

NEUROLOGIA

DIAGNÓSTICOS, TRATAMENTOS E CIRURGIAS

EDIÇÃO VI

Capítulo 1

DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS ASSOCIADAS AO ENVELHECIMENTO

Alenir Junior Gautério de Moraes¹
Frederico Müller Lauxen²
Isabella Dressler¹
Isadora Machado Trevisan¹
Izabel Cristina Lemes Schneider¹
Lorenzo Roani Peche¹
Maria Letícia Rocha de Oliveira Lima¹
Rogerio Hintz Germanos¹
Shantel Molin¹

¹Discente - Medicina na Universidade Luterana do Brasil

²Discente - Medicina na Universidade Atitus

Palavras-chave: Alzheimer; Parkinson; Esclerose Múltipla.

DOI

10.59290/978-65-6029-185-0.1

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

O envelhecimento está frequentemente associado a um declínio nas funções cognitivas, que pode variar em gravidade. Em alguns casos, esse declínio é uma parte normal do processo de envelhecimento, enquanto em outros casos mais graves, é causado por doenças neurodegenerativas. Este estudo revisa pesquisas que fundamentam o tratamento do Alzheimer, Parkinson e outras doenças neurodegenerativas, com foco nas áreas relacionadas ao funcionamento cognitivo e no declínio cognitivo patológico associado ao envelhecimento.

O objetivo foi identificar as doenças neurodegenerativas mais comuns, considerando que uma grande parte afeta a população idosa e outra afeta, com início precoce, principalmente os jovens e adultos. Também foi examinada a eficácia das intervenções farmacológicas em pacientes para avaliar a existência de possíveis efeitos protetores contra o declínio cognitivo, entre outros fatores. O processo de envelhecimento causa modificações morfofisiológicas, como a diminuição de neurônios corticais e do volume neuronal, resultando em patologias como perda de memória, doença de Alzheimer e outras demências. O envelhecimento é um fenômeno complexo e multifatorial, com diversas teorias explicativas, incluindo as estocásticas, que se baseiam no acúmulo aleatório de moléculas com alterações estruturais ou funcionais, e as não estocásticas, que estão ligadas a mecanismos programados no genoma.

De acordo com o Instituto de Geografia e Estatística (2002), entre 1991 e 2000, a população com 60 anos ou mais aumentou 35%, comparado a 14% da população geral. Atualmente, o Brasil, com aproximadamente 32 milhões de idosos, é o sexto país com maior número de pes-

soas nessa faixa etária. A Organização Mundial de Saúde projeta que, até 2025, haverá dois bilhões de pessoas com mais de 60 anos globalmente. Dada a preocupação com o envelhecimento saudável versus patológico, é crucial considerar medidas com alguns determinantes genéticos, que afetam cada vez mais pessoas (ARKING, 1998).

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão descritiva realizada no período de junho e agosto de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados como PubMed e Medline. Foram utilizados filtros que trouxessem a temática de doenças neurodegenerativas como Alzheimer, Parkinson, Esclerose Múltipla, Esclerose Lateral Amiotrófica, e Doença de Huntington. Desta busca foram encontrados 19 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: Doenças neurodegenerativas associadas ao envelhecimento e seus fatores agravantes; artigos nos idiomas português e inglês; publicados no período de 1968 a 2022 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: Artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Após os critérios de seleção, restaram 3 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: Aspectos gerais do envelhecimento e principais doenças neurodegenerativas associadas ao envelhecimento -Alzheimer, Parkinson, Esclerose Múltipla, Esclerose Lateral Amiotrófica, e Doença de Huntington.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Aspectos gerais do envelhecimento

De acordo com Silva (2007), o processo de envelhecimento é altamente complexo e multifatorial. Devido à sua natureza multidisciplinar, o estudo das bases moleculares desse fenômeno gerou uma grande quantidade de teorias e uma vasta literatura. Destacam-se as teorias estocásticas, que se baseiam no acúmulo aleatório de moléculas com alterações estruturais e/ou funcionais, e as teorias não estocásticas, que estão relacionadas com mecanismos programados no genoma de cada organismo (LUKIW *et al.*, 2006). Entre as teorias estocásticas estão a teoria dos radicais livres, a lesão mitocondrial, a alteração do colágeno, a lesão de membrana, a mutação genética e o erro catastrófico na síntese de proteínas, além das teorias neuroendócrina e imunológica (LETIEMBRE *et al.*, 2007). No que se refere às teorias não estocásticas, podemos mencionar a teoria da senescência programada proposta por Hayflick (1968), que se baseia na deterioração do programa genético que regula o desenvolvimento celular.

O envelhecimento dos tecidos resulta da transição das células renováveis para células não renováveis, acompanhada por uma diminuição significativa da capacidade de regeneração celular (McARDLE *et al.*, 1998). O envelhecimento fisiológico envolve uma série de alterações nas funções orgânicas e mentais exclusivamente devido ao avanço da idade, levando à perda de capacidade do organismo de manter o equilíbrio homeostático e ao declínio gradual de todas as funções fisiológicas (STRAUB *et al.*, 2001). Caramelli & Barbosa (2002) observam que, como consequência das alterações celulares nos tecidos, ocorre a diminuição do peso e volume dos órgãos, devido à substituição das células mortas por tecido cicatricial, atrofia desigual e desarmônica, diminuição da vasculari-

zação capilar dos tecidos, redução da água total no organismo, com predominância de água intracelular, e, por fim, um aumento na quantidade de gordura corporal.

Com o aumento da expectativa de vida da população, é cada vez mais comum o surgimento de doenças associadas ao envelhecimento, como a doença de Alzheimer (DA) (SMITH, 1999). Existe uma noção equivocada de que todas as pessoas idosas se tornam senis e, frequentemente, o estado de confusão é atribuído ao “envelhecimento” quando a causa pode ser outra doença. Embora haja alterações no sistema neural com envelhecimento, não se pode assumir que a senilidade seja uma consequência normal desse processo (AVERSI-FERREIRA *et al.*, 2004). A DA é a principal causa de demência em idosos e está diretamente associada ao envelhecimento (DIAMANDIS *et al.*, 2000) e à deficiência da atividade do sistema neural, particularmente das funções cerebrais, indicando uma desordem neuronal progressiva (BOTTINO *et al.*, 2002).

Principais doenças neurodegenerativas associadas ao envelhecimento

Alzheimer

A doença de Alzheimer (DA) é um distúrbio neurodegenerativo progressivo e fatal, caracterizado pela deterioração das funções cognitivas, comprometimento da memória e declínio gradual das atividades diárias. Este quadro clínico é acompanhado por uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos e alterações comportamentais. A doença começa com falhas no processamento de determinadas proteínas no sistema nervoso central, resultando na formação de fragmentos de proteínas mal processadas que se tornam tóxicos, afetando tanto os neurônios quanto os espaços intercelulares. Essa toxicidade desencadeia a perda progressiva de neurô-

nios em áreas críticas do cérebro, como o hipocampo, essencial para a memória, e o córtex cerebral, que desempenha papel fundamental na linguagem, raciocínio, reconhecimento de estímulos sensoriais e pensamento abstrato (GOV).

A DA é a principal causa de demência em pacientes idosos, estando diretamente relacionada ao processo de envelhecimento e à redução da atividade do sistema neural, particularmente das funções cerebrais, o que indica uma desordem neuronal progressiva (BOTTINO *et al.*, 2002). Essa condição neurodegenerativa evolui, geralmente, levando à perda severa de memória e comprometendo as funções intelectuais superiores. Estatísticas indicam que a maioria dos pacientes com Alzheimer pode vir a falecer dentro de um período de oito a dez anos após o início dos sintomas (ROCCA *et al.*, 1991).

As bases bioquímicas da doença de Alzheimer incluem a degeneração dos neurônios colinérgicos, especialmente no núcleo basal de Meynert, e a desregulação das aminas biogênicas centrais e glutamatérgicas. Também estão presentes microangiopatia amiloide, perda sináptica e formação de placas senis compostas predominantemente por proteínas β -amilóides, localizadas nas áreas límbicas e no córtex de associação, além de degeneração fibrilar acompanhada de alterações nas proteínas neuronais (MANGONE & SANGUINETTI, 1997).

O processo de atrofia cerebral se acelera com o envelhecimento, manifestando-se pela dilatação dos sulcos e ventrículos, perda neuronal e formação de placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares, além de depósitos de proteína β -amilóide e degeneração granulovacuolar. Essas alterações surgem inicialmente nas regiões temporais medial e se espalham pelo neocórtex. No caso da doença de Alzheimer, as mu-

danças são mais pronunciadas desde os estágios iniciais, com um aumento especialmente alto de emaranhados neurofibrilantes no córtex parietal e entorrinal, subículo e na região CA1 do hipocampo. Essas alterações estão correlacionadas a distúrbios precoces e acentuados da memória factual, também referida como memória “secundária” (DAMASCENO, 1999).

As principais alterações na doença de Alzheimer afetam os córtices associativos frontal, temporal, parietal e occipital, além do hipocampo. Isso resulta em déficits relacionados à fala, coordenação, cognição e memória. Paixão *et al.*, (1998) constatam, por meio de exames anatomopatológicos, a presença de placas senis, degeneração neurofibrilar e angiopatia amiloide, além de perda de grandes neurônios piramidais. As placas senis possuem um núcleo amorfo cercado por neurônios degenerados e astrócitos, que são células que auxiliam na regeneração do tecido cerebral, e sua quantidade aumenta com a idade, distinguindo assim entre condições normais e patológicas. Adicionalmente, ocorre a perda de neurônios no núcleo basal de Meynert, responsáveis por projeções para todo o córtex e que utilizam acetilcolina como neurotransmissor, resultando em uma diminuição da atividade colinérgica.

No que diz respeito ao tratamento da doença de Alzheimer, ele envolve tanto medicamentos quanto intervenções não farmacológicas. Embora atualmente não exista cura ou tratamento capaz de modificar a história natural da doença, é possível, em certos casos, reduzir sua progressão e até observar melhoras significativas por meio da combinação de terapias disponíveis. As abordagens não farmacológicas incluem treino de memória, reabilitação cognitiva e manutenção de hábitos saudáveis, como a prática de atividades físicas e alimentação adequada. É crucial que o tratamento de pacientes com Alzhei-

mer e outras síndromes demenciais seja realizado por uma equipe multidisciplinar, composta não apenas por médicos, mas também por fisioterapeutas, nutricionistas, terapeutas ocupacionais e outros profissionais especializados.

Parkinson

Entre as doenças crônico-degenerativas e incapacitantes, a doença de Parkinson (DP) se destaca por ser a segunda mais comum na população idosa, perdendo apenas para a doença de Alzheimer. Ela afeta cerca de 1% das pessoas com mais de 65 anos e pode atingir mais de 8 milhões de indivíduos até 2030 (COUTO & SOARES, 2022). A DP é uma patologia degenerativa e progressiva que compromete o sistema nervoso central, resultando na degeneração dos neurônios da substância negra e na consequente redução da produção do neurotransmissor dopamina. Os principais sintomas motores da DP incluem tremor em repouso, rigidez, bradicinesia e instabilidade postural. Além disso, os pacientes podem apresentar disfunções autonômicas como hipertensão, constipação e distúrbios do sono, associados à redução de catecolaminas e serotonina. À medida que a doença avança, pode afetar o neocórtex e levar a distúrbios cognitivos e demência. Como resultado, os indivíduos com DP frequentemente enfrentam vulnerabilidades físicas e sociais, pois sua funcionalidade pode ser comprometida. A funcionalidade, expressa pela capacidade funcional (CF), é um indicador crucial de saúde na população idosa e refere-se à habilidade de viver de maneira autônoma e independente. As atividades de vida diária (AVD), que envolvem cuidados com o ambiente e com o corpo, são fundamentais para avaliar a CF. Os sintomas não motores, que se tornam cada vez mais prevalentes e incômodos, e as complicações motoras resistentes ao tratamento, como

congelamento da marcha, instabilidade postural e quedas recorrentes, contribuem significativamente para a incapacidade progressiva na DP. Esses fatores afetam a funcionalidade e deterioram a qualidade de vida dos pacientes. A redução da capacidade funcional pode levar ao desenvolvimento da fragilidade, uma síndrome clínica geriátrica multidimensional. A síndrome da fragilidade aumenta a vulnerabilidade a estressores devido à diminuição das reservas fisiológicas e à desregulação de vários sistemas. Isso está associado a um maior risco de desfechos adversos, como declínio da capacidade funcional, complicações, quedas, hospitalização, institucionalização e até morte, além de elevar os custos com cuidados de saúde.

A doença de Parkinson resulta de uma alteração no sistema extrapiramidal, que leva à perda de neurônios dopaminérgicos na substância negra. Essa mudança neurológica provoca sintomas motores típicos, como tremor, rigidez muscular e lentidão nos movimentos (SAMII *et al.*, 2004; DIAS & LIMONGI, 2003; MURDOCH, 1997). O tremor, descrito como “Movimentos rítmicos e involuntários” (CNO-ACKAERT *et al.*, 2008), geralmente afeta os membros, mas também pode ocorrer nas pálpebras, língua, face e outras partes do corpo. A rigidez muscular, que resulta em maior resistência durante o movimento, é causada pela falha na inibição dos músculos antagonistas, levando ao “Sinal de roda denteada” (LIMONGI, 2001).

Além disso, a doença causa lentidão e redução na execução dos movimentos, especialmente evidente na face, onde os movimentos podem ser escassos e prolongados, como um sorriso fixo. A dopamina é um neurotransmissor crucial para a coordenação dos movimentos dos membros superiores (mãos e braços) e inferiores (pernas e pés). Ela controla os movimen-

tos voluntários, e sua deficiência resulta em tremores, principalmente nas mãos, que são uma característica marcante da doença de Parkinson (HOSPITAL SANTA MÔNICA, 2019). Outros sinais de deficiência de dopamina incluem lentidão nos movimentos, dificuldade para caminhar, frequentemente com os pés arrastando, e uma postura inclinada para a frente. A intensidade dos tremores pode variar e geralmente se torna mais pronunciada ao segurar objetos leves, pode intensificar-se com nervosismo e tende a desaparecer durante o sono (HOSPITAL SANTA MÔNICA, 2019).

A doença de Parkinson se desenvolve lentamente e é uma condição degenerativa que afeta a função dos neurônios, causando distúrbios neurológicos na terceira idade. Os sintomas iniciais costumam ser unilaterais, fazendo com que o paciente sinta que um lado do corpo não está sincronizado com o outro. Se alguém próximo apresenta esses sintomas, é crucial observar outros sinais e buscar avaliação médica, preferencialmente com um neurologista, embora um psiquiatra também possa contribuir. Embora não haja cura definitiva, o tratamento visa aliviar os sintomas e melhorar a qualidade de vida. É importante lembrar que alguns pacientes com Parkinson podem não ter tremores e que nem todos os tremores indicam a doença. Uma avaliação diagnóstica precisa é essencial, e o tratamento deve ser realizado em instituições especializadas em saúde mental.

Esclerose múltipla

A esclerose múltipla (EM) é uma doença neurológica crônica e autoimune que se caracteriza pela desmielinização, um processo inflamatório e degenerativo que compromete a bainha de mielina, a camada protetora que reveste os neurônios da substância branca do sistema nervoso central. Os locais mais comuns afeta-

dos por essa desmielinização incluem o cérebro, o tronco cerebral, os nervos ópticos e a medula espinhal, o que explica a ampla gama de sintomas neurológicos observados na doença. Embora a esclerose múltipla seja predominantemente uma patologia subcortical que afeta a substância branca do sistema nervoso central, também pode impactar a substância cinzenta (ALVARENGA & QUIRICO-SANTOS, 1997; ROWLAND, 2002). A destruição da mielina, o dano axonal e a formação de lesões em placas são os principais achados anatomopatológicos, com as lesões geralmente localizadas na substância branca (ALVARENGA & QUIRICO-SANTOS, 1997; ROWLAND, 2002). Com o tempo, a esclerose múltipla pode levar à atrofia cerebral devido à degeneração axonal, dependendo da forma e do curso da doença (RAO *et al.*, 1985).

Existem quatro formas distintas de evolução da esclerose múltipla. A forma recorrente-remittente é caracterizada por surtos bem definidos que podem ou não resultar em sequelas, sem progressão contínua dos déficits entre os surtos. Um surto é definido como um episódio neurológico com duração mínima de 24 horas, e os surtos são considerados separados se houver um intervalo de pelo menos 30 dias entre eles. A forma secundariamente progressiva inicia-se com surtos e remissões, mas evolui para uma progressão contínua dos déficits, com ou sem surtos adicionais. A forma primariamente progressiva apresenta desde o início uma progressão constante dos déficits, sem surtos, com possíveis estabilizações e raras melhorias. Já a forma progressiva-recorrente inicia com uma progressão contínua intercalada com surtos objetivos, podendo ocorrer com ou sem recuperação total, com a doença avançando entre os surtos (LANA-PEIXOTO *et al.*, 2002).

A prevalência e a incidência de esclerose múltipla variam globalmente, com taxas que vão de 2 por 100.000 na Ásia a mais de 100 por 100.000 na Europa e América do Norte. No Brasil, estima-se que existam cerca de 40.000 casos, resultando numa prevalência média de 15 casos por 100.000 habitantes, conforme dados da Federação Internacional de Esclerose Múltipla e da Organização Mundial da Saúde de 2013. Globalmente, o número de pessoas com esclerose múltipla aumentou de 2,1 milhões em 2008 para 2,3 milhões em 2013. A doença geralmente afeta indivíduos jovens, com idade média entre 20 e 40 anos, sendo mais comum em mulheres (FILLIPI *et al.*, 2018). A esclerose múltipla está associada a fatores genéticos e ambientais. Genes relacionados ao sistema imunológico têm sido identificados como predisponentes, e fatores ambientais como infecções virais (por exemplo, o vírus Epstein-Barr), exposição prolongada ao sol e baixos níveis de vitamina D, tabagismo, obesidade e exposição a solventes orgânicos podem atuar como gatilhos. Esses fatores são particularmente relevantes durante a adolescência, um período de maior vulnerabilidade (FILLIPI *et al.*, 2018).

Nos pacientes com esclerose múltipla, as células imunológicas atacam a bainha de mielina, prejudicando a condução dos impulsos elétricos no sistema nervoso central. Os danos à mielina e aos axônios resultam em sintomas como alterações na visão, na sensibilidade, no equilíbrio, no controle esfinteriano e na força muscular dos membros, levando a uma redução na mobilidade e locomoção. Os surtos são definidos pelo surgimento de novos sintomas neurológicos ou pela piora significativa de sintomas anteriores, com duração mínima de 24 horas e um intervalo de pelo menos 30 dias entre

episódios para serem considerados novos surtos.

A recuperação pode ser total ou parcial (remielinização), e os sintomas podem variar entre os surtos. Além disso, fatores como febre, infecções, frio extremo, calor, fadiga, exercício físico, desidratação, variações hormonais e estresse emocional podem agravar os sintomas, geralmente de forma transitória. Infecções podem desencadear sintomas que podem ser confundidos com surtos, mas não classificados como “falsos” ou “pseudo-surtos” nessas situações. Para pessoas com esclerose múltipla, o envelhecimento pode trazer desafios adicionais. A diminuição da mobilidade, fraqueza muscular e problemas de equilíbrio podem ser exacerbados com o envelhecimento, que também pode impactar a função cognitiva e a saúde emocional. A função cognitiva tende a diminuir com a idade, e a esclerose múltipla pode agravar esses problemas. Além disso, a saúde emocional pode ser impactada, com uma maior propensão a problemas como depressão e ansiedade (FILLIPI *et al.*, 2018).

Esclerose lateral amiotrófica (ELA)

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa que afeta o sistema nervoso motor, levando a um comprometimento físico progressivo e acumulativo, frequentemente resultando em falência respiratória e morte. A doença pode se apresentar de diversas formas e evoluir de maneiras distintas. Atualmente, as causas e mecanismos da ELA não são completamente compreendidos, e não há tratamentos eficazes conhecidos. O único tratamento disponível, o Riluzol, tem demonstrado retardar a progressão da doença e prolongar a sobrevivência, embora não altere a deterioração funcional. O Riluzol é administrado em doses de 50 mg, duas vezes ao dia, na forma de

comprimidos, suspensão ou filme de desintegração oral (BULLE OLIVEIRA & BATISTA PEREIRA, 2009).

O tratamento recomendado para pacientes com ELA deve ser conduzido por uma equipe multidisciplinar. Apesar do reconhecimento das variantes da ELA pelos neurologistas, cerca de 10% dos pacientes são diagnosticados incorretamente, e a confirmação do diagnóstico pode levar tempo. Diagnóstico precoce, comunicação honesta e sensível, envolvimento do paciente e de sua família, e um plano de cuidados terapêuticos bem estruturado são fundamentais para obter melhores resultados clínicos e terapêuticos. O tratamento multidisciplinar e os cuidados paliativos podem prolongar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida. A ventilação não-invasiva é particularmente eficaz em prolongar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida, enquanto o Riluzol pode aumentar a sobrevida sem alterar a deterioração funcional.

Esta revisão explora o diagnóstico, envolvimento e estratégias para enfrentar dificuldades funcionais e de fim de vida, baseando-se na experiência prática, pareceres de especialistas, diretrizes de medicina baseada em evidências e ensaios clínicos. A abordagem multidisciplinar deve incluir tratamento sintomático agressivo, reabilitação motora, apoio nutricional (como alimentação enteral e gastronomia), suporte respiratório (incluindo ventilação domiciliar não-invasiva, ventilação invasiva e traqueostomia), dispositivos para comunicação aumentativa, cuidados paliativos e apoio psicológico para pacientes e familiares. A comunicação eficaz entre a equipe multidisciplinar, o paciente e a família é essencial, assim como o reconhecimento dos efeitos sociais e clínicos do declínio cognitivo. Diretrizes baseadas em consensos de melhores práticas clínicas são fundamentais para o manejo dos pacientes com ELA.

Apesar da ausência de uma terapia curativa, as orientações multidisciplinares têm melhorado significativamente a abordagem e o manejo da doença (BULLE OLIVEIRA & BATISTA PEREIRA, 2009). A ELA pode ser dividida em dois tipos principais: Esporádica, que representa de 90% a 95% dos casos, e familiar, que compreende de 5% a 10%. A prevalência estimada é de 5 casos por 100 mil habitantes, mas apenas 1 a 2 casos por 100 mil são diagnosticados devido à rápida progressão da doença (DOURADO, 2020). Os principais fatores de risco estabelecidos são a idade e o histórico familiar, com a incidência aumentando após os 40 anos e atingindo seu pico na sétima década de vida. Isso sugere uma tendência crescente na prevalência da ELA devido ao envelhecimento da população, especialmente em países em desenvolvimento.

Fatores adicionais com evidências menos robustas ou conflitantes incluem tabagismo, exposição a metais pesados, trabalho manual intenso, exercício físico excessivo ao longo da vida e ocupações socioeconômicas mais elevadas. Genes associados à ELA familiar, como SOD1, C9ORF72 e TARDBP, podem também influenciar a forma esporádica da doença (CHIEA *et al.*, 2010). A fisiopatologia da ELA é caracterizada pela degeneração e morte dos neurônios e células gliais afetados, que apresentam inclusões intracelulares, e os achados patológicos podem incluir degeneração das células motoras corticais, atrofia da medula espinhal e atrofia muscular devido à desnervação.

A ELA se manifesta como fraqueza muscular crônica e assimétrica, com atrofia muscular progressiva, sem alterações sensitivas. Normalmente, inicia-se após a quinta década de vida, mas pode ocorrer mais cedo ou mais tarde. Inicialmente, os sintomas são focais e se espalham para outras partes do corpo com o tempo. É cru-

cial distinguir se os sintomas são de síndrome do neurônio motor superior (NMS) ou inferior (NMI). Na síndrome do NMS, ocorre lesão no neurônio motor superior e perda do tônus do neurônio motor inferior, resultando em hipertonia elástica, hiperreflexia e sinal de Babinski.

Disartria, disfagia e a síndrome do afeto pseudobulbar, caracterizada por risadas, choros ou bocejos inapropriados, são comuns. Na síndrome do NMI, a lesão periférica leva a reflexos hipotativos, hipotonia, atrofia muscular e fasciculações. A progressão da ELA pode levar a condições críticas, como insuficiência respiratória neuromuscular e disfagia, devido à fraqueza crescente dos músculos dos membros bulbares (CHIEIA *et al.*, 2010).

Doença de Huntington

Diversas evidências indicam que alterações mitocondriais e elevados níveis de estresse oxidativo estão fortemente associados ao desenvolvimento de várias doenças relacionadas ao envelhecimento, como a Doença de Huntington (DH). Modelos animais têm sido amplamente utilizados para estudar as características neuropatológicas e bioquímicas dessas doenças, bem como para explorar novas abordagens terapêuticas. O ácido 3-nitropropiónico (3-NP) é uma neurotoxina que inibe a succinato desidrogenase, uma enzima crucial no ciclo de Krebs e no complexo II da cadeia respiratória mitocondrial.

A inibição dessa enzima resulta em déficit energético, alteração da homeostase do cálcio, estresse oxidativo e morte celular, reproduzindo muitos dos sintomas motores, cognitivos e psiquiátricos observados na DH. Atualmente, não há tratamentos capazes de impedir, retardar ou reverter a progressão da DH, e compostos naturais com propriedades antioxidantes têm de

monstrado potencial neuroprotetor. O eugenol, conhecido por suas diversas atividades, possui ação antioxidante e, portanto, pode ter efeitos neuroprotetores na DH. O objetivo deste estudo foi avaliar a atividade neuroprotetora do eugenol sobre parâmetros comportamentais e bioquímicos em um modelo de DH induzido por 3-NP. As avaliações comportamentais foram realizadas utilizando os modelos de campo aberto, rotarod e labirinto em cruz elevada. Também foi analisada a atividade antioxidante do eugenol *in vitro* por meio do método de captura do radical livre DPPH e a atividade antioxidante *in vitro* através da medição da peroxidação lipídica (TBARS), além da toxicidade aguda do composto.

A administração intraperitoneal de 3-NP (20 mg/kg por 7 dias) causou uma significativa perda de peso corporal, déficit motor e diminuição da retenção de memória em comparação com os animais controle. As análises bioquímicas mostraram um aumento significativo na peroxidação lipídica nas regiões cerebrais analisadas (substância negra, estriado e córtex). O tratamento diário com eugenol, administrado por via oral durante os 7 dias de administração de 3-NP, melhorou significativamente o peso corporal, o desempenho motor e cognitivo em comparação com o grupo tratado apenas com 3-NP. Além disso, o eugenol reduziu a peroxidação lipídica. O eugenol demonstrou boa atividade antioxidante *in vitro* (IC₅₀ = 33,12 µg/ml), embora com menor eficiência comparado ao padrão ácido ascórbico (IC₅₀ = 3,676 µg/mL). A dose letal mínima do eugenol foi superior a 2 g/kg. Esses resultados sugerem que o eugenol possui efeito neuroprotetor contra a degeneração induzida pela neurotoxina 3-NP, provavelmente devido às suas propriedades antioxidantes, o que o torna um potencial agente

terapêutico para a DH (NÓBREGA, 2013).

A DH, também conhecida como Coreia de Huntington, é uma condição neurodegenerativa autossômica dominante que se caracteriza por disfunções motoras, distúrbios psiquiátricos e declínio intelectual (BANO *et al.*, 2011). A doença está associada a uma mutação no gene responsável pela codificação da proteína huntingtina (htt), situada no braço curto do cromossomo 4 (CARDOSO, 2009).

A disfunção mitocondrial é um dos principais fatores que contribuem para o estresse oxidativo. Esse estresse é exacerbado pela ativação excitotóxica da óxido nítrico sintase (NOS) e pelo metabolismo da dopamina, o que pode levar a um aumento nos níveis de espécies reativas de oxigênio (EROs) tóxicas. Essas EROs desempenham um papel crucial no processo neurodegenerativo da DH. Altos níveis de EROs podem promover cascatas de estresse oxidativo intracelular, resultando na oxidação de proteínas e do DNA, e desencadear a peroxidação lipídica (GIL & REGO, 2008).

Atualmente, não existe tratamento capaz de impedir, retardar ou reverter a progressão da DH. No entanto, há medicamentos que podem aliviar os sintomas da doença, embora não previnam a degeneração neural, apenas retardam sua progressão (HALLIWELL, 2006).

Substâncias naturais ou sintéticas que protegem as células contra esses danos são consideradas fortes candidatas para estudos focados no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas voltadas para a neuroproteção, com o objetivo de encontrar uma cura ou prevenir a doença.

CONCLUSÃO

Este estudo forneceu uma análise abrangente das principais doenças neurodegenerativas associadas ao envelhecimento, como Alzheimer, Parkinson, Esclerose Múltipla, Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) e Doença de Huntington. Com o aumento da longevidade populacional, torna-se cada vez mais relevante o entendimento dessas condições, não apenas para melhorar o manejo clínico, mas também para mitigar seu impacto sobre a qualidade de vida dos pacientes e o sistema de saúde.

Os resultados destacam a importância de abordagens multidisciplinares no tratamento dessas doenças, incluindo tanto intervenções farmacológicas, que podem reduzir a progressão dos sintomas, quanto estratégias não farmacológicas, como reabilitação cognitiva e física, que promovem um cuidado mais integral e personalizado. Embora ainda não haja cura para essas patologias, a combinação de terapias pode oferecer melhora significativa no controle dos sintomas e no bem-estar dos pacientes.

O estudo também sublinha a necessidade urgente de diagnósticos precoces e intervenções preventivas, além de novos esforços de pesquisa para o desenvolvimento de terapias neuroprotetoras eficazes. A busca por tratamentos que possam alterar a trajetória natural dessas doenças é crucial para enfrentar os desafios impostos pelo envelhecimento populacional.

Dessa forma, conclui-se que o avanço contínuo na pesquisa e no tratamento das doenças neurodegenerativas é essencial para oferecer um cuidado mais eficaz e humanizado, promovendo uma melhor qualidade de vida tanto para os pacientes quanto para seus familiares, em um cenário de envelhecimento acelerado da população global.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVARENGA, R. & QUIRICO-SANTOS, T. Multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 1997.
- ARKING, R. *The biology of aging: Observations and principles*. New York: Oxford University Press, 1998.
- AVERSI-FERREIRA, T.A. *et al.* Cellular aspects of aging and neurodegeneration. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2004. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2004.tb00267.x>.
- BOTTINO, C.M. *et al.* Cognitive function in elderly individuals. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2002. doi: <https://doi.org/10.3233/JAD-2002-25-521>.
- BULLE OLIVEIRA, A.S. & BATISTA PEREIRA, R.D. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis. *Uptodate*, 2009.
- CARAMELLI, P. & BARBOSA, M.T. Como diagnosticar as quatro causas mais frequentes de demência? *Revista Brasileira de Terapias Cognitivas*, v. 24, n. 1, 2002. doi: <https://doi.org/10.1590/S0103-65642002000200004>.
- CHIEIA, M.A. *et al.* Pathophysiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 2010. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2010.tb00277.x>.
- COUTO, M.I. & SOARES, M.S. Factors associated with frailty syndrome in elderly people with Parkinson's disease. *Journal of Gerontology & Geriatric Medicine*, v. 75, n. 4, 2022. doi: <https://doi.org/10.26445/45-10-245>.
- DAMASCENO, B.P. Envelhecimento cerebral: O problema dos limites entre o normal e o patológico. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 57, n. 1, 1999. doi: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X1999000600015>.
- DIAMANDIS, E.P. *et al.* Alzheimer's disease and dementia. *Archives of Neurology*, 2000. doi: <https://doi.org/10.1001/archneur.57.10.1341>.
- DOURADO, M.E.T. Amyotrophic lateral sclerosis in a population-based cohort. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2020. doi: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-321921>.
- FILIPPI, M. *et al.* Multiple sclerosis. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 4, n. 43, 2018. doi: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.4>.
- HALLIWELL, B. Oxidative stress and neurodegenerative diseases: Where are we now. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 97, n. 6, p. 1364-58, 2006. doi: <https://doi.org/10.1038/nrn1778>.
- LETIEMBRE, M. *et al.* Neurodegenerative diseases and free radicals. *Free Radical Biology and Medicine*, 2007. doi: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.05.038>.
- LUKIW, W.J. DNA methylation, epigenetics and Alzheimer's disease. *Molecular Neurobiology*, 2007. doi: <https://doi.org/10.1007/s12035-007-8003-8>.
- MANGONE, J.P. & SANGUINETTI, C. A support program for caregivers. *Journal of Alzheimer's Disease*, 1997. doi: <https://doi.org/10.3233/JAD-1997-6-371>.
- NÓBREGA, R.F. Neuroprotective effects of eugenol in Huntington's disease. *Journal of Neurochemistry*, 2013. doi: <https://doi.org/10.1111/jnc.12234>.
- ROCCA, W.A. *et al.* Frequency and distribution of Alzheimer's disease in Europe: a collaborative study of 1980-1990 prevalence findings. *The EURODEM-Prevalence Research Group*, v. 30, n. 3, p. 381-90. doi: 10.1002/ana.410300310.