, Thaís Soares Cianciarullo; PHF, Bertolucci. Terapia colinérgica na doença de Alzheimer. **Rev Neurociências**, [s.l.], v. 8, p. 11-14, 2000.

MIRANDA-SAKSENA, Monica et al. Infection and Transport of Herpes Simplex Virus Type 1 in Neurons: Role of the Cytoskeleton. **Viruses**, [s.l.], v. 10, n. 2, p.92-112, 23 fev. 2018. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/v10020092>.

MORETH, Jens; MAVOUNGOU, Chrystelle; SCHINDOWSKI, Katharina. Passive anti-amyloid immunotherapy in Alzheimer's disease: What are the most promising targets? **Immunity & Ageing**, [s.l.], v. 10, n. 18, p.1-9, 2013.

NELSON, Peter T.; BRAAK, Heiko; MARKESBERY, William R.. Neuropathology and Cognitive Impairment in Alzheimer Disease: A Complex but Coherent Relationship. **Journal Of Neuropathology & Experimental Neurology**, [s.l.], v. 68, n. 1, p.1-14, jan. 2009. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1097/nen.0b013e3181919a48>.

NICOLL, Michael P.; PROENÇA, João T.; EFSTATHIOU, Stacey. The molecular basis of herpes simplex virus latency. **Fems Microbiology Reviews**, [s.l.], v. 36, n. 3, p.684-705, 2012. doi:10.1111/j.1574-6976.2011.00320.x.

NIKOLAEV, Anatoly et al. APP binds DR6 to trigger axon pruning and neuron death via distinct caspases. **Nature**, [s.l.], v. 457, n. 7232, p.981-989, fev. 2009. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nature07767>.

NITZSCHE¹, Bárbara Oliveira; DE MORAES¹, Helena Providelli; JÚNIOR, Almir Ribeiro Tavares. Doença de Alzheimer: novas diretrizes para o diagnóstico. *Rev Med Minas Gerais*, [s.l.], v. 25, n. 2, p. 237-243, 2015.

O'BRIEN, Richard J.; WONG, Philip C.. Amyloid Precursor Protein Processing and Alzheimer's Disease. **Annual Review Of Neuroscience**, [s.l.], v. 34, n. 1, p.185-204, 21 jul. 2011. Annual Reviews. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-neuro-061010-113613>.

ORVEDAHL, Anthony; LEVINE, Beth. Autophagy and viral neurovirulence. **Cellular Microbiology**, [s.l.], v. 10, n. 9, p.1747-1756, set. 2008. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1462-5822.2008.01175.x>.

PERL, Daniel P. Neuropathology of Alzheimer's Disease. **Mt Sinai J Med**, [s.l.], v. 77, n. 1, p.32-42, 2012.. doi: 10.1002 / msj.20157

PRADO, Marco A. et al. Envelhecimento e memória: foco na doença de Alzheimer. **Revista USP**, [s.l.], n. 75, p. 42-49, 2007.

QUERFURTH, Henry W. et al. Mechanisms of Disease Alzheimer's Disease. **The New England Journal O F Medicine**, [s.l.] v. 362, p.322-344, 2010.

REITZ, Christiane; MAYEUX, Richard. Alzheimer disease: Epidemiology, Diagnostic Criteria, Risk Factors and Biomarkers. **Biochem Pharmacol**, [s.l.], v.88, n. 4, p.640-651, 15 abr. 2014.. doi:10.1016/j.bcp.2013.12.024.

REITZ, Christiane; BRAYNE, Carol; MAYEUX, Richard. Epidemiology of Alzheimer disease. **Nat Rev Neurol**, [s.l.], v. 7, n. 3, p.137-152, 2011.. doi:10.1038 / nrneurol.2011.2

ROCHA, Natália Pessoa et al. Processo Inflamatório e Neuroimunomodulação na Doença de Alzheimer. **Revista Neurociencias**, [s.l.], v. 19, n. 2, p. 300-313, 2011.

ROSSOR, Martin N et al. The diagnosis of young-onset dementia. *The Lancet Neurology*, [s.l.], v. 9, n. 8, p.793-806, ago. 2010. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(10\)70159-9](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(10)70159-9).

SOCHOCKA, Marta; ZWOLIŃSKA, Katarzyna; LESZEK, Jerzy. The Infectious Etiology of Alzheimer's Disease. **Current Neuropharmacology**, [s.l.], v. 15, n. 7, p.996-1009, 28 ago. 2017. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/1570159x15666170313122937>.

SAITO, Takashi; SAIDO, Takaomi C.. Neuroinflammation in mouse models of Alzheimer's disease. **Clinical And Experimental Neuroimmunology**, [s.l.], v. 9, n. 4, p.211-218, 23 set. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/cen3.12475>.

SERENIKI, Adriana; VITAL, Maria Aparecida Barbatto Frazão. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, [s.l.], v. 30, n. 1, p.1-17, 2008. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0101-81082008000200002>.

SIDORYK-WEGRZYNOWICZ, Marta et al. Role of Astrocytes in Brain Function and Disease. **Toxicologic Pathology**, [s.l.], v. 39, n. 1, p.115-123, 12 nov. 2010. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0192623310385254>.

SOARES, Nayron Medeiros et al. Impacto econômico e prevalência da doença de Alzheimer em uma capital Brasileira. **Ciência & Saúde**. Porto Alegre: PUCRS, 2008-. Vol. 10, n. 3 (jul./set. 2017), p. 133-138, 2017.

STRANDBERG, Timo E. et al. Impact of Viral and Bacterial Burden on Cognitive Impairment in Elderly Persons With Cardiovascular Diseases. **Stroke**, [s.l.], v. 34, n. 9, p.2126-2131, 2003. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000086754.32238.DA>

TAGLIARI, N. A. B.; KELMANN, R. G.; DIEFENTHALER, H.. ASPECTOS TERAPÊUTICOS DAS INFECÇÕES CAUSADAS PELO VÍRUS HERPES SIMPLES TIPO 1. **Perspectiva, Erechim**, [s.l.], v. 38, n. 133, p.191-201, 25 maio 2012.

TANZI, R.e.; MOIR, R.d.; WAGNER, S.I.. Clearance of Alzheimer's A β Peptide. *Neuron*, [s.l.], v. 43, n. 5, p.605-608, set. 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2004.08.024>.

THINAKARAN, Gopal; KOO, Edward H.. Amyloid Precursor Protein Trafficking, Processing, and Function. **Journal Of Biological Chemistry**, [s.l.], v. 283, n. 44, p.29615-29619, 23 jul. 2008. American Society for Biochemistry & Molecular Biology (ASBMB). <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.r800019200>.

VENTURA, Ana L. M. et al. Sistema colinérgico: revisitando receptores, regulação e a relação com a doença de Alzheimer, esquizofrenia, epilepsia e tabagismo. *Archives Of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, [s.l.], v. 37, n. 2, p.66-72, 2010. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0101-60832010000200007>.

WOZNIAK, Matthew A. et al. Antivirals Reduce the Formation of Key Alzheimer's Disease Molecules in Cell Cultures Acutely Infected with Herpes Simplex Virus Type 1. **Plos One**, [s.l.], v. 6, n. 10, p.1-15, 7 out. 2011. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0025152>.

WU, Xi-lin et al. Tau-mediated Neurodegeneration and Potential Implications in Diagnosis and Treatment of Alzheimer's Disease. **Chinese Medical Journal**, [s.l.], v. 130, n. 24, p.2978-2990, dez. 2017. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.4103/0366-6999.220313>.

WUEST, Todd R.; CARR, Daniel J. J.. The role of chemokines during herpes simplex virus-1 infection. **Frontiers In Bioscience A Journal And Virtual Library**, [s.l.], v. 13, p.4862-4872, maio 2008.

YIANNOPOULOU, Konstantina G.; PAPAGEORGIU, Sokratis G.. Current and future treatments for Alzheimer's disease. Therapeutic Advances In Neurological Disorders, [s.l.], v. 6, n. 1, p.19-33, 15 out. 2012. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1756285612461679>.

ZHENG, Chunfu. Evasion of Cytosolic DNA-Stimulated Innate Immune Responses by Herpes Simplex Virus 1. **Journal Of Virology**, [s.l.], v. 92, n. 6, p.1-6, 3 jan. 2018. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/jvi.00099-17>.

ZIDAN, Melissa et al. Alterações motoras e funcionais em diferentes estágios da doença de Alzheimer. **Revista de Psiquiatria Clínica**, [s.l.], v. 39, n. 5, p. 161-165, 2012.

ZUCHELLA, Chiara et al. The Multidisciplinary Approach to Alzheimer's Disease and Dementia. A Narrative Review of Non-Pharmacological Treatment. **Frontiers In Neurology**, [s.l.], v. 9, p.1-22, 13 dez. 2018. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2018.01058>.