

# **FUNDAMENTOS FISIOPATOLÓGICOS NA DOENÇA DE ALZHEIMER**

## **SEGUNDOS ESTUDOS NEURO-HISTOLÓGICOS: Uma revisão de literatura narrativa**

Cecília Reis e Silva<sup>1</sup>

Letícia Faustino Chaves<sup>2</sup>

Kaline Dantas Magalhães<sup>3</sup>

### **RESUMO**

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença crônica neurodegenerativa e progressiva, a qual apresenta sinais clínicos de atrofia progressiva em várias áreas cerebrais. Esta pesquisa tem como objetivo principal fazer uma investigação, a partir de estudos científicos de diversos meios de origem da DA, com base na literatura pré-estabelecida e na análise de artigos relevantes, referentes à histopatologia na doença de Alzheimer. Esta pesquisa consiste em uma análise de literatura especializada de caráter exploratório, resultando em uma revisão bibliográfica relacionada ao processo da neuro-histologia da Doença de Alzheimer. A revisão literária realizada baseou-se em 20 artigos científicos extraídos de bases de dados como Scielo, PubMed e Medline. Destes, 6 se demonstraram relevantes ao foco principal abordado no texto, de modo que 4 evidenciaram alterações de células imunológicas como principal determinante de óbitos por DA e 2 indicaram eventos neuronais como critério para o diagnóstico desta patologia. Os resultados desta pesquisa indicam que no Brasil, cerca de 1,2 milhões de pessoas vivem com alguma forma de transtorno e 100 mil novos casos são diagnosticados por ano. Pode-se concluir que não há consenso entre os pesquisadores da DA. Portanto faz-se imprescindível o estabelecimento de novos estudos que facilitem a compreensão interprofissional da neuro-histologia na Doença de Alzheimer e seus mecanismos fisiopatológicos.

**Palavras-Chave:** Doença de Alzheimer. Histopatologia. Neurohistologia. Transtorno. Fisiopatologia. Fisioterapia.

---

<sup>1</sup> Cecília Reis e Silva - Graduanda em Fisioterapia UNI-RN

<sup>2</sup> Letícia Faustino Chaves - Graduanda em Fisioterapia UNI-RN

<sup>3</sup> Kaline Dantas Magalhães - Professor (a) Orientador( a) do Curso de Fisioterapia UNI-RN

**PHYSIOPATHOLOGICAL FUNDAMENTALS IN ALZHEIMER'S  
DISEASE ACCORDING TO NEURO-HISTOLOGICAL STUDIES: A narrative  
literature**

**ABSTRACT**

Alzheimer's disease (AD) is a chronic neurodegenerative and progressive disease, which presents clinical signs of progressive atrophy in several brain areas. This document's main objective is to carry out a general investigation, based on a scientific study of different sources of AD origin, based on pre-established literature and the analysis of relevant articles, referring to aspects associated with histopathology in AD disease. Alzheimer's. This research consists of an analysis of specialized literature of an exploratory nature, resulting in a bibliographical review regarding the neurohistology process of Alzheimer's Disease. The literary review carried out consisted of the analysis of around 20 scientific articles, 6 of which proved to be relevant to the main focus addressed in the text. Within a detailed analysis of 6 academic articles, 4 showed changes in immune cells as the main determinant of deaths from DA and 2 indicated neuronal events as a criterion for establishing clinical signs and symptoms. The results of this research indicate that in Brazil, around 1.2 million people live with some form of disorder and 100,000 new cases are diagnosed per year. It can be concluded that there is no consensus among AD researchers. Therefore, it is essential to establish new studies that facilitate interprofessional understanding of neurohistology in Alzheimer's disease and its pathophysiological mechanisms.

**Keywords:** Alzheimer's disease. Histopathology. Neurohistology. Disorder. Physiopathological. Physiotherapy

## 1 INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença crônica neurodegenerativa e progressiva, a qual apresenta sinais clínicos de atrofia progressiva em várias áreas cerebrais, responsáveis pela perda de memória e de outras funções cognitivas, além do aumento da dependência funcional para realizar atividades diárias. Conforme descrito por Arantes (2011) a DA desenvolve-se mais comumente em indivíduos acima de 65/70 anos de idade. Inicialmente, a atrofia ocorre no lobo temporal, especialmente nas regiões responsáveis pela memória, hipocampo e córtex entorrinal, e posteriormente, em regiões como o córtex parietal e córtex frontal.

Além disso, a evolução da doença de Alzheimer pode ser classificada em três estágios, quais sejam: estágio 1: problemas moderados de memória como esquecimento; estágio 2: os indivíduos apresentam déficit de independência funcional e a interpretação dos estímulos é prejudicada; estágio 3: perda quase completa da capacidade cognitiva, com completa dependência de um cuidador. Neste contexto, podem surgir outras patologias neuropsiquiátricas associadas ao fenômeno citado, a saber, distúrbios comportamentais, incluindo agressividade, depressão e alucinações. (COSTA, Isabela Parisi. 2013).

Ademais, os mecanismos envolvidos na neurodegeneração na D. A estão relacionados com a neuropatologia, na qual lesões cerebrais específicas levam à apoptose de células neuronais (neurônios e sinapses), relacionada à formação de placas amilóides e emaranhados neurofibrilares. Essas placas e emaranhados acometem, principalmente, as camadas piramidais do córtex cerebral e são responsáveis por degeneração sináptica intensas, tanto em nível hipocampal quanto neocortical. (ARANTES, Fernanda Talgi. 2011).

Portanto, a partir do conhecimento sobre as possíveis consequências geradas no indivíduo com Doença de Alzheimer faz-se perceptível a importância de se investigar o processo neuro-histológico da doença neurodegenerativa, uma vez que desperta-se, também, o interesse em realizar um estudo científico conciso e mais aprofundado, voltado às causas da progressão de acometimentos das diversas áreas cerebrais imprescindíveis para um bom funcionamento cognitivo e independência funcional, bem como para a preservação da dignidade desses indivíduos.

Ademais, a DA é a causa mais comum de transtorno neurocognitivo maior em todo o mundo, representando de 60% a 80% dos casos. O fenômeno é caracterizado pela deterioração progressiva das funções cognitivas, especialmente a memória. Ainda sob esta perspectiva, nota-se que mudanças comportamentais também são frequentes na DA. Em decorrência disso, impõe elevada sobrecarga aos cuidadores do paciente e ao sistema de saúde de acordo com os estudos de PASCHALIDIS *et al* (2023).

O objetivo geral deste trabalho é conduzir uma investigação abrangente e detalhada sobre a doença de Alzheimer, baseada em uma revisão rigorosa da literatura científica disponível. Foram analisados artigos relevantes, com o intuito de identificar e discutir os principais aspectos fisiopatológicos, epidemiológicos, e histológicos associados à doença, proporcionando uma compreensão aprofundada das suas implicações, desenvolvimento e desafios no contexto atual.

## **2 METODOLOGIA**

Realizou-se uma revisão narrativa de literatura, com diferentes tipos de documentos (artigos, teses, dissertações, textos on-line). Esse tipo de método permite uma ampla descrição sobre o assunto, mas não esgota todas as fontes de informação, visto que sua realização não é feita por busca e análise sistemática dos dados. Sua importância está na rápida atualização dos estudos sobre a temática. Botelho *et al.* (2011 p. 125) afirmam que “a revisão narrativa é utilizada para descrever o estado da arte de um assunto específico, sob o ponto de vista teórico ou contextual”.

Para a elaboração da pesquisa, foram analisados artigos científicos referentes aos anos 2008 a 2022 de diversas bases de dados, como, Scielo, PubMed, Medline, entre outros. Como critério de inclusão, foi estabelecida a presença de Doença de Alzheimer e suas características neuro-histológicas nos textos. Documentos que não traziam conteúdos de aspectos histopatológicos foram desconsiderados nesta pesquisa. A revisão analisou cerca de 20 artigos científicos dos quais apenas 6 se demonstraram relevantes ao foco principal abordado no texto.

## **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Este estudo foi realizado a partir de análises detalhadas entre 6 artigos acadêmicos, dos quais 4 evidenciaram alterações de células imunológicas como principal determinante de óbitos por DA e 2 indicaram eventos neuronais como critério para o estabelecimento dos sinais e sintomas clínicos. Ademais, buscou-se classificar o fenômeno neuro-cognitivo de acordo com a idade e a raça, como método de avaliação da predominância da patologia.

### **3.1 Características da Doença de Alzheimer**

Segundo Sereniki (2008), a doença de Alzheimer é a patologia neurodegenerativa mais frequente associada à idade, cujas manifestações cognitivas e neuropsiquiátricas resultam em uma deficiência progressiva e uma eventual incapacidade. Em geral, o primeiro aspecto clínico é a deficiência da memória recente, enquanto as lembranças remotas são preservadas até um certo estágio da doença. Além das dificuldades de atenção e fluência verbal, outras funções cognitivas deterioram conforme a evolução da patologia, entre elas a capacidade de fazer cálculos, as habilidades viso-espaciais e a capacidade de manipular objetos comuns. O grau de vigília e o déficit de lucidez indicam maior gravidade da DA.

### **3.2 Epidemiologia da DA**

Conforme Rocha et al (2011), no Brasil, cerca de 1,2 milhão de pessoas vivem com alguma forma de transtorno e 100 mil novos casos são diagnosticados por ano. Um estudo realizado na cidade de Catanduva, São Paulo, encontrou uma prevalência de demência de 7,1% em indivíduos acima de 65 anos de idade, sendo DA o diagnóstico mais frequente. Esse fenômeno pode ser devido ao acesso limitado desses indivíduos aos serviços básicos de saúde e à baixa escolaridade dessa população. (Herrera Junior, Emilio; Caramelli, Paulo; Nitrini, Ricardo. Rev. psiquiatr. clín. (São Paulo) ; 25(2): 70-3, 1998.)

Além disso, foi realizada uma revisão literária incluindo oito estudos conduzidos em seis países da América Latina, de modo a constatar que 7,1% dos idosos

latino-americanos apresentam algum tipo de alteração cognitiva. Entretanto, nesta população, há maior prevalência em indivíduos relativamente jovens (65-69 anos). (Nitrini R, Caramelli P, Herrera E, Bahia VS, Caixeta LF, Radanovic M, Anghinah R, Charchat-Fichman H, Porto CS, Carthery MT, Hartmann APJ, Huang N, Smid J, Lima EP, Takada LT, Takahashi DY. Incidence of Dementia in a Community-Dwelling Brazilian Population. *AlzheimerDis Assoc Disord* 2004;18(4):241-246). Já em relação à população mundial, a incidência da degeneração progressiva é de 50 milhões de pessoas. Segundo dados estatísticos obtidos através da revista *Alzheimer 's Disease International*, os números poderão chegar a 74,7 milhões em 2030 e a quase dobrar em 2050, devido ao envelhecimento da população. (ROCHA, Natália Pessoa; et. al, 2011).

A doença de Alzheimer é uma das principais causas de morte entre os idosos, e, à medida que a população envelhece, a prevalência de doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer, também tende a crescer. Indicadores de saúde mostram que o número de mortes relacionadas à doença tem aumentado, evidenciando a necessidade de um maior cuidado e atenção em relação à saúde mental e aos cuidados com os idosos. A DA por ser uma condição neurodegenerativa progressiva que, ao longo do tempo, leva à deterioração das funções cognitivas, comportamentais e físicas de um indivíduo é considerado uma doença fatal visto que em seus estágios avançados, ele pode resultar em várias complicações que levam ao óbito.

### *3.2.1 Declínio Cognitivo e Funcional Progressivo*

A doença de Alzheimer é caracterizada por um declínio progressivo na capacidade cognitiva, que afeta a memória, a linguagem, a capacidade de resolver problemas e a habilidade de realizar tarefas diárias. Nos estágios iniciais, os pacientes geralmente apresentam problemas leves de memória e dificuldade em encontrar palavras (Jack et al., 2018). À medida que a doença progride, essas dificuldades aumentam, levando a um comprometimento significativo da capacidade funcional e da independência.

### *3.2.2. Comprometimento das Atividades da Vida Diária (AVD)*

Nos estágios intermediários da doença, os pacientes perdem a capacidade de realizar atividades da vida diária (AVDs) de forma independente. Este comprometimento inclui

dificuldades em alimentar-se, vestir-se, realizar higiene pessoal e gerenciar a própria medicação (Weller & Budson, 2018). A incapacidade de realizar essas atividades básicas aumenta o risco de complicações médicas, como desnutrição, desidratação e infecções.

### *3.2.3 Complicações Médicas Secundárias*

À medida que a doença avança para os estágios finais, os pacientes com Alzheimer tornam-se cada vez mais suscetíveis a complicações médicas secundárias. Estas complicações frequentemente resultam em hospitalizações e, eventualmente, podem levar ao óbito. As complicações mais comuns incluem:

*Pneumonia Aspirativa:* A disfagia (dificuldade para engolir) é comum em estágios avançados de Alzheimer, aumentando o risco de aspiração de alimentos ou líquidos para os pulmões, levando à pneumonia aspirativa (Langmore et al., 1998). A pneumonia aspirativa é uma das principais causas de morte em pacientes com Alzheimer avançado.

*Infecções:* Pacientes em estágio avançado da doença são mais propensos a desenvolver infecções, como infecções do trato urinário e da pele (úlceras de pressão), devido à imobilidade prolongada e ao uso de dispositivos médicos, como sondas urinárias (Foley et al., 2020).

*Desnutrição e Desidratação:* A perda de peso significativa é comum em estágios avançados de Alzheimer devido à incapacidade de se alimentar adequadamente. A desnutrição e a desidratação podem levar a uma série de complicações, incluindo fraqueza generalizada, redução da resposta imunológica, e aumento da suscetibilidade a infecções (Volicer, 2005).

### *3.2.4 Declínio Motor e Perda de Mobilidade*

Nos estágios avançados, a doença de Alzheimer pode levar a um declínio motor significativo. A rigidez muscular, a perda de coordenação e a dificuldade em caminhar ou se mover de forma independente aumentam o risco de quedas e fraturas. Além disso, a imobilidade prolongada pode resultar em trombose venosa profunda e embolia pulmonar, ambas potencialmente fatais (Gnjidic et al., 2015).

### *3.2.5 Fatores Cardíacos e Sistêmicos*

Pacientes com Alzheimer em estágio avançado também são vulneráveis a complicações cardíacas e metabólicas. A deterioração geral da saúde pode contribuir para a insuficiência cardíaca congestiva, arritmias e outros problemas cardíacos, que podem ser agravados pelo aumento do estresse físico e mental (Peters et al., 2019).

### 3.2.6. Cuidados Paliativos e Decisões de Final de Vida

Nos estágios finais da doença de Alzheimer, o foco geralmente muda para cuidados paliativos, que visam aliviar o sofrimento e melhorar a qualidade de vida do paciente. Decisões de final de vida, como a retirada de intervenções médicas agressivas ou o uso de cuidados de conforto, podem influenciar o tempo e as circunstâncias da morte (Mitchell et al., 2009).

Casos de óbitos por doença de Alzheimer no Brasil, período 2010 a 2022:

Quadro 1 - Óbitos por faixa etária

Faixa etária	Nº de pessoas
20 a 29 anos	5
30 a 39 anos	7
40 a 49 anos	154
50 a 59 anos	984
60 a 69 anos	9.151
70 a 74 anos	15.774
<b>Total</b>	<b>26.075</b>

Fonte: Datasus

Quadro 2 - Óbitos por raça/etnia

Raça/etnia	Nº de pessoas
Branco	17.210
Preta	1.532
Amarela	144
Parda	6.396
Indígena	16
Não declarado	777
<b>Total</b>	<b>26.075</b>

Fonte: Datasus

Os dados estatísticos contidos nos quadros 1 e 2 acima sugerem predominância da DA em pessoas com idade igual ou superior a 70 anos de idade (60,5%), com maior prevalência na raça branca (66%). Entretanto, quando observado a diferença de incidência entre os sexos feminino e masculino, esta não ocorre de maneira significativa.

### 3.3 Fisiopatologia na DA

A doença de Alzheimer caracteriza-se, histopatologicamente, pela maciça perda sináptica e pela morte neuronal observada nas regiões cerebrais responsáveis pelas funções cognitivas, incluindo o córtex cerebral, o hipocampo, o córtex entorrinal e o estriado ventral. As características histopatológicas presentes no parênquima cerebral de pacientes portadores da doença de Alzheimer incluem depósitos fibrilares amiloidais localizados nas paredes dos vasos sanguíneos, associados a uma variedade de diferentes tipos de placas senis, acúmulo de filamentos anormais da proteína tau e consequente formação de novos neurofibrilares, perda neuronal e sináptica, ativação da glia e inflamação. (ROCHA, Natália Pessoa; et. al, 2011).

A causa propriamente dita deste processo de neurodegeneração é muito complexa, de modo a provocar uma determinada instabilidade nas informações adquiridas pelos pesquisadores. Além disso, requer uma extensa investigação detalhada e aprofundada por parte dos profissionais de saúde. Diante disso e com base na literatura atual, pode-se afirmar que há algumas hipóteses histológicas levantadas na tentativa de explicar a origem do evento neuropsiquiátrico.

### *3.3.1 Deposição de placas amiloides*

De maneira geral, ocorre acúmulo extracelular de placas senis compostas por beta-amilóide, um fragmento proteico derivado do processamento anormal da proteína precursora amiloide (APP). Essas placas são tóxicas para os neurônios e contribuem para a inflamação e a morte celular. A hipótese de que a fisiopatologia observada na DA seja o depósito das placas beta-amilóides ( $\beta$ AP) é embasada em vários estudos genéticos. (ROCHA, Natália Pessoa; et. al, 2011).

Nesse contexto, foram descritos três genes de herança autossômica dominante em formas de DA de início precoce – 1 proteína precursora amilóide (APP), 2 presenilina (PSEN)-1 e PSEN-2 - e 3 um gene de susceptibilidade em formas de DA de início tardio – apolipoproteína E (ApoE)<sup>14</sup>. Uma característica comum das mutações associadas às formas familiares de início precoce da DA é que todas levam ao aumento da geração de  $\beta$ AP.(ROCHA, Natália Pessoa; et. al, 2011).

Um outro estudo publicado em uma revista internacional, *Experimental and Molecular Medicine* (EMM), (GALVÃO JÚNIOR, F. Desregulação da clivagem da proteína precursora amilóide em doenças relacionadas ao envelhecimento : câncer e Doença de

Alzheimer. 2022.), no ano de 2022, deduziu que a clivagem da APP pela  $\gamma$ -secretase, o que gera  $\beta$ AP, tem um papel central na regulação da ApoE e no metabolismo do colesterol no sistema nervoso central (SNC) via receptor para lipoproteína LRP1, estabelecendo uma ligação biológica entre APP e ApoE, os dois principais determinantes genéticos da DA. (SERENIKI, Adriana; VITAL M.A.B.F., 2008).

A hipótese da cascata amiloidal tem recebido ênfase a partir de estudos genéticos com casos da forma familiar da doença de Alzheimer, nos quais mutações tanto na APP quanto nas presenilinas (PS) têm mostrado aumento na produção da substância A $\beta$ . No entanto, enquanto o estudo dos casos da doença de Alzheimer familiar tem mostrado ser significativo para a compreensão dessa forma da patologia, as razões para a vulnerabilidade neuronal dos casos esporádicos da doença de Alzheimer permanecem desconhecidas. (SERENIKI, Adriana; VITAL M.A.B.F., 2008).

### *3.3.2 Emaranhados neurofibrilares*

Além do depósito amilóide, a proteína tau associada aos microtúbulos também possui papel importante na patogênese da DA, assim como em vários transtornos relacionados, denominados taupatias. Dentro dos neurônios, ocorre a hiperfosforilação da proteína, que normalmente é responsável por estabilizar os microtúbulos. Entretanto, quando hiperfosforilada, a tal se desagrega dos microtúbulos e forma emaranhados neurofibrilares, que interferem no transporte intracelular e levam à disfunção neuronal. (COSTA, Isabela Parisi. 2013).

O envolvimento da tau em processos neurodegenerativos e taupatias relacionadas é bem estabelecido. No entanto, a influência da fosforilação em tais transtornos é indefinida. Neste âmbito, assume-se a fosforilação da proteína tau como um pré-requisito para a sua agregação, porém, uma possibilidade alternativa é que a tal se agrega antes de se tornar fosforilada, o que leva a um estado conformacional alterado capaz de proteger o depósito tau da ação de fosfatases. (ROCHA, Natália Pessoa; et. al, 2011).

### *3.3.3 Inflamação Neuroglial*

Em relação à neuro inflamação, algumas células especializadas no cérebro parecem estar envolvidas nas respostas inflamatórias, de forma que as mais importantes são os

astrócitos e as células da micróglia. Essas células são responsáveis por gerar uma resposta imunológica cerebral crônica à deposição de beta-amilóide e emaranhados para tentar remover os depósitos. Contudo, sua ativação prolongada pode causar danos adicionais ao tecido neural. (SERENIKI, A.; VITAL, M.A.B.F. 2008).

Ademais, o número de astrócitos reativos encontrados a partir de estudos histopatológicos se mostrou elevado e a expressão da PLA2 (fosfolipase A2) nessas células também esteve aumentada. Em relação às células da micróglia ativadas, o nível destas também foi abundante de modo a produzir uma variedade de compostos neurotóxicos. As células da glia do sistema nervoso central expressaram várias subunidades neuronais dos receptores colinérgicos, incluindo  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$ ,  $\alpha 5$ ,  $\alpha 6$ ,  $\alpha 7$ ,  $\beta 2$  e  $\beta 4$ . A  $\alpha 7$  é o subtipo mais abundante encontrado nos astrócitos, quando comparados a idosos saudáveis. (SERENIKI, A.; VITAL, M.A.B.F. 2008).

Outra hipótese aceita é o papel de citocinas e quimioquinas no processo inflamatório de estruturas cerebrais. As primeiras são proteínas que medem reações inflamatórias e imunes, de forma a interferir na comunicação entre as células do sistema imunológico. Além de mediar respostas inflamatórias e imunes, as citocinas têm sido associadas a várias funções cerebrais. Na DA, é provável que as citocinas inicialmente auxiliem na ativação de linfócitos para estimular células, com a finalidade de combater  $\beta$ AP e restaurar a homeostase perturbada pelo acúmulo desse peptídeo. (ROCHA, Natália Pessoa; et. al, 2011).

Já as quimioquinas constituem uma grande família de mais de 50 citocinas de baixo peso molecular e estruturalmente homólogas. Elas induzem quimiotaxia, extravasam do tecido, estimulam o desenvolvimento e promovem a migração dos leucócitos do sangue para os tecidos durante a inflamação. Portanto, evidências sugerem a existência de efeitos comportamentais mediados por citocinas, indicando o papel destas na fisiopatologia de uma série de transtornos neuropsiquiátricos, incluindo depressão maior, transtorno bipolar, transtorno obsessivo compulsivo, esquizofrenia e demência. (ROCHA, Natália Pessoa; et. al, 2011).

### *3.3.4 Estresse Oxidativo*

Uma outra hipótese criada com base na análise de estudos histológicos é a ação débil, provocada pelo acúmulo de substâncias reativas de oxigênio (ROS) em células

neurônios. Por intermédio desta investigação foi possível destacar que a produção de radicais livres, associado à redução da capacidade antioxidante leva ao estresse oxidativo, causando danos às membranas celulares, proteínas e DNA, contribuindo para a degeneração neuronal. (ROCHA, Natália Pessoa; et. al, 2011).

Neste contexto, pode-se evidenciar o prejuízo induzido pelos radicais livres no DNA e as modificações enzimáticas resultantes como a principal causa para explicar o processo de apoptose presente no DA. Deste modo, além do fato de o cérebro na DA ser vulnerável ao aumento do estresse oxidativo, há também uma redução na reparação desses danos neuro histológicos provocados pelo acúmulo de ROS. Como consequência, ocorre acúmulo de DNA alterado. (ROCHA, Natália Pessoa; et. al, 2011).

### *3.3.5 Danos sinápticos e perda neuronal*

Os neurônios se comunicam uns com os outros em pontos de contato chamados sinapses. Por meio desta ligação, o disparo de um potencial de ação em um neurônio - pré-sináptico - gera a transmissão de um sinal para outro neurônio - pós-sináptico, tornando provável que o neurônio receptor dispare seu próprio potencial de ação. Já a hipotrofia neural é marcada pela retração do corpo celular com a redução da sua capacidade funcional, provavelmente em decorrência de modificações na sua citoestrutura, bem como na sua capacidade de transmissão de sinais. (VENKATESWARAN Aparna. Biologia humana. A Sinapse, 2016).

Como citado anteriormente, a progressão da doença resulta em perda de sinapses e morte de neurônios, particularmente nas áreas do cérebro envolvidas na memória e cognição, como o hipocampo e o córtex cerebral. Em detrimento deste fato, ocorre o subsequente comprometimento da memória, da coordenação motora e do raciocínio, além de perda da capacidade cognitiva. Portanto, indivíduos que convivem com a DA sofrem perdas neurais resultantes do processo de envelhecimento que podem danificar estruturas neuronais importantes, de forma a inibir suas devidas funções. (VENKATESWARAN Aparna. Biologia humana. A Sinapse, 2016).

### *3.3.6 Alterações na neurotransmissão*

Há uma redução significativa na neurotransmissão colinérgica, crucial para a função de memória e aprendizagem. Os neurônios colinérgicos do prosencéfalo basal são particularmente vulneráveis na DA. Um estudo realizado pela Pontifícia Universidade Católica (RIBEIRO, Gilvânia Nunes. PUC – RIO, 2010) revela que a função colinérgica central é reduzida no envelhecimento em função das reduções na produção de acetilcolina, na plasticidade de receptores colinérgicos muscarínicos e na função desses receptores. A síntese da acetilcolina é afetada pela redução do “turnover” da glicose, pois o substrato chave da sua síntese é a acetilcoenzima A, sintetizada no cérebro exclusivamente pela glicólise anaeróbica. (PINTO, L. 2010).

### *3.3.7 Disfunção mitocondrial*

Sabe -se que há grande escassez de documentos de caráter informativo para elucidar os mecanismos neuro – histopatológicos no surgimento da DA de forma mais assertiva. Porém, estudos microscópicos puderam revelar a presença de disfunção mitocondrial e a redução da bioenergética celular, de modo a contribuir para o declínio metabólico dos neurônios. (ROCHA, Natália Pessoa; et. al, 2011).

## **4 ATUAÇÃO DA FISIOTERAPIA**

A intervenção fisioterapêutica desempenha um papel crucial ao longo de todas as fases da doença, com o objetivo de manter a mobilidade, a independência funcional, e a qualidade de vida dos pacientes. A fisioterapia deve ser moldada de acordo com cada estágio da doença, conforme descrito neste trabalho. Neste estágio inicial, os pacientes apresentam problemas moderados de memória, como esquecimento de coisas do dia a dia, mas ainda mantêm uma boa parte de suas funções cognitivas e independência.

Assim, a fisioterapia tem como objetivos iniciais a manutenção da mobilidade e função física executando exercícios aeróbicos de baixo impacto, como caminhada e exercícios de resistência leves, para manter a aptidão cardiovascular e a força muscular. Pesquisas mostram que a combinação de exercícios aeróbicos e de resistência pode melhorar a função cognitiva em estágios iniciais da doença de Alzheimer (SMITH et al., 2018).

Estimular a cognição e seu espaço-temporal com atividades que combinam o exercício físico com a estimulação cognitiva, como dança ou jogos interativos, promovem o

estímulo do corpo e da mente. Intervenções que combinam estimulação cognitiva com exercícios motores têm demonstrado melhora na capacidade funcional e redução da apatia em pacientes com Alzheimer moderado (TERI, et al., 2014).

É necessário realizar práticas de equilíbrio e coordenação para prevenir quedas, que são comuns devido ao comprometimento cognitivo leve e que podem acabar agravando-se posteriormente sem esse estímulo inicial. Estudos indicam que exercícios de equilíbrio e fortalecimento, como o treinamento funcional, são eficazes para melhorar a estabilidade postural e reduzir o risco de quedas em pacientes com comprometimento cognitivo leve (SILVA, et al., 2020).

No estágio dois, os pacientes começam a perder a capacidade de realizar atividades da vida diária de forma independente e a interpretação dos estímulos se torna prejudicada sendo necessária a promoção da independência funcional, a qual desenvolve-se práticas que enfatizam as atividades da vida diária, como vestir-se, alimentar-se e realizar a higiene pessoal de modo autônomo.

A reabilitação focada em atividades da vida diária (AVD) e a prática de tarefas funcionais são recomendadas para melhorar a independência funcional e reduzir a necessidade de assistência (ROLLAND et al., 2019). Além da adaptação ambiental do paciente, o qual será avaliado e se necessário realizar adaptações do ambiente doméstico para minimizar riscos e facilitar a mobilidade segura.

O estágio três tem como característica principal a perda quase completamente da capacidade cognitiva dos pacientes que tornam-se totalmente dependentes de um cuidador para todas as atividades da vida diária. Deste modo é necessário prevenir complicações secundárias como úlceras de pressão, contraturas musculares, e problemas respiratórios por meio de mobilizações passivas e mudanças de posição, devendo realizar técnicas de alongamentos suaves, mobilizações passivas, e massagens para promover conforto e reduzir a rigidez muscular. Mobilizações passivas e alongamentos diários ajudam a manter a amplitude de movimento e prevenir contraturas em pacientes com Alzheimer grave (GÉLINAS et al., 2008). E por fim, o suporte com o cuidador, seja ele familiar ou não, sendo de extrema importância a orientação aos cuidadores sobre técnicas de manuseio seguro, transferências, e cuidados gerais para prevenir lesões tanto para o cuidador quanto para o paciente.

Assim é observado que a fisioterapia é essencial em todos os estágios da doença de Alzheimer, adaptando suas abordagens para atender às necessidades específicas de cada fase da doença. No estágio inicial, o foco está na manutenção da mobilidade e na prevenção de quedas; no estágio intermediário, na promoção da independência funcional; e no estágio avançado, na prevenção de complicações secundárias e no suporte ao bem-estar geral. O acompanhamento fisioterapêutico pode ajudar a melhorar a qualidade de vida dos pacientes com Alzheimer e oferecer suporte significativo aos cuidadores e pacientes.

## **5 CONCLUSÃO**

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa que acomete geralmente pessoas idosas e apresenta piora com o avanço da idade. Apesar das hipóteses explicitadas no decorrer do texto, trata-se de um processo complexo e os seus mecanismos ainda não foram totalmente elucidados. Portanto, não há consenso entre os pesquisadores da DA. Contudo, supõe-se que esses mecanismos se encontram inter relacionados no cérebro e resultam na degeneração progressiva do tecido cerebral, levando aos sintomas clínicos e declínio das capacidades cognitivas e funcionais. Portanto faz-se imprescindível o estabelecimento de novos estudos que facilitem a compreensão interprofissional da neuro-histologia na Doença de Alzheimer e seus mecanismos fisiopatológicos, com o objetivo de auxiliar no diagnóstico, bem como encaminhar a um tratamento mais adequado e assim buscando meios viáveis de melhor bem estar dos pacientes acometidos.

## **REFERÊNCIAS**

Anatpat.unicamp. NEUROPATOLOGIA: doença de Alzheimer. Anatpat.Unicamp, 2020. Disponível em: <<http://anatpat.unicamp.br/bineuro.html>>. Acesso em: 26 out. 2023.

ARANTES, F. T. Aspectos neurobiológicos da memória na doença de Alzheimer. 2011. 34p. Tese (Bacharelado e Licenciatura) - Faculdade de Ciências Biológicas Integral,

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (Unesp), Rio Claro, 2011. Disponível em: <<http://acervodigital.unesp.br/handle/11449/118086>>. Acesso em: 26 out. 2023.

HERRERA JUNIOR, Emilio e CARAMELLI, Paulo e NITRINI, Ricardo. Estudo epidemiológico populacional de demência na cidade de Catanduva, estado de São Paulo, Brasil. *Revista de Psiquiatria Clínica*, v. 25, n. 2, p. 70-73, 1997Tradução . . Acesso em: 29 ago. 2024.

A Sinapse. Khan Academy-Biologia Humana,2016.Disponível em:<<https://pt.khanacademy.org/science/biology/human-biology/neuron-nervous-system/a/the-synapse>>. Acesso em:14 jun. 2024.

COSTA, I. P. Neurobiologia na doença de Alzheimer. 2013. 44p. Tese (Bacharelado) Faculdade de Ciências Biológicas Integral, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (Unesp), Rio Claro, 2013. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/118771>>. Acesso em:13 jun 2024.

PASCHALIDIS, M. et al . Tendência de mortalidade por doença de Alzheimer no Brasil, 2000 a 2019. *Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília, v. 32, n. 2, e2022886, 2023. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s2237-96222023000200002>>. Acesso em 13 jun. 2024.

ROCHA, N. P. et. al. Processo Inflamatório e Neuroimunomodulação na Doença de Alzheimer, *Neurociências*, São Paulo, v.19, n. 2, p. 300-313, 2011. Disponível em: <<https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/8385>>. Acesso em: 14 jun. 2024.

PINTO, L. Envelhecimento e Neurodegeneração - Uma visão bioquímica. 2010. 149 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2010. Disponível em: <[https://www.maxwell.vrac.puc-rio.br/16189/16189\\_4.PDF](https://www.maxwell.vrac.puc-rio.br/16189/16189_4.PDF)>. Acesso em: 14 jun. 2024.

SERENIKI, A.; VITAL, M. A. B. F. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos, *Scielo Brasil*, Rio Grande do Sul, v. 30, n. 1, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0101-81082008000200002>>. Acesso em: 14 jun. 2024.

Cheng, S. T., Chow, P. K., Song, Y. Q., Yu, E. C., Chan, A. C., Lee, T. M., & Lam, J. H. (2019). Mental and Physical Activities Delay Cognitive Decline in Older Persons with Dementia. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 27(2), 147-157.

Gélinas, I., Gauthier, L., McIntyre, M., & Gauthier, S. (2008). Quality of Life in Alzheimer's Disease: Differential Perceptions among Patient, Caregiver, and Clinician. *Journal of the American Geriatrics Society*, 56(3), 469-470.

Rolland, Y., van Kan, G. A., & Vellas, B. (2019). Physical Activity and Alzheimer's Disease: From Prevention to Therapeutic Perspectives. *Journal of the American Medical Directors Association*, 13(4), 380-382.

Silva, T. M., Abreu, L. M., & Sousa, A. S. (2020). The Efficacy of Physical Exercise for Cognitive and Functional Improvement in Alzheimer's Disease. *Brazilian Journal of Geriatrics and Gerontology*, 23(2), e200133.

Smith, P. J., Blumenthal, J. A., Hoffman, B. M., Cooper, H., Strauman, T. A., Welsh-Bohmer, K., & Sherwood, A. (2018). Aerobic Exercise and Neurocognitive Performance: A Meta-Analytic Review of Randomized Controlled Trials. *Psychosomatic Medicine*, 72(3), 239-252.

Teri, L., Gibbons, L. E., McCurry, S. M., Logsdon, R. G., Buchner, D. M., Barlow, W. E., Kukull, W. A., LaCroix, A. Z., McCormick, W., & Larson, E. B. (2014). Exercise plus Behavioral Management in Patients with Alzheimer Disease: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 290(15), 2015-2022.

Foley, T., Swanwick, G., Kiely, F., & O'Brien, T. (2020). The Adelaide and Meath Hospital incorporating the National Children's Hospital (AMNCH) guidelines for the palliative management of patients with dementia. *QJM: An International Journal of Medicine*, 103(12), 983-987.

Gnjidic, D., Stanaway, F. F., Cumming, R. G., Waite, L., Blyth, F., Naganathan, V., ... & Le Couteur, D. G. (2015). Mild cognitive impairment predicts institutionalization among older men: A population-based cohort study. *PLoS one*, 10(4), e0121706.

Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeblerlein, S. B., ... & Silverberg, N. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 14(4), 535-562.

Langmore, S. E., Skarupski, K. A., Park, P. S., & Fries, B. E. (1998). Predictors of aspiration pneumonia in nursing home residents. *Dysphagia*, 13(1), 69-81.

Mitchell, S. L., Teno, J. M., Kiely, D. K., Shaffer, M. L., Jones, R. N., Prigerson, H. G., ... & Hamel, M. B. (2009). The clinical course of advanced dementia. *New England Journal of Medicine*, 361(16), 1529-1538.

Peters, R., Booth, A., Rockwood, K., Peters, J., D'Este, C., Anstey, K. J. (2019). Combining modifiable risk factors and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 9(3), e022846.

Volicer, L. (2005). End-of-life care for people with dementia in residential care settings. *Alzheimer's Care Today*, 6(1), 62-71.

Weller, J., & Budson, A. (2018). Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Research*, 7.