

16º Congresso Nacional de Iniciação Científica

TÍTULO: AVALIAÇÃO DA VIA ÓPTICA POR MEIO DA TRATOGRÁFIA EM PACIENTE COM DOENÇA DE ALZHEIMER: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

CATEGORIA: CONCLUÍDO

ÁREA: CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E SAÚDE

SUBÁREA: MEDICINA

INSTITUIÇÃO: UNIVERSIDADE DE SANTO AMARO

AUTOR(ES): AMANDA AYAKO MINEMURA ORDINOLA, ANDRÉ FELIPE GASPARINI, ANDRÉ VÍTOR TIMÓTEO DA LUZ, GABRIELA MENDIA GANDARILLAS

ORIENTADOR(ES): LEANDRO NOBESCHI, LEONARDO AUGUSTO LOMBARDI

Realização:

SEMESP

sindicato das mantenedoras de ensino superior



Apoio:

 **ENIAC**
Educação Básica e Superior

1. RESUMO

A doença de Alzheimer é um distúrbio neurodegenerativo debilitante relacionada à idade. Os pacientes acometidos apresentam sintomas associados à deterioração da memória, do pensamento e do comportamento. A técnica de tratografia consiste numa dissecação virtual dos feixes e conexões e é utilizada para estudo do cérebro humano. Através desta técnica demonstrou-se perda de células ganglionares da retina, redução na densidade axonal do nervo óptico, redução na acuidade visual, sensibilidade anormal ao contraste, constrição do campo visual e déficit na visão colorida.

2. INTRODUÇÃO:

Descrita pela primeira vez em 1906, por um psiquiatra alemão chamado Alois Alzheimer, que ao examinar o cérebro após a morte de uma de suas pacientes, a senhora August, ele identificou duas alterações anatômicas, que apresentavam quadro de déficit de memória, alterações comportamentais e incapacidade de realizar atividades rotineiras.

Mulheres são mais afetadas que homens em qualquer idade. Afro-americanos e hispânicos são mais propensos a desenvolver doença do que caucasianos.

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa progressiva cujo acometimento do sistema nervoso central é caracterizado clinicamente pela alteração cognitiva de memória e da linguagem. Em estudos prévios verificou-se frequentemente danos no nervo óptico relacionados à perda das células ganglionares da retina que constituem a fibra do nervo óptico e redução da densidade de axônios do nervo óptico. A doença relaciona-se ao comprometimento da formação hipocampal e das áreas corticais posteriores, como o córtex cerebral e o entorrinal, culminando na deterioração das funções mentais, comportamentais e funcionais.

A DA pode ser classificada como de início precoce ou tardio, sendo que a primeira é diagnosticada antes dos 65 anos e tem como causa uma mutação de caráter autossômico dominante nos genes *amyloid precursor protein [APP]*, *presenilin 1*, e *presenilin 2*. Já a doença de início tardio não tem um padrão mendeliano definido, apesar de estudos apontarem fatores de risco genético como a herança do alelo $\epsilon 4$ do gene *APOE4*, tanto para a doença de início precoce quanto tardio.

Mudanças no sistema visual envolvendo a retina, o nervo óptico e o córtex visual estão relacionadas à DA.

A patogênese da DA relaciona-se à formação excessiva de agregados solúveis e insolúveis de beta amiloide, e acúmulo de emaranhados neurofibrilares (ENF) como resultado da hiperfosforilação e agregação da proteína TAU.

A doença é iniciada com o acúmulo de espécie solúvel alfa-beta (causa toxicidade local, disfunção sináptica e morte das células neuronais) que culmina na deposição de amiloide insolúvel e ocorrência da patologia TAU que acarreta morte neuronal. A deposição de placas amilóides nas áreas frontal, cíngulo e parietal do cérebro relacionam-se ao envelhecimento normal. Na DA os depósitos amilóides são distribuídos pelas áreas frontal, cíngulo, parietal, temporal e occipital.

A DA é a causa mais comum de demência entre pessoas idosas e em geral tem um início gradual e progressivo. A doença leva à deterioração da memória, do pensamento e do comportamento, como depressão agressividade ou ainda alucinações. Outros sintomas incluem insônia, a apatia, a lentificação da marcha ou do discurso, a perda de peso, dificuldade de concentração e a perda de interesse.

Métodos de imagem como a tratografia da via óptica são empregados a fim de estudar as alterações morfológicas da via óptica relacionadas à DA. A tratografia ou rastreamento de fibras consiste numa dissecação virtual dos feixes e conexões definida matematicamente que embora não implique necessariamente em vias axonais verdadeiras e não informe se os tratos dissecados sejam aferentes, eferentes ou mistos, a técnica oferece uma importante ferramenta e tem sido utilizada para se estudar o cérebro humano com bastante sucesso.

A técnica de tratografia permite mapear e avaliar os tratos da substância branca do sistema nervoso central. O exame é obtido por meio de uma sequência de imagem por tensores de difusão em um equipamento de ressonância magnética. É sabido que as vias identificadas pela tratografia não mostram fibras individuais, nem feixes dessas fibras, mas sim representações abstratas de possíveis trajetos através da substância branca do cérebro. Os principais feixes são: fronto-occipital superior (ou occipito-frontal superior), fronto-occipital inferior (ou occipito-frontal inferior), longitudinal inferior (ou occipito-temporal), uncinado (ou têmporo-frontal), feixe do cíngulo, feixe longitudinal superior e fascículo arcuado, na comissura anterior, corpo caloso, cápsula interna e coroa radiada.

3. OBJETIVO

O objetivo da presente revisão bibliográfica consiste em realizar uma breve revisão da literatura referente à tratografia da via óptica na doença de Alzheimer, visando um aprofundamento no tema. Para este fim, foram analisados os estudos publicados em artigos, acerca da relação existente entre DA e as possíveis implicações na via óptica, tais quais alterações na acuidade e campo visuais.

4.METODOLOGIA

A realização do levantamento bibliográfico baseou-se na análise de 10 artigos publicados nos últimos 6 anos, os quais verificavam a relação entre DA e alterações visuais.

5.DESENVOLVIMENTO

A sintomatologia é dividida nas fases inicial, intermediária e terminal. Na fase inicial, observa-se a perda da memória recente, com influência nas atividades diárias. Já a fase intermediária é caracterizada pela perda progressiva da memória e afasia, combinada com mudanças de personalidade e perda de senso crítico. Por fim, a fase terminal consiste na limitação ao leito, distúrbios graves de linguagem, falta de reconhecimento dos entes próximos pelo paciente e estado vegetativo. A duração média da doença é entre 7 a 10 anos.

A DA pode ser diagnosticada como definitiva, provável ou possível. A doença definitiva requer uma evidência patológica; já a provável é o nível máximo de certeza sem uma confirmação patológica e exige um declínio gradual e progressivo na memória com envolvimento de pelo menos um domínio cognitivo.

O estágio pré-clínico da doença é dividido em estágio 1 (amiloidose cerebral assintomática), estágio 2 (amiloidose assintomática junto a neurodegeneração progressiva) e estágio 3 (amiloidose combinada a lesão neuronal e declínio comportamental/cognitivo sutil).

O diagnóstico de demência é realizado através de biomarcadores que incluem tomografia por emissão de pósitrons e avaliação do fluído cerebrospinal para níveis dos marcadores beta amiloide e de lesão neuronal.

Observa-se que há, nos pacientes com DA, uma diminuição da acuidade visual, uma sensibilidade de contraste anormal e déficit na visão colorida.

Inicialmente, observam-se sintomas relacionados a memória, entretanto, em alguns casos, pode começar com distúrbios visuais.

Com relação à acuidade visual, alguns estudos mostraram uma prevalência aumentada na redução da acuidade visual com relação a visão de perto e visão de longe correlacionadas com a severidade da disfunção cognitiva em 87 pacientes com um grau leve a moderado da doença de Alzheimer. Adicionalmente em outro estudo foi encontrado uma redução da acuidade visual sob condições baixas de luz em pacientes que já se encontravam em um grau de demência pela progressão da doença. Estudos adicionais ainda indicaram uma relação entre a perda de memória e a redução da acuidade visual e que a diminuição desta também poderia estar associada à um risco maior de desenvolvimento de demência.

Vários estudos realizados encontraram algum tipo de alteração relacionada à modalidade sensorial de visão de cores, e enquanto alguns afirmam não possuir um espectro definido em que ocorre alterações, outros sugerem alterações na região de espectro azul para violeta. Discute-se se o que ocorre é a perda da capacidade de se distinguir cores fisicamente ou se isso estaria relacionado ao declínio cognitivo característico da progressão da doença (atribuição de nomes corretos às variações de cores).

Foram encontradas alterações na sensibilidade de contraste, sendo que alguns estudos mostraram alterações em todas as frequências espaciais enquanto outros afirmaram ser predominante a redução em altas frequências espaciais enquanto outros estudos relataram mudanças nas baixas frequências. Independente disto, as alterações na sensibilidade ao contraste podem guardar especial relação com a diferenças de performance no reconhecimento de letras, leitura, discriminação de faces e descrição de imagens. Impactando nas atividades diárias.

A detecção de movimento é processada na retina, núcleo geniculado lateral e córtex visual primário e secundário. Estudos mostram que pacientes com DA têm dificuldade progressiva em interpretar o movimento dos objetos.

A constrição do campo visual foi a mudança mais significativa encontrada em pacientes com DA. Alterações generalizadas e inespecíficas concentradas na região inferior da área de visão são esperados uma vez que a densidade das placas senis e emaranhados neurofibrilares são maiores no giro cuneal (responsável pela visão periférica inferior) em comparação com o giro lingual do córtex visual. A constrição

inferior é decorrente ainda de diminuição da espessura da camada de fibra nervosa da retina no quadrante superior.

6.RESULTADOS

Através da tratografia observou-se reduções em cerca de 25% no número de gânglios e uma alteração na proporção de astrócitos de neurônios na retina tendo um aumento de 82%. Além disso foram encontrados um estreitamento significativo no diâmetro da coluna de sangue venoso e redução da taxa de fluxo sanguíneo. Com relação à deposição de placas amiloides, agregados de *tau* e angiopatias vasculares temos os seguintes resultados: As placas amiloides e os agregados de *Tau* foram encontrados em um estudo histológico através de técnicas específicas. No nervo óptico foram encontrados uma ampla degeneração axonal em 8 de 10 pacientes com Alzheimer, com uma sugestão de ter como células mais afetadas as células M (células glandulares que contribuem com grandes fibras para a retina. Agregados de *tau-2* foram também encontrados embora não sejam específicos apenas para Alzheimer. Pacientes portadores de glaucoma que também desenvolveram Alzheimer tiveram uma progressão mais acelerada do glaucoma. Outras alterações nervosas incluem o núcleo geniculado lateral, no qual há perda de mielina e volume nucleolar reduzido além da atividade reduzida da citocromo oxidase, considerado um marcador regional de metabolismo cerebral. Na região do colículo superior, envolvida no movimento ocular e que recebe cerca de 10% das fibras dos axônios dos gânglios da retina, notou-se um depósito amiloide em forma de placas além de também mostrar patologicamente uma plenitude de agregados neurofibrilares o que pode explicar as alterações de movimento ocular encontradas associadas ao Alzheimer. Núcleo supraquiasmático, responsável pelo controle do ciclo circadiano, pode possuir alterações pronunciadas, com diminuição do volume e número populacional de células incluindo neurônios da vasopressina e neurotensina, com formação de agregados neurofibrilares. Na região do pulvinar, especificamente em uma área responsável pela atenção visual e controle de movimento ocular, pode apresentar alterações como numerosas placas amiloides, placas neutrícas (depósitos extracelulares na substância cinzenta composta por amiloide misturado com axônios de neurônios em processo de morte celular)

A área do córtex visual primário normalmente é afetada mais tardiamente, e são encontradas placas amilóides, agregados neurofibrilares, diminuição da densidade capilar, da densidade neuronal e de certas enzimas, gliose astrocitárias, alterações dendríticas, patológicas como dendritos distróficos, alteração espinal dentritica entre outras.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A tratografia óptica mostrou-se eficiente para a identificação das alterações morfológicas da via óptica em pacientes com doença de Alzheimer.

Foram evidenciadas alterações da microcirculação, formação e deposição de agregados beta amilóides, emaranhados neurofibrilares e proteína Tau ao longo da tratografia óptica, também apresentando perda de células da camada de fibra nervosa da retina.

Alguns dos estudos publicados relataram dificuldade na constatação dos problemas visuais em pacientes com DA. Os testes visuais propostos exigiam habilidades cognitivas dos pacientes. Consequentemente, a amostra para os testes foi reduzida em decorrência do declínio cognitivo de muitos pacientes incapazes de realizar efetivamente os testes.

8. FONTES CONSULTADAS

1. Tzekov R, Mullan M. Vision function abnormalities in Alzheimer disease. *Surv. ophthalmol.* 2013; 30: 1-20.
2. Kusbeci T, Kusbeci OY, Mas NG, Karabekir SH, Yavas G, Yuçel A, Stereological Evaluation of the Optic Nerve Volume in Alzheimer Disease, *The Journal of Craniofacial Surgery*, 2015, V.26 N.5.
3. Kromer R, Serbecic N, Hausner L, Froelich L, Beutelspacher SC. Comparison of visual evoked potentials and retinal nerve fiber layer thickness in Alzheimer's disease. *Front. Hum. Neurosci.* 2013 Dec 16. doi: 10.3389.
4. Engelhard E, Moreira D. A substância branca cerebral-Dissecção virtual dos principais feixes: tratografia. *Rev. Bras. Neurol.* 2008 V.44 N. 4.
5. Moschos MM, Markopoulos I, Chatziralli I, Rouvas A, Papageorgiou SG, Ladas I, Vassilopoulos D. Structural and Functional Impairment of the 6-Retina and Optic Nerve in Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer Research.* 2012; 9: 782.
7. Engelhardt E, Moreira DM. A substância branca cerebral. Dissecção virtual dos

principais feixes: tratografia. Revista Brasileira de Neurologia. 2008 out/dez; 44: 19-34.

8.Ferreira ABT, Pires FFR, Fontenele RP, Benito LAO. Mortalidade pela Doença de Alzheimer no Brasil Entre 2000 a 2013. Acta de Ciências e Saúde. 2015; 1 (4): 100-115.

9.Javaid FZ, Brenton J, Guo L, Cordeiro MF. Visual and Ocular Manifestations of Alzheimer's Disease and Their Use as Biomarkers for Diagnosis and Progression. Front Neurol. 2016 Apr 19;7:55.

10.Nagae Lídia Mayumi, Pinho Marco da Cunha, Funari Marcelo Buarque de Gusmão. Tractography. Einstein (São Paulo) [Internet]. 2010 June [cited 2016 Aug 31]; 8(2): 252-253.