



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências Da Saúde

# Marcadores de progressão de Défice Cognitivo Ligeiro a Doença de Alzheimer

Sofia Isabel Carvalho de Paiva

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Francisco Alvarez

Covilhã, maio de 2014



## Dedicatória

Aos meus pais e irmãos, que sempre acreditaram em mim. À família que construí na Covilhã, que me viu crescer enquanto pessoa e contribuiu nesta caminhada académica, em busca de um sonho.

*“Quanto mais pode a fé que a força humana.”*

Luís Vaz de Camões



## Agradecimentos

Ao Professor Doutor Francisco Alvarez, pela orientação nesta fase e pelo exemplo de médico e professor que tive oportunidade de acompanhar ao longo destes seis anos de curso e com certeza levo comigo nesta etapa.

Aos meus pais, que acima de tudo e mais que tudo tornaram este sonho possível. Pelo seu apoio incondicional, dedicação e paciência que tiveram comigo e por acreditarem nos bons e maus momentos que eu era capaz.

Ao meu irmão João, uma das motivações de estar aqui hoje. Ao meu irmão Daniel, que apesar de longe, tem sempre as palavras que me animam. E ao meu irmão Miguel, que sempre será o meu maninho.

Às minhas irmãs de coração, Marta e Filipa, que foram o meu suporte nestes últimos anos. Obrigada por terem estado sempre para mim, no melhor e no pior, independentemente de tudo. Sem vocês não seria possível.

Ao Diogo, obrigada pela paciência e compreensão nas horas boas e menos boas.

Às minhas meninas, Rita, Luciana, Mariana e Constança e ao Almeida, pela amizade e todo o apoio. E a toda esta família que construí e nela consegui encontrar a minha segunda casa, onde vivi e cresci seis anos e fui decerto, feliz.

Sem vocês não seria a mesma coisa.



## Resumo

Déficit Cognitivo Ligeiro é uma condição médica que se define pela perda de capacidades cognitivas, numa proporção maior à que é esperada para a idade da pessoa.

Com o aumento da esperança média de vida, as demências estão a tornar-se gradualmente uma das patologias mais prevalentes, sendo a Doença de Alzheimer a sua causa mais comum no idoso, podendo, contudo, ocorrer em qualquer idade adulta.

A Doença de Alzheimer é uma patologia crónica e neurodegenerativa, caracterizada por perda de memória e déficit das capacidades cognitivas, que evolui para estados cada vez mais graves.

A maioria dos pacientes com Doença de Alzheimer passa por um estado de transição intermédio entre o envelhecimento cognitivo típico e o estado de demência instalado. Esta fase é atribuída ao Déficit Cognitivo Ligeiro, em que os sintomas iniciais de perda de memória episódica e de outras capacidades cognitivas passam geralmente despercebidos pelo doente, familiares e pessoas próximas, não interferindo gravemente na realização das atividades de vida diárias, para que se justifique um diagnóstico de demência.

Sendo assim, depreende-se que pacientes diagnosticados com Déficit Cognitivo Ligeiro são mais propensos a progredir para doença de Alzheimer; não obstante, não se verificará essa evolução em todos os casos.

Este trabalho tem como objetivo pesquisar e reunir marcadores que indiquem a progressão de casos de Déficit Cognitivo para a Doença de Alzheimer, permitindo melhorar o seu diagnóstico precoce e dessa forma o prognóstico.

Para isso, será realizada uma pesquisa na literatura médica sobre os marcadores do Déficit Cognitivo Ligeiro e da Doença de Alzheimer no campo da clínica, fisiopatologia e das alterações identificadas por meios complementares de diagnóstico bioquímicos e imagiológicos.

Conclui-se que os marcadores mais importantes e com utilidade na prática clínica que refletem o objetivo em estudo são: níveis diminuídos de péptido  $\beta$ -amiloide no líquido cefalorraquidiano e no sangue, níveis aumentados de proteína Tau no líquido cefalorraquidiano e atrofia de algumas áreas cerebrais vistas na Ressonância Magnética.

## Palavras-chave

*“Doença de Alzheimer”, “Déficit cognitivo ligeiro”, “Biomarcadores” “Conversão de DCL a DA”, “Biomarcadores de DCL para DA”, “envelhecimento”.*

## Abstract

Mild Cognitive Impairment is a medical condition which is defined by the loss of cognitive abilities in a larger proportion than expected for the age of an individual.

As the life expectancy is increasing, Dementia is gradually becoming more prevalent in the world, and Alzheimer's Disease is its most common cause in the elderly, although it can occur at any adult age.

Most of the patients with Alzheimer's Disease go under an intermediate stage between the normal cognitive ageing and installed dementia. This stage represents the Mild Cognitive Impairment, where the initial symptoms of the loss of episodic memory and other cognitive abilities generally go unnoticed by the patient, family and close relatives. These changes don't interfere with patient's daily life activities, so that diagnosing of dementia can't be made.

Thus, it is clear that patients with Mild Cognitive Impairment are more likely to progress into Alzheimer's Disease, although not all cases follow that path.

This work aims to search and collect markers that identify the progression in cases of Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease, in order to improve the earlier diagnosis and by this way, the prognosis.

Therefore, there will be a research on medical literature about markers of Mild Cognitive Impairment and markers of Alzheimer's Disease, considering clinical features, physiopathology and changes identified by complementary diagnostic images and biochemical tests.

In conclusion, the most important markers and with a role in clinical practice are: low levels of  $\beta$ -amiloid peptide in liquor and blood, higher levels of Tau protein in liquor and blood and cerebral atrophy in specific areas, as shown in magnetic resonance.

## Keywords

*“Alzheimer disease”, Mild Cognitive Impairment”, “Biomarkers”, “Predictors of conversion MCI to DA”, “Biomarkers of MCI to DA”, “elderly”*

# Índice

Dedicatória.....	iii
Agradecimentos .....	v
Resumo .....	vii
Palavras-chave .....	viii
Abstract.....	ix
Keywords .....	x
Índice .....	xi
Lista de Figuras.....	xiii
Lista de Tabelas.....	xv
Lista de Acrónimos.....	xvii
Introdução.....	1
Metodologia.....	2
Capítulo 1. Doença de Alzheimer .....	3
1. Definição. Epidemiologia e Fatores de Risco. ....	3
2. Clínica .....	4
3. Diagnóstico.....	5
4. Marcadores de DA.....	5
Capítulo 2. Déficit cognitivo ligeiro.....	7
1. Definição e caracterização.....	7
2. Clínica .....	8
3. Subtipos DCL.....	9
4. Prevalência e fatores de risco.....	11
5. Critérios de Diagnóstico .....	12
5.1. Critérios para a síndrome clínica e cognitiva.....	12
5.2. Características cognitivas de DCL .....	13
Capítulo 3. Patologia subjacente ao DCL e à DA. ....	15
1. Placas senis: patologia Amiloide .....	15
2. Patologia de emaranhados neurofibrilares .....	16
Capítulo 4. Marcadores de progressão do Déficit Cognitivo Ligeiro para Doença de Alzheimer	19
1. Definição de marcador e suas utilidades. ....	19
2. Métodos e materiais de recolha.....	20
3. Classificação de marcadores de progressão de DCL para DA.....	21
3.1. Marcadores de patologia amiloide.....	23

3.2. Marcadores de Lesão Neuronal .....	26
3.3. Marcadores de disfunção sináptica .....	28
3.4. Marcadores Inflamatórios: Citocinas e Quimiocinas .....	29
3.5. Marcadores Neuropsicológicos .....	30
3.6. Fatores de Risco .....	31
Conclusões .....	35
Referências Bibliográficas .....	37

## Lista de Figuras

Fig. 1 - Diagrama de resumo dos marcadores de DA. ....	6
Fig. 2 - Progressão dos sintomas cognitivos e funcionais durante a transição de DCL para DA instalada. MCI, Mild Cognitive Impairment. AD, Alzheimer's Disease. <sup>(10)</sup> .....	7
Fig. 3 - Comparação dos critérios de diagnóstico para DCL. A azul estão os critérios propostos pelo <i>Key Symposium</i> em 2003. MRI, Ressonance Magnetic Imaging <sup>(8)</sup> .....	10
Fig. 4 - Mecanismo de formação de A $\beta$ 42. <sup>(1)</sup> .....	16



## Lista de Tabelas

Tabela 1 - “MCI due to AD”: Categorias de DCL.....	10
Tabela 2 - Critérios de seleção de um bom marcador para o estudo de DCL e DA. <sup>(5)</sup> .....	19
Tabela 3 - Classificação dos Marcadores de Progressão de DCL para DA. *Marcadores ainda em fase de estudo.....	22



## Lista de Acrónimos

AB	Peptido $\beta$ Amiloide
ACh	Acetilcolina
AcHE	Acetilcolinesterase
AD	Alzheimer's Disease
aDCL	Déficit Cognitivo Ligeiro do tipo amnésico
Apo $\epsilon$ 4	Apolipoproteína $\epsilon$ 4
AVD	Atividades de Vida Diária
BACE-1	Enzima de Clivagem $\beta$
CG	Complexo de Golgi
DA	Doença de Alzheimer
DCL	Déficit Cognitivo Ligeiro
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ELISA	Enzyme linked Immunosorbent Assay
ENF	Emaranhados Neurofibrilares
FDG	2-Fluoro-2-deoxy-D glicose
LCR	Líquido Céfaloraquidiano
MMSE	Mini Mental State Exam
MCI	Mild Cognitive Impairment
MRI	Ressonance Magnetic imaging
naDCL	naDCL
NCD	Desordem Neurocognitiva
NIA-AA	NIA-AA
PET	Tomografia por Emissão de Positrões
PiB	Composto B Pittsburgh C 11
PPA	Péptido Precursor Amiloide
PS	Placas Senis
RER	Retículo Endoplasmático Rugoso
RMN	Ressonância Eletromagnética
SPECT	Tomografia computadorizada de emissão de fóton único
TDR	Teste do desenho do relógio



# Introdução

## I. Relevância do tema e justificação do título da tese

Aproximadamente 10% das pessoas com idade igual ou superior a 70 anos apresentam perda significativa de memória e em mais de 50% desses casos a causa é a Doença de Alzheimer (DA).<sup>(1) (2)</sup>

A DA é uma desordem lenta e progressiva, sem eventos fixos que definam o seu começo. Tem crescido o consenso de que há uma fase na DA em que os indivíduos passam por um declínio cognitivo gradual e progressivo que resulta da acumulação de processos fisiopatológicos da DA no cérebro. Quando este déficit cognitivo é suficientemente grande, de tal modo que interfere com a função diária, o paciente é diagnosticado com Doença de Alzheimer em fase de demência.<sup>(2)</sup>

Déficit Cognitivo Ligeiro (DCL) é uma síndrome que se caracteriza pela perda de capacidades cognitivas, numa proporção maior à que é esperada para a idade da pessoa. Esta perda não interfere gravemente com a vida diária e nem é grave o suficiente para justificar o diagnóstico de demência. Esta síndrome é definida por critérios clínicos, cognitivos e funcionais.<sup>(2) (3)</sup>

Pacientes com DCL possuem um risco acrescido de desenvolver doença de Alzheimer quando comparados com pessoas cognitivamente normais. Posto isto, a DCL é considerada como o estado de transição entre o envelhecimento normal e a demência precoce, ou seja, no âmbito da DA, DCL corresponde à fase sintomática de pré-DA.<sup>(2) (3)</sup> Este período de transição tem vindo a ganhar atenção como alvo ideal de prevenção e intervenção precoce.<sup>(2)</sup>

## II. Objetivo da tese

O diagnóstico precoce com marcadores confiáveis é essencial para distinguir entre DA, DCL e outros tipos de demência.<sup>(4)</sup>

Esta tese tem como objetivo a pesquisa e reconhecimento de marcadores que identifiquem o risco de progressão de DCL para DA.

## Metodologia

Para o desenvolvimento desta tese, foi realizada uma pesquisa bibliográfica de artigos de revisão e estudo, através de meios informáticos: em bases de dados “Pubmed”, “Medline”, “Medscape” e sites de informação médica, nomeadamente “Mayo Clinic” e “alz.org”.

A estratégia de pesquisa nestas bases, utilizou termos como: “*Mild Cognitive Impairment and Alzheimer disease*”, “*Biomarkers of Alzheimer disease*”, “*Biomarkers of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer disease*”.

A pesquisa de artigos foi até ao ano 2014, dando-se preferência aos artigos mais atuais. A pesquisa também recorreu à consulta de literatura devidamente atualizada no tema. Não existe restrição quanto dos artigos, mas deu-se preferência por artigos em Inglês e Português.

# Capítulo 1. Doença de Alzheimer

## 1. Definição. Epidemiologia e Fatores de Risco.

A Doença de Alzheimer é uma desordem neuro-degenerativa severa do cérebro, caracterizada por perda de memória e déficit cognitivo. <sup>(5) (1) (6)</sup>

O aumento da esperança média de vida tem como consequência o envelhecimento da população, o que implica o aumento da prevalência das demências, tornando-se um problema tanto socioeconómico como médico. Demência é um conceito de grande amplitude, onde se incluem a deterioração e declínio das capacidades intelectuais, da memória, da orientação, do pensamento e do comportamento, que por sua vez compromete o funcionamento ocupacional, social e educacional do paciente. A sua causa mais comum no paciente idoso é a DA, afetando milhares de indivíduos em todo o mundo na sociedade moderna. <sup>(1) (6)</sup>

É estimado que, em 2050, haverão aproximadamente 370 milhões de pessoas em todo o mundo com idade igual ou superior a 80 anos; destas, 50% com idade igual ou superior a 85 anos sofrerá de DA. <sup>(4) (6)</sup>

Há muitos fatores de risco ligados à incidência da DA, incluindo-se nestes: <sup>(1) (4)</sup>

- Idade avançada;
- Género feminino;
- História familiar e fatores genéticos;
- Traumatismo craniano com concussões;
- Trissomia 21;
- Baixa escolaridade;
- Fatores ambientais como exposição ao alumínio, mercúrio e vírus;
- Doenças vasculares;
- Diabetes.

A DA está classificada em dois subgrupos: as formas esporádicas ou tardias e as formas familiares precoces. <sup>(7)</sup>

As formas esporádicas ou familiares tardias têm determinantes fisiopatogénicos, genéticos, epigenéticos e ambientais comuns ao envelhecimento biológico. Estão associadas ao gene de suscetibilidade da Apolipoproteína ε4 (Apoε4) e aos mecanismos intermediários de morte neuronal, como as alterações do metabolismo mitocondrial, o stress oxidativo, a exotoxicidade, inflamação ou tóxicos ambientais. A maioria dos casos de DA são esporádicos. A idade de risco para este subgrupo é superior aos 60 anos, e menos de 25% dos casos tem predisposição genética. <sup>(4) (7)</sup>

As **formas familiares precoces** são autossômicas dominantes e têm relação com várias alterações genéticas. O elemento comum a todas estas variantes ou erros genéticos parece ser o aumento da produção e deposição do péptido  $\beta$ -amiloide. <sup>(7)</sup>

## 2. Clínica

Apesar da doença só se manifestar em idades avançadas, o processo patogénico na DA começa décadas antes do início clínico da DA. Durante este período pré-clínico já existe uma perda neuronal gradual que se estima que comece 20 a 30 anos antes dos primeiros sintomas clínicos se tornarem aparentes. Nesta fase, correspondente ao Défice Cognitivo Ligeiro, os primeiros sintomas da doença são os défices de memória episódica e só aparecem num certo limiar. <sup>(1) (4)</sup>

As alterações cognitivas da DA tendem a seguir um padrão típico que se inicia com défice de memória, passando por défices visuoespaciais e de linguagem. Nos estágios iniciais da doença, a perda de memória geralmente não é percebida, sendo facilmente confundida com um esquecimento benigno. Quando este sintoma começa a afetar de forma pouco pronunciada a vida quotidiana do paciente, ou quando diminui para 1,5 desvio-padrão abaixo do normal em tarefas de memória padronizadas, estabelece-se o diagnóstico de DCL. <sup>(1)</sup>

Progressiva e lentamente, o défice cognitivo começa a interferir nas Atividades de Vida Diária (AVD), tornando-se aos poucos um desafio para os pacientes manter tarefas como as finanças sobre controlo, seguir as instruções no trabalho, conduzir veículos, fazer compras e manter o lar, podendo em alguns casos ocorrer anosognosia, em que o paciente não tem consciência disso. O paciente experimenta estados de confusão com alterações no seu meio envolvente que levam a que este se perca a andar ou a conduzir sozinho. <sup>(1)</sup>

Nos estágios intermédios, o doente torna-se incapacitado para trabalhar, perde-se e confunde-se com facilidade, o que já exige o supervisionamento por parte de um cuidador. Há comprometimento progressivo e ordenado da linguagem, compreensão e da fluência. Ocorre também afasia, circunlocução e apraxia. Esta última, quando aparece, impede os pacientes de executar tarefas motoras sequenciais. Pode haver preservação do comportamento diário, da conversação simples e da personalidade do doente. <sup>(1)</sup>

Ao surgirem os défices visuoespaciais há interferência com os hábitos normais de vestir, comer e resolver problemas simples, fazer cálculos simples ou dizer as horas. <sup>(1)</sup>

Em estágios avançados da doença, o doente perde o discernimento, o raciocínio e as capacidades cognitivas. Ocorrem delírios. Por fim e na fase terminal da doença, o culminar na morte resulta da desnutrição, infeções secundárias, embolia pulmonar ou cardiopatia. <sup>(1)</sup>

### 3. Diagnóstico

O diagnóstico definitivo da DA requer, para além da avaliação clínica, a confirmação pela avaliação post-mortem da patologia. O seu diagnóstico provável feito com base na clínica, é estabelecido com confiança superior a 90%, baseado em critérios clínicos, como: <sup>(4)</sup>

- História médica;
- Exame físico;
- Testes laboratoriais;
- Testes de neuroimagem;
- Testes neuropsicológicos.

Para além do acima referido, atualmente também é possível fazer o diagnóstico genético desta patologia. O caso de DA de início precoce está relacionado com 3 genes diferentes. As mutações nesses genes determinam a doença através do aumento da síntese do péptido A $\beta$ . Mutações no gene da Proteína Precursora Amiloide (PPA), localizado no cromossoma 21, e nos genes das presinilinas 1 e 2, localizadas respetivamente nos cromossomas 14 e 1, são causa de DA de origem autossómica dominante. <sup>(7)</sup>

A presinilina é uma proteína transmembranar de domínio múltiplo que se associa a outras proteínas para formar o complexo  $\gamma$ -secretase. Mutações no gene da presinilina 1 foram encontradas em 50% dos casos de DA familiar, enquanto mutações na presinilina 2 estão presentes em 1% dos casos de DA familiar. A PPA interage com as presinilinas 1 e 2 e passa por todo um processo, em que o resultado é a formação e libertação de A $\beta$ . <sup>(1) (4)</sup>

De salientar que, para além dos polimorfismos (alelo  $\epsilon 4$ ) e mutações genéticas, casos como a trissomia 21, em que a expressão do gene da APP está aumentada, tornam-se também um fator de risco para o desenvolvimento de DA. <sup>(1)</sup>

### 4. Marcadores de DA

A DA é uma doença com vários mecanismos fisiopatológicos. Os resultados das alterações patológicas e clínicas da doença, associados ou não a fatores de risco, podem ter utilidade como marcadores da doença. <sup>(4)</sup>

Os principais marcadores da doença são os depósitos amiloides e os marcadores de lesão neuronal. Estes resultam numa série de alterações no cérebro, que se podem estender até ao sangue e ser detetados através de técnicas de bioquímica e de neuroimagem. Estas alterações podem ser medidas e avaliadas para serem definidas como marcadores da doença. <sup>(4)</sup>

Atualmente, estes dois grupos de marcadores são representados pelas seguintes alterações: <sup>(4)</sup>  
<sup>(8)</sup>

- 1) Marcadores de deposição beta amiloide
  - a) Níveis de A $\beta$ 42 (péptido amiloide  $\beta$ ) no LCR (Líquido Céfalo-Raquidiano)
  - b) Placas amiloides, identificadas na PET-PiB (Tomografia de Emissão de Positrões - C11 composto B Pittsburgh)
- 2) Marcadores de lesão neuronal
  - a) Níveis de Proteína tau e P-tau no LCR
  - b) Atrofia temporal-medial e do volume hipocampal, através de medições volumétricas ou medições visuais
  - c) Taxa de atrofia cerebral
  - d) Redução metabolismo de glicose no cérebro, identificado na FDG-PET (2-Fluoro-2-deoxy-D glicose)
  - e) Redução do fluxo sanguíneo cerebral, identificado pela SPECT, (Tomografia computadorizada de emissão de fóton único)

É pela combinação de informação dada por estes dois tipos de marcadores que se torna possível estimar a possibilidade de um caso de DCL evoluir para DA. <sup>(8)</sup>

Para além do acima referido, existem as alterações a nível genético, que devidamente estudadas, também podem servir como marcadores da doença. <sup>(1)</sup>

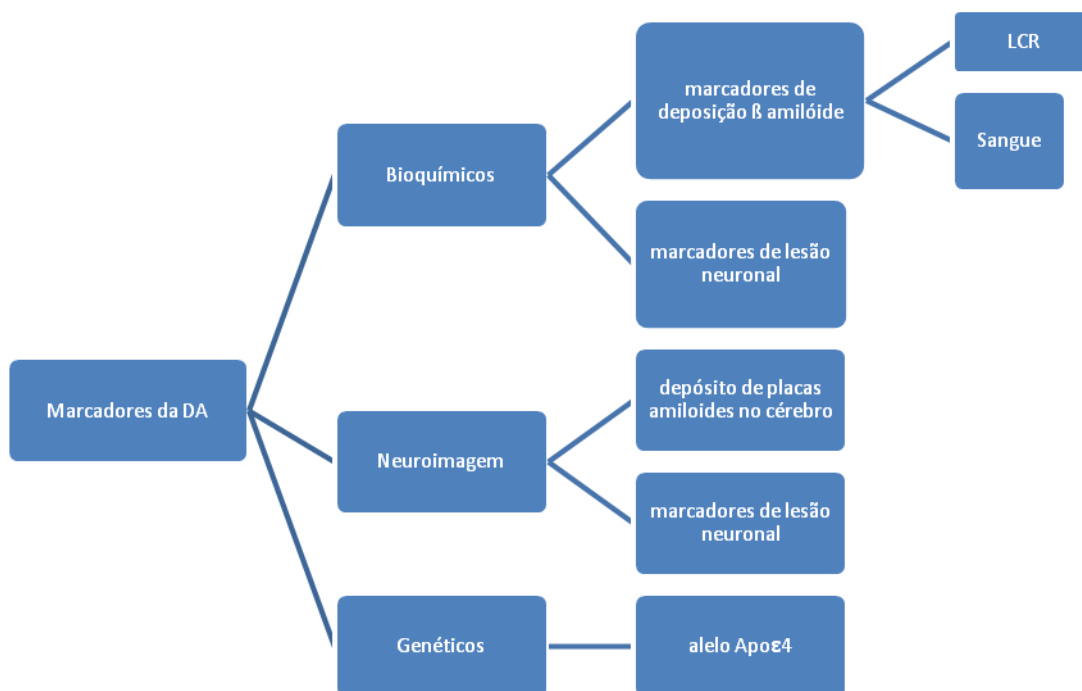


Fig. 1 - Diagrama de resumo dos marcadores de DA.

## Capítulo 2. Déficit cognitivo ligeiro.

### 1. Definição e caracterização

Déficit Cognitivo Ligeiro é o termo atribuído a pacientes com déficit cognitivo detetado por critérios clínicos, mas que não provoca comprometimento do seu funcionamento diário. É definido como o estado clínico de transição entre o envelhecimento cognitivo normal e as primeiras manifestações de desordens demenciais, principalmente a DA pouco pronunciada. <sup>(9)</sup>  
(3)

A ocorrência dos défices cognitivos é subtil, permitindo que se mantenham intactas a cognição e a realização das AVD. Nesta categoria, estão incluídos indivíduos que apresentam déficit em pelo menos um domínio cognitivo, geralmente o das memórias recentes, mas, no entanto, continuam a ter independência nas suas AVD's. <sup>(9)</sup>

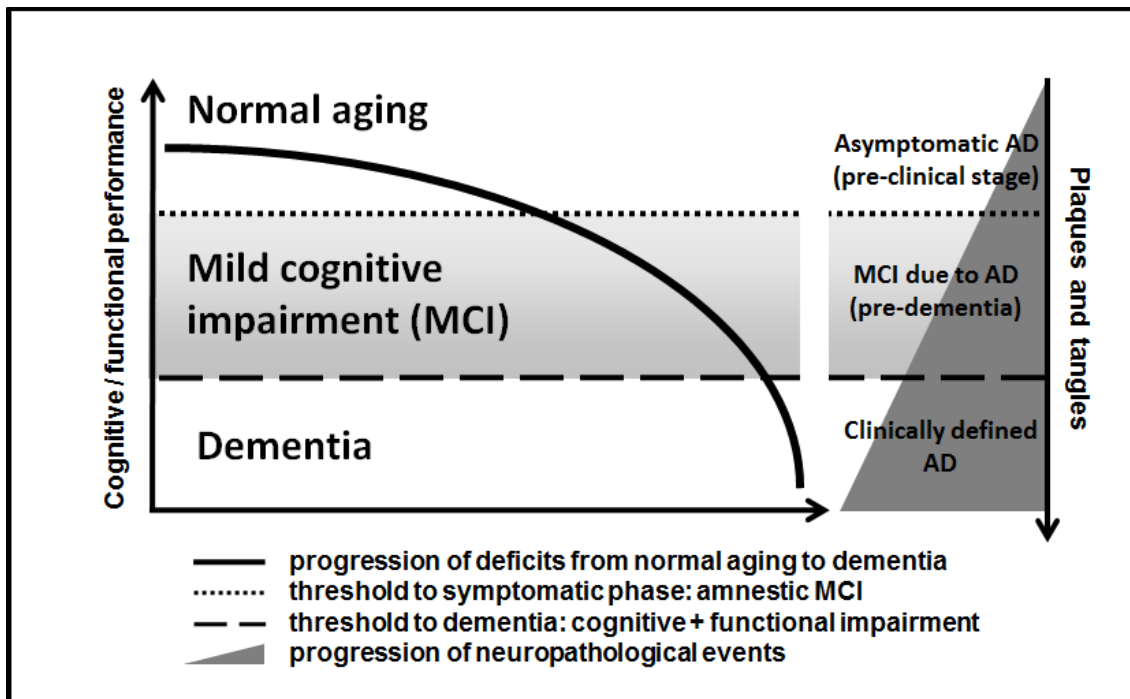


Fig. 2 - Progressão dos sintomas cognitivos e funcionais durante a transição de DCL para DA instalada. MCI, Mild Cognitive Impairment. AD, Alzheimer's Disease. <sup>(10)</sup>

A DCL tem um diagnóstico clínico onde se discrimina se um paciente está ou não comprometido em um ou mais domínios cognitivos. Quanto mais afetado está um paciente diagnosticado com DCL, maior será a probabilidade do mesmo evoluir para um quadro de DA. Tal como quanto mais debilitado está um paciente que apresenta déficit cognitivo de algum outro domínio cognitivo além da memória, maior é a probabilidade do mesmo ter dificuldades nas AVD's e ser diagnosticado como tendo demência. <sup>(9)</sup>

Não só os domínios cognitivos, mas também a integridade do estado funcional do indivíduo, deverá ser outro aspeto no diagnóstico sobre o qual avaliação clínica se deverá debruçar. Ou seja, alguns pacientes diagnosticados com DCL, apesar de já não estarem aptos a desempenharem a sua profissão, conseguem no entanto ainda realizar as suas rotinas de forma independente. <sup>(9)</sup>

Os testes psicométricos têm sido utilizados para diagnosticar distúrbios de memória e a ausência de outros défices cognitivos importantes. Contudo, os seus resultados deverão ser interpretados tendo em conta o contexto educacional, social e ocupacional do paciente. <sup>(9)</sup>

A Ressonância Eletromagnética (RMN) também é utilizada como exame complementar de diagnóstico nesta patologia. Pode prever a evolução ou não para DA num paciente com DCL, mas não estabelece ou refuta o diagnóstico clínico de DCL. <sup>(9)</sup>

A probabilidade dos indivíduos com DCL virem a desenvolver demência é 5 a 10 vezes a probabilidade da dos indivíduos cognitivamente saudáveis. <sup>(9)</sup>

A razão pela qual se estabelece um diagnóstico de DCL é para chamar atenção para o facto de que, no caso em que há perda de memória, há um risco aumentado de desenvolver demência associada à mesma. O paciente deverá estar consciente e seguro de que não tem um diagnóstico de DA. Muitos indivíduos com DCL que eventualmente poderão vir a evoluir para DA durante alguns anos permanecerão nesse estado e saudáveis, ou seja, um diagnóstico de DCL significa que o paciente continua capaz de ser independente e autónomo na maioria das situações. <sup>(9) (11) (12) (13)</sup>

## 2. Clínica

Com o avançar da idade, os sinais de envelhecimento do corpo aparecem e o cérebro sofre mudanças a acompanhar esse processo fisiológico. Alguns indivíduos notam o aumento do esquecimento, ao ponto de levarem mais tempo que o normal para se lembrarem de uma palavra ou de um nome. <sup>(6) (14)</sup>

Os sintomas mais importantes, notados habitualmente pelos familiares e amigos, que o doente pode experienciar são:

- Perda de memória subtil e anormal para a idade: esquecimento frequente de coisas, acontecimentos importantes e compromissos ou eventos sociais; <sup>(6)</sup>
- Perda de uma linha de raciocínio, conversas, livros ou filmes; <sup>(6)</sup>
- Aprisionamento mental na tomada de decisões e planeamento de etapas para realização de uma tarefa, ou na interpretação de instruções; <sup>(6) (12)</sup>

- Dificuldade em encontrar o caminho de volta para casa, ou sítios familiares ao paciente; <sup>(6)</sup>
- Impulsividade e agitação; Diminuição do sentido crítico. <sup>(6) (14)</sup>

Para além disto, o paciente pode também experienciar depressão, irritabilidade e agressão, ansiedade e apatia. <sup>(15) (12) (14)</sup>

Apesar desta clínica, o paciente apresenta não só preservação das AVD, como também da função cognitiva geral. <sup>(6)</sup>

### 3. Subtipos DCL

Segundo a revisão “*Key Symposium:MCI*” (Mild Cognitive Impairment) feita em 2003, propõe-se uma classificação para o DCL em: DCL amnésica e DCL não amnésica. A aDCL reflete baixa performance nos testes neuropsicológicos de memória episódica. Teremos naDCL quando há baixa performance nos testes neuropsicológicos de outros domínios cognitivos que não a memória, tais como: funções executivas, habilidades linguísticas e habilidades visuoespaciais. Acrescenta-se ainda que o DCL pode restringir-se a um ou estar presente em mais domínios cognitivos, definindo-se assim DCL de domínio único e DCL de vários domínios. <sup>(8)</sup>

Assim sendo, um paciente diagnosticado com DCL poderá ser um dos quatro subtipos: <sup>(8) (16)</sup>

- aDCL, domínio único (apenas a memória está comprometida)
- aDCL, múltiplos domínios (comprometimento da memória e outros domínios da cognição)
- naDCL, domínio único (comprometimento de um domínio que não a memória)
- naDCL, múltiplos domínios (comprometimento de outros domínios que não a memória)

Num estudo mais recente, feito por um grupo de trabalho da NIA-AA (National Institute on Aging-Alzheimer’s Association), propõe-se o termo “*MCI due to AD*” (Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer’s disease), que se refere à fase sintomática de pré-demência da DA. Com recurso aos dois principais marcadores da DA, que previam a progressão de DCL para DA, o DCL era classificado em três categorias (tabela 1): <sup>(2) (8)</sup>

- “*MCI due to AD*” probabilidade intermédia
- “*MCI due to AD*” alta probabilidade
- “*MCI due to AD*” improvável

A combinação da informação dada por estes dois marcadores permite medir a possibilidade de identificar os casos de DCL com potencial de evoluir para DA, ou seja, casos de DCL, cuja patofisiologia de base é a da DA. <sup>(2) (8)</sup>

“MCI due to AD”	Marcadores de deposição Aβ	Marcadores de lesão neuronal
Probabilidade intermédia	Positivo	Não testados
	Não testado	Positivo
Alta probabilidade	Positivo	Positivo
Improvável	Negativo	Negativo

Tabela 1 - “MCI due to AD”: Categorias de DCL.

A DSM-5 (Diagnóstico reconhece o estadió de pré-demência de déficit cognitivo como sendo uma Desordem Neurocognitiva ligeira, NCD ligeira. Esta é uma condição que reconhece muitas das características subtis da DCL, que são distintas do envelhecimento, mas não representam demência. Segundo os critérios da DSM-5, a classificação desta condição divide-se em duas fases. Numa primeira fase, o indivíduo é diagnosticado como tendo NCD ligeiro ou NCD major. Na segunda fase, determina-se a etiologia da síndrome clínica nas várias categorias, incluindo: DA, Demência Fronto-Temporal, Déficit Cognitivo Vascular, Demência dos Corpos de Lewy, Doença de Parkinson, Doença de Hungtinton, trauma craniano e abuso de substâncias. <sup>(8)</sup>

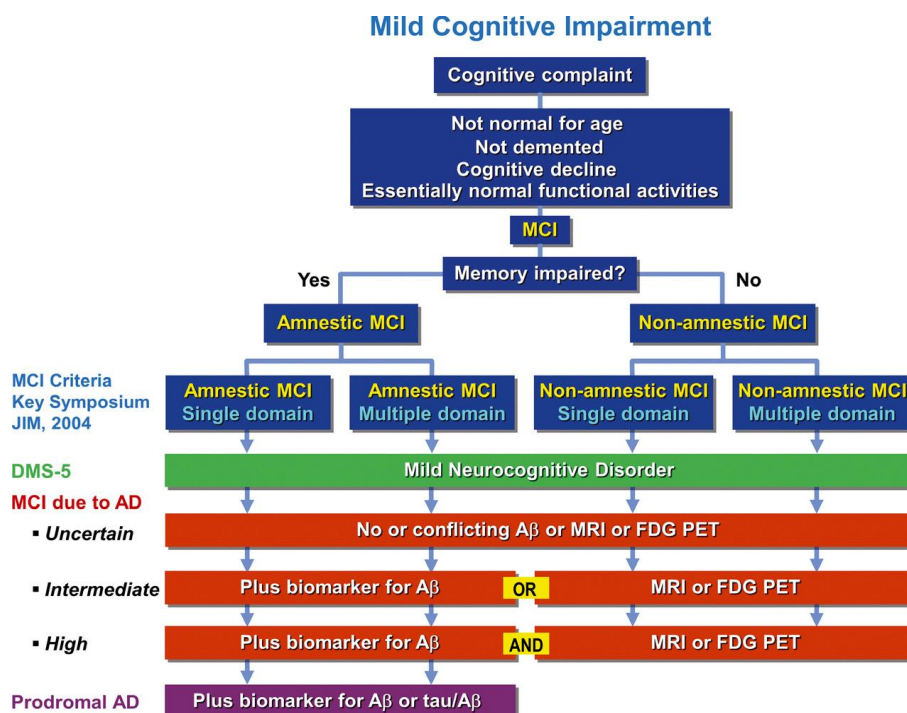


Fig. 3 - Comparação dos critérios de diagnóstico para DCL. A azul estão os critérios propostos pelo Key Symposium em 2003. MRI, Ressonance Magnetic Imaging <sup>(8)</sup>

## 4. Prevalência e fatores de risco

Têm sido realizados estudos na tentativa de estimar a prevalência de DCL na população em geral. A prevalência de DCL em pacientes com idade igual ou superior a 65 anos está entre os 10% e os 20%, dependendo da população estudada e dos critérios de diagnóstico utilizados. <sup>(3)</sup>

Os estudos mais recentes, que recorrem ao uso dos critérios de diagnóstico de DCL definidos pelo “*Key symposium*” (que fazem uma expansão dos critérios utilizados pelo “*MayoClinic*”) em 2004, concluem que a prevalência média de DCL é de 18,9 %. Da mesma forma, as taxas médias de incidência utilizando esses mesmos critérios são 47,9 (variação de 21,5-71,3) por 1000 pessoas-ano. <sup>(8)</sup>

Durante os últimos 10 anos, tem-se pesquisado acerca dos possíveis fatores de risco que podem promover ou prever do desenvolvimento de DCL e a sua progressão para DA. A idade e o baixo nível de formação educacional são fatores de risco major, associados ao declínio cognitivo. A Apoε4 é o maior fator de risco genético para DA de início tardio, estando implicado na patologia de deposição amiloide e na clearance de placas. <sup>(8) (15)</sup>

As descobertas mais recentes apontam para uma possível associação entre o género masculino e esta síndrome, apesar de não haver nenhuma concordância sólida relativa ao efeito do género sobre a ocorrência de DCL. <sup>(3) (15)</sup>

Pode haver também relação com comorbilidades. No entanto, a maioria dos estudos prospetivos em indivíduos com doenças vasculares, tais como doenças cardíacas ou AVC, não mostrou associação com DCL, o mesmo acontecendo para a diabetes. <sup>(8) (15)</sup>

Sintomatologia depressiva, apatia e stress psicológico crónico estão ligados ao risco aumentado de manifestar DCL. A depressão tem sido extensivamente estudada como um possível fator de risco/preditor de DCL. <sup>(8) (15)</sup>

Exposições ambientais, estilos de vida e atividades físicas, cognitivas de lazer e sociais são vistas como fator chave de prevenção de DCL e da sua progressão para DA, embora o grau de prevenção seja ainda desconhecido. Ainda estão a ser feitos estudos neste campo. <sup>(8) (15)</sup>

## 5. Critérios de Diagnóstico

De acordo com o *NIA-AA*.

### 5.1. Critérios para a síndrome clínica e cognitiva

#### Preocupação relativa a alterações cognitivas:

Há evidências de preocupação acerca de uma alteração cognitiva no paciente. Essa queixa pode advir do próprio paciente ou de uma pessoa que acompanhe o paciente e que o conheça bem, ou pode ser identificada pelo próprio profissional de saúde. <sup>(2)</sup>

#### Deficiência em um ou mais domínios cognitivos:

É comprovada por evidências de baixa performance em um ou mais domínios cognitivos maiores que as esperadas para a idade e nível educacional do paciente. Este declínio será evidente se avaliações forem repetidas ao longo dos tempos e derem o mesmo resultado. <sup>(2)</sup>

Tal mudança pode ocorrer em vários domínios cognitivos, incluindo memória, função executiva, atenção, linguagem e habilidades visuoespaciais. <sup>(2)</sup>

Défices de memória episódicos (habilidade de aprender e reter novas informações) são mais comuns em casos de DCL que subsequentemente progridem para um diagnóstico de DA. <sup>(2)</sup>

#### Independência nas atividades funcionais preservada.

O indivíduo apresenta ligeira dificuldade em realizar tarefas funcionais complexas, que anteriormente faria facilmente, tais como o pagamento das contas, cozinhados simples ou fazer compras. <sup>(2)</sup>

Estes podem demorar mais tempo, serem menos eficientes e cometerem mais erros na realização de tais atividades do que antes. No entanto, geralmente continuam independentes em gerir a sua vida diária, com cuidados e assistência mínimos. <sup>(2)</sup>

O desafio na aplicação deste critério reside no facto de requerer conhecimento sobre o nível de função do indivíduo na sua atual fase de vida. Tal informação é precisa para determinar se a pessoa está demenciada. <sup>(2)</sup>

#### Não demenciada

Estas alterações deverão ser efetivamente ligeiras, de modo a que não haja evidências de um défice significativo no comportamento social e ocupacional. <sup>(2)</sup>

De salientar que o diagnóstico de DCL requer evidências de mudança intraindividual. <sup>(2)</sup>

## 5.2. Características cognitivas de DCL

É importante determinar se há evidências claras e objetivas de declínio cognitivo e, se for o caso, o grau deste declínio relatado pelo paciente e/ou acompanhante. Os testes cognitivos são o melhor meio de avaliar o grau de comprometimento cognitivo. Segundo os scores apurados nos testes cognitivos, conclui-se que indivíduos com DCL têm um desvio padrão típico de 1 a 1.5 abaixo do normal para a sua idade e nível educacional. <sup>(2)</sup>

### Avaliação cognitiva

O déficit na memória episódica é mais comum num paciente com DCL que subsequentemente progredirá para DA. Estudos demonstram que há uma variedade de testes de memória episódica úteis para identificação da situação acima descrita. Estes testes partilham a peculiaridade de avaliar a memória tanto imediata, quanto tardia, permitindo a identificação de um atraso. <sup>(2)</sup>

No entanto, outros domínios cognitivos podem estar afetados na DCL, pelo que é importante examiná-los também para além da memória apenas. Incluem-se aqui funções executivas, linguagem, habilidades visuoespaciais e controlo da atenção. Vários testes neuropsicológicos estão disponíveis para avaliar estes domínios. <sup>(2)</sup>

A DCL é diagnosticada quando há evidências perda de memória significativa, mas as habilidades cognitivas e funcionais do paciente continuam preservadas e quando não há critérios de diagnósticos suficientes para propor um diagnóstico alternativo de demências não-DA. <sup>(2)</sup>



## Capítulo 3. Patologia subjacente ao DCL e à DA.

Os achados mais importantes encontrados na patologia subjacente de DA são as placas senis (PS) ou neuríticas e os emaranhados neurofibrilares (ENF). Estas lesões acumulam-se em pequeno número durante o envelhecimento normal do cérebro, mas ocorrem em excesso na DA. <sup>(1)</sup>

As PS e os ENF são as marcas patológicas da DA e estão respetivamente relacionadas com a sobreprodução e agregação de péptido A $\beta$  no cérebro e com a hiperfosforilação da proteína tau nos neurónios afetados. Estas anormalidades conduzem à ativação das cascatas neurotóxicas e a mudanças citoesqueléticas que eventualmente acabarão por causar disfunção e morte neuronal. <sup>(10)</sup>

As PS são primeiramente encontradas no neocórtex, enquanto os ENF aparecem primeiro nas estruturas allocorticais. <sup>(10)</sup>

### 1. Placas senis: patologia Amiloide

As PS são placas amiloides que contêm um cerne composto de A $\beta$ -amiloide, proteoglicanos, Apo $\epsilon$ 4,  $\alpha$ 1-antiquimiotripsina e outras proteínas, e que está rodeado por restos de neurónios em degeneração, microglia e macrófagos. Formam-se devido à deposição do péptido  $\beta$  amiloide na sua forma insolúvel (oligómero), levando à disfunção celular. Esta proteína tem origem a partir da clivagem da PPA pelas  $\alpha$  e  $\gamma$  secretases. A PPA tem atividades neurotróficas e neuro-protetoras. Já a função do péptido A $\beta$  é desconhecida. <sup>(1) (16)</sup>

As placas  $\beta$  amiloides são a lesão característica de indivíduos com o diagnóstico clínico de DCL. A distribuição dos depósitos A $\beta$  muda com o tempo e reflete a disseminação de deposição A $\beta$  num cérebro doente. <sup>(17)</sup>

A $\beta$  é um péptido de 39 a 42 aminoácidos que se origina da proteólise da proteína precursora amiloide (PPA), resultando em fragmentos. Destes, os mais tóxicos são A $\beta$ 42. Os agregados A $\beta$  desencadeiam uma sequência patológica complexa que conduz à neurodegeneração. <sup>(17)</sup>

#### Mecanismo patológico para acumulação de A $\beta$

A PPA é uma proteína transmembranar, com um domínio amino-terminal extracelular e um domínio carboxi-terminal intracelular. Expressa-se em várias células e tecidos do organismo, tais como neurónios, células musculares lisas da parede vascular e plaquetas. <sup>(18)</sup>

Após ser sintetizada no retículo endoplasmático rugoso, glicosilada no complexo de golgi e de seguir em vesículas de transporte ao longo do citoplasma, a PPA é inserida na membrana celular e aí pode sofrer dois processos por diferentes vias: a via não amiloidogénica e a via amiloidogénica. <sup>(18)</sup>

Pela via comum, a via não amiloidogénica, a PPA é clivada pela  $\alpha$ -secretase, formando um fragmento extracelular solúvel e uma parte integrada à membrana. Esta última sofre ação da  $\gamma$ -secretase, libertando o carboxi-terminal da proteína para posterior degradação. Portanto, a ação da  $\alpha$ -secretase previne a formação do péptido A $\beta$ , impedindo a formação dos seus depósitos. <sup>(18)</sup>

Na outra via, a via amiloidogénica, a PPA é clivada pela  $\beta$ -secretase ou BACE1 (enzima clivadora da proteína no sítio  $\beta$ ), libertando o amino-terminal e deixando na membrana uma parte de PPA mais extensa, que é clivada pela  $\gamma$ -secretase, libertando o carboxi-terminal e formando o péptido A $\beta$ . O péptido A $\beta$  tem uma solubilidade limitada e forma agregados que constituem as fibras insolúveis que se encontram nas PS. Estes depósitos provocam uma resposta inflamatória, com libertação de citocinas durante a fase inicial, que levam a um maior acúmulo do péptido, situação responsável pela evolução da patologia. <sup>(18)</sup>

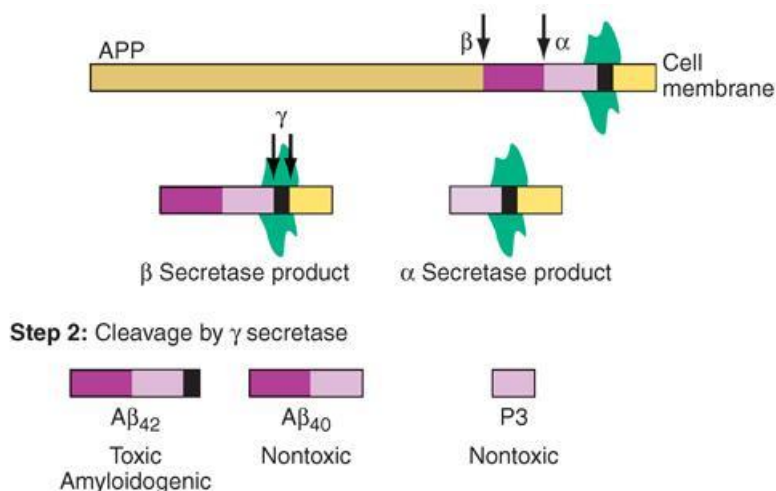


Fig. 4 - Mecanismo de formação de A $\beta$ 42. <sup>(1)</sup>

## 2. Patologia de emaranhados neurofibrilares

Os ENF são neurofilamentos contorcidos no citoplasma neuronal. Geram-se a partir da proteína Tau, que está hiperfosforilada. <sup>(1) (16)</sup>

A proteína Tau facilita a polimerização da tubulina celular, de maneira a que se formem os microtúbulos. É portanto importante e necessária à organização e estabilização dos mesmos. É abundante no SNC e menos comum em outros locais. <sup>(19)</sup>

A capacidade da Tau se associar aos microtúbulos depende do grupo de fosfatos a ela ligados, e portanto a sua hiperfosforilação implica que este processo decorra anormalmente, desestabilizando a estrutura do microtúbulo e a sua função. Este, juntamente com neurofilamentos e microfilamentos, constituem o citoesqueleto, uma infraestrutura neuronal que tem como função o transporte axonal de nutrientes, glicoproteínas e substâncias e a manutenção da integridade estrutural. <sup>(1) (16) (19)</sup>

### **Mecanismo patológico:**

A proteína Tau sofre uma fosforilação irreversível, que impede a sua função normal e facilita a sua autoagregação em fibrilas, o que implica uma desorganização na estrutura dos microtúbulos que, juntamente com o empacotamento de Tau, provoca afeções no transporte neuronal. Em consequência disso, o neurónio deixa de poder transmitir sinais elétricos e transportar nutrientes e outras substâncias. <sup>(19)</sup>

Uma avaliação mais ampla acerca da distribuição dos ENF aponta que estão significativamente aumentados na amígdala, córtex entorrinal e córtex parietal inferior em pacientes com DCL, quando comparados com grupos controlo. Conclui-se que são particularmente críticos para a transição para demência. <sup>(19)</sup>

As placas senis amiloides predispõem a formação dos ENF, e ambas, através dos seus efeitos tóxicos, são responsáveis pela morte neuronal. <sup>(16)</sup>



## Capítulo 4. Marcadores de progressão do Déficit Cognitivo Ligeiro para Doença de Alzheimer

### 1. Definição de marcador e suas utilidades.

Um marcador é objetivamente medido e avaliado como indicador de processos biológicos normais, processos patogénicos ou respostas farmacológicas a uma intervenção terapêutica. Pode servir como indicador de saúde (marcador de envelhecimento) e como indicador de doença. <sup>(5)</sup>

Atualmente, os fatores mais importantes para definir a utilidade diagnóstica de um marcador são sensibilidade, especificidade e a sua facilidade de utilização. Alguns são definidos como fatores de risco, enquanto outros são definidos como marcadores de doença. De momento são utilizados critérios com o intuito de estabelecer a utilidade diagnóstica do marcador (ver tabela 2). <sup>(4) (5) (20)</sup>

Critérios de seleção dos marcadores	<p>Refletir processos de envelhecimento fisiológico</p> <p>Refletir processos fisiopatológicos básicos do cérebro</p> <p>Reagir sob intervenção farmacológica</p> <p>Exibição de alta sensibilidade</p> <p>Apresentar alta especificidade para a doença, em comparação com outras doenças relacionadas</p> <p>Permitir medições repetidas ao longo do tempo</p> <p>Permitir reprodutibilidade em laboratórios por todo o mundo</p> <p>Deve ser mensurável, não invasivos, fáceis de realizar testes</p> <p>Não deve causar danos aos indivíduos que estão sendo avaliados</p> <p>Os testes devem ser baratos e rápidos</p> <p>As amostras devem ser estáveis para permitir o transporte fácil e barato</p> <p>Fácil recolha de fluidos não só em hospitais</p> <p>As mudanças devem ser pelo menos duas vezes para permitir a diferenciação de controlos</p> <p>Definir bons valores de corte para distinguir doenças</p> <p>Os dados publicados em revistas e jornais</p> <p>Dados reproduzidos por, pelo menos, dois investigadores independentes</p>
-------------------------------------	---

Tabela 2 - Critérios de seleção de um bom marcador para o estudo de DCL e DA. <sup>(5)</sup>

Duas questões fundamentais acerca dos indivíduos com DCL podem ser respondidas com o recurso aos marcadores: <sup>(2)</sup>

- Estabelecer apoio (informação/suporte) sobre a etiologia subjacente da síndrome clínica de um indivíduo com DCL, o que terá grande importância para a escolha da terapia mais correta, quando os tratamentos eficazes estiverem disponíveis. <sup>(2)</sup>

- Determinar a probabilidade de progressão de declínio cognitivo e funcional de um paciente com DCL para uma fase mais grave de DCL ou para DA e a probabilidade em que esta progressão irá ocorrer dentro de um período definido. <sup>(2)</sup>

Tais questões interdependentes, juntamente com as diferentes etiologias subjacentes, podem conferir diferentes prognósticos na progressão da doença. Contudo, um marcador pode também ser útil na definição de uma das etiologias e pode ser ou não útil para o prognóstico e vice-versa. <sup>(2)</sup>

As diferentes propriedades de um marcador irão, em última análise, conduzir a sua utilização em:

- Situações clínicas, tais como decidir quem tratar. <sup>(2)</sup>
- Pesquisa e seleção de indivíduos para ensaios clínicos ou para inclusão em estudos de pesquisa longitudinais. <sup>(2)</sup>

Visto que o tempo de progressão para demência é uma variável importante, implica que diferentes marcadores irão ter diferentes utilidades a curto e longo prazo. <sup>(2)</sup>

Os marcadores podem estar divididos em várias classes diferentes. Uns refletem diretamente a presença da patologia, enquanto outros são menos diretos. <sup>(2)</sup>

## 2. Métodos e materiais de recolha

Os marcadores podem ser recolhidos a partir de diferentes tecidos e fluidos corporais humanos e por diferentes técnicas. Por exemplo: <sup>(5)</sup>

- Na análise ao tecido cerebral post-mortem, por técnicas de imunohistoquímica, encontram-se as placas amiloides e neurofilamentos com proteína tau; <sup>(5)</sup>
- Biópsias cerebrais permitem a seriação de mudanças patológicas nos diferentes estágios de DA, mas não são úteis para análises de rotina; <sup>(5)</sup>
- O LCR é um fluido muito útil no diagnóstico, pois reflete os processos metabólicos no cérebro devidos ao contacto direto entre o cérebro e o LCR. A sua colheita faz-se por punção lombar, um processo invasivo de recolha que torna este procedimento limitado para uso diagnóstico na clínica. <sup>(5)</sup>
- No sangue, as análises ao plasma/soro, são o *gold standard* na clínica. São técnicas minimamente invasivas quando comparadas com a técnica de recolha do LCR sendo esses fluidos mais fáceis de coletar e processar <sup>(20)</sup>. A procura de marcadores periféricos para a DA tem ganho muito interesse <sup>(5)</sup>. No entanto, o seu uso é ainda limitado no que concerne a essa pesquisa, porque as possíveis alterações são pequenas e heterogêneas e a informação recolhida do plasma/soro refletem um amplo espectro de mudanças que não estão necessariamente relacionadas com DA. A

sua maior vantagem é que permitem que os pacientes possam ser seguidos por vários anos. <sup>(5)</sup>

### 3. Classificação de marcadores de progressão de DCL para DA

Para esta pesquisa em particular interessam marcadores “in vivo”, que podem ser identificados por métodos bioquímicos e de neuroimagem. De acrescentar que, para além destes, há também o marcadores neuropsicológicos e os fatores de risco. <sup>(4) (8)</sup>

Conjugando o método/técnica de medição do marcador com o tipo de ocorrência fisiopatológica no cérebro, consegue-se reunir os marcadores de progressão da patologia com utilidade clínica para o diagnóstico de progressão de DCL para DA e marcadores que se encontram ainda em fase de estudo. <sup>(5)</sup>

Os principais marcadores com utilidade na clínica são os de patologia amiloide e os de lesão neuronal, que podem ser medidos pela bioquímica no sangue e LCR do paciente ou por métodos de neuroimagem funcional e estrutural. Para além disso, alterações neuropsicológicas, principalmente de memória episódica e fatores de risco associados também são uteis. <sup>(2)</sup>

Quanto a marcadores em fase de estudo, e consequentemente, ainda com pouco valor no diagnóstico na progressão de DCL para DA, verifica-se os marcadores de neuroimagem funcional, como a redução do fluxo de sangue cerebral, medido pela SPECT e a diminuição do metabolismo de glicose, medido na FDG-PET; os marcadores de disfunção sináptica, relacionados com a perda de ACh; e marcadores inflamatórios, relacionados com o processos patológicos que ocorrem no cérebro. <sup>(2)</sup>

Uma das possíveis classificações destes marcadores está apresentada na tabela seguinte.

	Bioquímicos		Neuroimagem	
	LCR	Sangue	Estrutural	Funcional
Marcadores de patologia amiloide	Aβ42 Aβ40 *Presinilinas *α -antiquimoptripsina	Aβ42		Depósito de placas amiloides, na PET-PiB
Marcadores de lesão Neuronal	Proteína Tau Proteína Tau -P	*Proteínas relacionadas com proteína Tau: - GSK-3 - PKC	Atrofia de áreas cerebrais	*↓ fluxo de sangue para o cérebro, medido na SPECT  ↓Metabolismo de glicose
*Marcadores inflamatórios		Il-1 Il... TNF-α Il-8		
Marcadores de disfunção sinática	*↓níveis de ACh *Perda de atividade enzimática			*↓atividade de AcHE
Marcadores Neuropsicológicos	Alterações de memória Alterações na linguagem Alterações na atenção Alteração das funções executivas			
Fatores de risco	Estilo de vida Exercício físico Tabaco Polimorfismo de Apoε4 Sexo feminino			

**Tabela 3** - Classificação dos Marcadores de Progressão de DCL para DA. \*Marcadores ainda em fase de estudo.

### 3.1. Marcadores de patologia amiloide

Podem ser medidos por métodos bioquímicos no LCR e sangue, mas também se pode avaliar a carga amiloide no cérebro através da neuroimagem funcional. <sup>(4)</sup>

#### 3.1.1. Marcadores Bioquímicos no LCR

##### 3.1.1.1. Aβ42 e Aβ40

Como anteriormente mencionado, o Aβ está altamente envolvido na patologia do DCL e DA. Pode ser medido diretamente no LCR e plasma sanguíneo pelo método ELISA (Enzyme linked Immunosorbent Assay). Contudo, são os seus níveis no LCR que refletem a presença/quantidade de depósitos cerebrais de Aβ. <sup>(2) (4)</sup>

O péptido Aβ forma os oligómeros (formas insolúveis do péptido), que se acumulam no cérebro dentro das placas amiloides e assim, danificam as sinapses. Além de ser um marcador de progressão de DCL para DA, é também um marcador de deposição amiloide. Existem várias formas, mas as mais importantes para o contexto são a Aβ40 e Aβ42, que existem numa razão de 10:1 no cérebro. <sup>(21)</sup>

O Aβ40, apesar de ser mais abundante, é a isoforma mais solúvel e menos propensa a formar placas amiloides, sendo portanto menos neurotóxica. Os níveis de Aβ40 no LCR variam de poucas a nenhuma alteração ou, em alguns casos, podem estar aumentados. Têm um alto grau de sobreposição entre pacientes DA e os grupos-controlo. <sup>(20)</sup>

O Aβ42 é a menos abundante, mas é a isoforma insolúvel, que forma placas amiloides mais facilmente, sendo portanto diretamente mais neurotóxica e mais propensa a agregar-se no cérebro. Segundo resultados de vários estudos feitos, demonstrou-se que há diminuição da concentração de Aβ42 no LCR, no cérebro de DCL e DA. Sugere-se que esta diminuição se deve à clearance diminuída do péptido Aβ a partir do cérebro para o sangue e LCR, devido à sua forma oligomérica e não detetada pelo método ELISA, que permite a agregação reforçada e deposição de placas no cérebro. Ou seja, num cérebro em fase de envelhecimento com propensão a desenvolver DA, a maior agregação do péptido nas placas amiloides faz com que o mesmo não seja depurado para o LCR, daí o desenvolvimento de mais placas e diminuição dos níveis de Aβ42. Concluindo, as medições de Aβ42 no LCR e as medições PET de Aβ fibrilar estão fortemente correlacionadas e refletem a deposição de Aβ no cérebro. <sup>(2) (4) (5) (20) (22)</sup>

Justificando o acima mencionado acerca da toxicidade do péptido Aβ, estudos referem que este, na forma oligomérica é a forma primitiva e tóxica de amiloide. A comprovar isso:

- Provou-se que os oligómeros de Aβ acumulavam-se no córtex frontal de indivíduos diagnosticados com DCL e forma leve a moderada do DA, quando comparados com grupos controlo; <sup>(17)</sup>

- Níveis aumentados de oligômero na doença correlacionam-se com a gravidade do comprometimento cognitivo, neurodegeneração na DA e com a degeneração sináptica neuronal; <sup>(17)</sup>
- Há a hipótese de que as formas oligoméricas de A $\beta$  estão subjacentes à toxicidade amiloide, provocando uma interrupção da função sináptica, vista no DCL, o que inicia o declínio cognitivo. <sup>(17)</sup>

Sugere-se que os níveis de A $\beta$  podem servir como um bom preditor do risco de evolução de DCL para DA, uma vez que foram relatados níveis reduzidos no LCR de idosos saudáveis assintomáticos, que passam a desenvolver DA 1-2 anos após acompanhamento. <sup>(4)</sup>

### 3.1.1.2. $\alpha$ 1- antitripsina

A  $\alpha$ 1- antitripsina e a  $\alpha$ 1- antitripsina são proteínas pertencentes às superfamílias dos inibidores de protease derivados da serpina. São medidas no LCR e sangue. <sup>(21)</sup>

Num estudo, verificou-se que pacientes com DA, apresentam um aumento das concentrações de  $\alpha$ 1-antitripsina no LCR. A combinação destes aumentos com a diminuição dos níveis de A $\beta$  no LCR, também medidos no estudo, confere uma sensibilidade de 94,7% e uma especificidade de 77,8% no diagnóstico de DA. <sup>(21)</sup>

## 3.1.2. Marcadores Bioquímicos no Sangue

### 3.1.2.1. A $\beta$ 42

Os níveis do péptido A $\beta$  também podem ser detetados no plasma sanguíneo, através da técnica ELISA. No entanto, possuem fraca magnitude no diagnóstico da patologia. Tal acontece porque embora as suas medições sejam acuradas e precisas, estas também são portadoras de incertezas e fatores de confusão, devido a: <sup>(5) (20)</sup>

- A expressão de A $\beta$ 42 é influenciada por medicamentos. <sup>(5)</sup>
- A $\beta$ 42 tem uma capacidade de ligação não específica a proteínas plasmáticas, o que acaba por alterar os valores medidos no sangue, num grau que varia de acordo com as condições metabólicas de cada indivíduo. <sup>(5) (20)</sup>
- Os níveis de A $\beta$  no sangue flutuam ao longo do tempo e entre os indivíduos e diferem na DA suave, precoce e instalada; há um aumento significativo de A $\beta$ 42 no sangue em mulheres com DCL, mas não em homens. <sup>(5)</sup>
- As plaquetas contêm elevadas quantidade de A $\beta$ , que afeta diretamente os seus níveis plasmáticos. <sup>(5)</sup>

Não obstante disso, estudos mais recentes neste campo têm revelado um aumento da confiança no seu valor diagnóstico. <sup>(5)</sup>

Num estudo de coorte, encontrou-se uma associação entre elevados níveis de A $\beta$ 40 com baixos níveis de A $\beta$ 42 e risco de desenvolver DA. Noutro estudo, que comparava os níveis plasmáticos desta proteína em três grupos de indivíduos, os com DA esporádica, com DCL e o grupo controlo, concluiu-se que a diminuição de A $\beta$ 42 plasmática é preditiva de DA e especificamente da transição de um estado cognitivo normal ou DCL para DA. <sup>(20)</sup>

Acrescenta-se ainda um relatório recente que revelou que, apesar das medições isoladas do nível plasmático de A $\beta$ 42 não serem suficientemente corretas como marcador, há um aumento destes níveis na fase inicial de declínio cognitivo, e a sua redução pode indicar uma transição de DCL para DA. <sup>(5) (20)</sup>

É relevante salientar que a razão A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 é um marcador de risco útil, que identifica indivíduos idosos normais propensos a desenvolver DCL ou DA. <sup>(20)</sup>

Ou seja, ao longo do tempo, tem-se mudado a visão de que o nível plasmático de A $\beta$  como marcador de progressão de DCL para DA era “pouco útil”, passando a ser “moderadamente promissor”. <sup>(20)</sup>

### 3.1.3. Marcadores de Neuroimagem Funcional

#### 3.1.3.1. Depósitos de Placas $\beta$ -amiloides no Cérebro

As deposições extracelulares de placas amiloides são características do diagnóstico patológico de DA, sendo definidas como marcadores de progressão de DCL para DA e detetadas através da neuroimagem funcional, usando o **C11 composto B Pittsburgh**, um ligante marcador de amiloide (PiB) na PET (Tomografia de Emissão de Positrões). Isto permite obter a imagem molecular de padrões regionais cerebrais da patologia amiloide, o que mostra um aumento da carga A $\beta$  na DCL em progressão, particularmente no córtex lateral frontal, no córtex cingulado posterior, regiões do lobo parietal medial e lateral e do lobo temporal lateral. <sup>(23)</sup>

As placas beta amiloides representam a lesão característica dos indivíduos com o diagnóstico clínico de DCL. <sup>(17)</sup> A distribuição de depósitos amiloides no DCL aparenta ser o estadió intermédio entre as mudanças observadas no cérebro sem déficit cognitivo e um cérebro com DA. Com o tempo, os depósitos amiloides nestas placas vão-se tornando cada vez mais densos. São as medições de A $\beta$ 42 no LCR e as medições PiB que refletem a deposição de A $\beta$  no cérebro, estando fortemente correlacionadas. <sup>(2) (6) (17)</sup>

## 3.2. Marcadores de Lesão Neuronal

### 3.2.1. Marcadores Bioquímicos no LCR

#### 3.2.1.1. Proteína Tau e Proteína Tau fosforilada

Como marcador bioquímico com utilidade clínica para o diagnóstico e estudo de progressão de DCL para DA, existe a proteína Tau na sua forma normal e fosforilada. As medições diretas no LCR, através da técnica ELISA, mostram um aumento dos níveis totais de proteína Tau e um aumento dos níveis de proteína Tau fosforilada em pacientes com DA. <sup>(2)</sup> Verificam-se inclusões intraneuronais de proteína Tau associada aos microtúbulos. A variação normal dos seus níveis é o aumento com a idade. <sup>(5)</sup>

Estas medições evidenciam lesão nos neurónios e nas sinapses, que também ocorre noutras patologias, pelo que as alterações da proteína Tau são mais inespecíficas que as alterações Aβ como marcadores. Mesmo assim, são um forte marcador de lesão neuronal associado a DA. <sup>(2)</sup>

Níveis de proteína Tau podem ser também um marcador prognóstico com validade preditiva da conversão do DCL a DA. Em 90% dos casos de DCL que evoluíram para DA, encontram-se níveis elevados de proteína Tau no LCR; tal não ocorre nos casos de DCL estável. <sup>(5)</sup>

P-Tau é a proteína tau que está hiperfosforilada. São encontrados níveis pronunciados de proteína tau hiperfosforilada na posição 181 na DA. Isto resulta na perda de funções e disfunção do transporte axonal. <sup>(5)</sup>

Casos de conversão de DCL para DA podem ser discriminados de DCL estável com sensibilidade de 90% e especificidade de 100% através da medição desta proteína, indicando que a T-tau é um bom marcador preditivo para DA incipiente. A concentração de P-tau181 está aumentada em DA e tem uma sensibilidade de 80% e uma especificidade de 92% na discriminação de casos de DA dos controlos saudáveis. <sup>(4)</sup>

### 3.2.2. Marcadores Bioquímicos no Sangue

#### 3.2.2.1. Enzimas relacionadas com a proteína Tau

Na patologias relacionadas com a proteína Tau, estão implicadas alterações na função das proteínas cinases e fosfatases. Várias proteínas contribuem para a hiperfosforilação da Tau, como por exemplo a glicogénio cinase sintase-3 (GSK-3), cinase dependente ciclina-5 e cinase reguladora afinidade microtúbulo. As proteínas que desfosforilam a proteína tau são, por exemplo, a fosfatase 2A. <sup>(5)</sup>

A **GSK-3** está significativamente aumentada nos glóbulos vermelhos nos pacientes com DCL e DA, quando comparado com pacientes saudáveis. <sup>(5)</sup>

A **PKC**, ou proteína cinase C, está alterada nos fibroblastos, linfócitos e glóbulos vermelhos dos pacientes DA. A sua presença nas células periféricas pode ser um marcador preditivo precoce para DA. <sup>(5)</sup>

Apesar disto, estes marcadores não têm sido úteis para diagnóstico da progressão de DCL para DA. <sup>(5)</sup>

### 3.2.3. Marcadores de Neuroimagem

Há uma vasta gama de mudanças estruturais e funcionais no cérebro que têm valor prognóstico na DCL e resultam em DA, refletindo também o dano aos neurónios e às sinapses. Muitas destas mudanças têm especificidade topográfica. <sup>(2) (5) (17)</sup>

A neuroimagem, com as suas várias modalidades funcionais e estruturais, tem proporcionado evidências de alterações neurobiológicas ao longo da trajetória de envelhecimento normal, DCL e DA. <sup>(8)</sup>

#### 3.2.3.1. Marcadores de Neuroimagem estrutural

##### ➤ Atrofia de áreas cerebrais

Em estudos estruturais de RMN, identificam-se áreas de atrofia chave, tais como o lobo temporo-medial, que reflete a perda de volume entorrinal e hipocampal, e o córtex cingulado posterior, o que conduz à dilatação do sistema ventricular e alargamento dos sulcos corticais. Em estudos longitudinais, mostrou-se que a aceleração anual da taxa de atrofia hipocampal e as taxas de atrofia cortical e expansão ventricular são bons preditores de progressão de DCL para DA. Na revisão de estudos prévios neste campo, apuraram-se números de precisão entre 56% e 82%. <sup>(8) (4) (2)</sup>

De acrescentar também que outro dos aspetos neuropatológicos da atrofia cerebral é que esta ocorre nas regiões límbicas e pode ser cortical e/ou central. Isto é relevante para diferenciar casos de início precoce de DA dos de início tardio. Nos casos de início precoce, a atrofia cortical é mais pronunciada; por outro lado, nos casos de início tardio, a atrofia central é mais proeminente. Para além disto, na DA há aspetos macroscópicos específicos importantes, como a atrofia dos bulbos e trato olfatório e o encolhimento do hipocampo com aumento do corno temporal dos ventrículos laterais. <sup>(6)</sup>

#### 3.2.3.2. Marcadores de Neuroimagem funcional

##### ➤ Redução do metabolismo de glicose

O **FDG** (2-Fluoro-2-deoxy-D glicose) é um marcador imagiológico do metabolismo de glicose no cérebro na PET. O mesmo permite identificar os défices de metabolismo da glicose na região

parieto-temporal. Tal déficit metabólico correlaciona-se com défices neuropsicológicos e aumenta com a progressão da doença, tornando o mesmo um meio mais sensível de acompanhar a progressão e severidade da doença <sup>(4)</sup>.

Outros estudos FDG-PET demonstraram déficit substancial nos córtices de associação temporoparietal e cíngulo posterior em indivíduos com DCL que progrediram rapidamente para DA. <sup>(8)</sup>

Todos estes achados, apesar de não serem específicos para a DA, fornecem evidências acerca do estadió ou severidade da doença que não podem ser dadas pelas medições do péptido A $\beta$ . <sup>(2)</sup>

Em estudos comparativos que combinaram diferentes marcadores num modelo de previsão de DCL, a FDG-PET, juntamente com os testes de memória episódica, eram fortes preditores da transição clínica para DA, enquanto os marcadores no LCR primeiramente refletiam a taxa de declínio cognitivo, independentemente da severidade da doença. Conclui-se que FDG-PET tem mais informação prognóstica. <sup>(8)</sup>

➤ **Redução do fluxo sanguíneo cerebral**

Na SPECT, que mede o fluxo de sangue cerebral, verifica-se uma **redução do fluxo sanguíneo no córtex temporoparietal** nos pacientes com DA. No entanto, este achado continua ainda em fase de estudo, não podendo prever a progressão de casos de DCL para DA. <sup>(2)</sup>

### **3.3. Marcadores de disfunção sináptica**

Nesta patologia, há perda progressiva da acetilcolina (ACh) do córtex e do hipocampo. Sugere-se que esta perda está altamente correlacionada com o declínio cognitivo. <sup>(5)</sup>

As mudanças bioquímicas associadas ao processo patológico de DA que indicam a destruição sináptica e neuronal são: <sup>(6)</sup>

- Diminuição da atividade de acetilcolinesterase (AChE);
- Diminuição dos níveis de ACh, muito importante no processo de memória.
- Perda da atividade da enzima colinoacetiltransferase.

Estas mudanças, atingem o sistema colinérgico da base do cérebro e são as primeiras que aparecem comprometidas na DA. <sup>(6)</sup>

A perda neuronal colinérgica está diretamente relacionada com as manifestações de DA. Esta ocorre a nível do núcleo basal de Meynert (o ponto de partida ascendente do sistema colinérgico), que conduz ACh ao córtex e hipocampo e atinge 90% da inervação. <sup>(6)</sup>

Marcadores colinérgicos vistos em imagens funcionais permitem também medir a atividade de AcHE, a sua ligação a recetores nicotínicos e muscarínicos e o transporte vesicular de Ach. Sugere-se que estes marcadores são mais sensíveis às mudanças precoces no cérebro que o metabolismo de glicose <sup>(4)</sup>.

### 3.4. Marcadores Inflamatórios: Citocinas e Quimiocinas

No cérebro com DA, ocorrem processos neuroinflamatórios como ativação da microglia e expressão de citocinas pro-inflamatórias, que contribuem para a morte celular neuronal. Ocorrem também eventos bioquímicos, incluindo o stress oxidativo, representado pelos isoprostanos. Estas são mudanças bioquímicas inerentes à patologia. <sup>(2) (5)</sup>

A DA caracteriza-se também pela sobre-expressão das respostas imunes inatas no cérebro, resultando em processos inflamatórios que implicam citocinas e respostas inflamatórias, culminando em dano e destruição neuronais. <sup>(4)</sup>

Em vários estudos, sugere-se que a DA pode de fato ter manifestações sistémicas causadas por mudanças moleculares e biofísicas precoces na progressão da doença. Evidências recentes apoiam a hipótese que a disfunção precoce nos cérebros com DA envolve vias de sinalização inflamatórias. O déficit cognitivo nestes pacientes aumenta com as mudanças em dois marcadores inflamatórios: níveis reduzidos plasmáticos de fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e níveis aumentados de interleucina 1 $\beta$ . <sup>(4)</sup>

A Il-1 $\beta$  é uma citocina de elevado poder imunomodulador que induz vários mediadores inflamatórios nos astrócitos e nos neurónios. Está sobre-expressa nos cérebros com DA. Num estudo de investigação em que se avaliou os níveis plasmáticos de Il-1 $\beta$  pelo método ELISA, concluiu-se que em pacientes com DA e DCL de todos os tipos, verificava-se um aumento significativo dos níveis de Il-1 $\beta$  comparativamente ao grupo controlo, evidenciando uma maior propensão de progressão para DA. Foi proposto que um aumento do nível de IL-1 $\beta$  soro é um marcador de fase da neurodegeneração cerebral permanente no contínuo entre o envelhecimento normal e DA. <sup>(24)</sup>

O TNF- $\alpha$  na DA é produzido pela microglia ativa, principalmente em resposta ao péptido A $\beta$ , como também ao stress oxidativo. Tem, portanto, um efeito neuroprotetor contra a degeneração pelo A $\beta$  e o stress oxidativo no hipocampo. É consensual de que os níveis de TNF- $\alpha$  e o seu recetor aumentam com a idade em indivíduos saudáveis. Contudo, nos pacientes com DA os seus níveis estão diminuídos, comparativamente com o grupo controlo. <sup>(25)</sup>

A Il-8 é uma quimiocina derivada da microglia, produzida em resposta a sinais pro-inflamatórios. É importante para o recrutamento de microglia ativa para as áreas onde o cérebro está degenerado pelos mecanismos patológicos subjacentes à DA. Embora esta quimiocina não seja detetada no cérebro, o marcador de imunorreatividade contra o recetor

de Il-8 tem sido localizado nas neurites distróficas, sugerindo que a quimiocina medeia interações gliais com os neurónios e contribui para o dano neuronal. <sup>(25)</sup>

### **3.5. Marcadores Neuropsicológicos**

Durante o processo natural do envelhecimento cognitivo, ocorre o encolhimento do cérebro e expansão dos ventrículos. Em estudos longitudinais, foi provado que o próprio envelhecimento normal pode contribuir para declínios subtis no funcionamento cognitivo. <sup>(3)</sup>

É sabido que as lesões ocorrentes na DA provocam a perda neuronal e destruição de sinapses em regiões do cérebro progressivamente afetadas. Em consequência disto, há o aparecimento de alterações clínicas a nível da função cognitiva, em especial, da memória e da capacidade de aprendizagem. Estas disfunções são avaliadas por métodos neuropsicológicos, em que se investigam as funções cognitivas por testes psicométricos. A avaliação neuro-psicológica auxilia na diferenciação primária entre demência e DCL. <sup>(6)</sup>

Exames como MMSE, Escalas funcionais (Escala funcional de Pfeffer) e o Teste do Desenho do Relógio (TDR), são os testes neuropsicológicos mais empregues nos protocolos de pesquisa e em situações clínicas para o rastreio de indivíduos com DCL e DA. <sup>(6)</sup>

A síndrome cognitiva da fase inicial de DA é primariamente representada por défices de codificação e recuperação, resultando na perda de memória episódica e diminuição da capacidade e apreender nova informação. <sup>(10)</sup>

A presença de defeitos de memória episódica verbal é considerada um marcador neuro-psicológico de DCL e DA. No entanto, há uma pequena limitação a este achado: o fato de haver também uma diminuição do desempenho nos testes de memória episódica verbal no processo natural de envelhecimento torna difícil a identificação dos mesmos défices em indivíduos com DCL. <sup>(6)</sup>

A utilização destes indicadores cognitivos, combinados com outros indicadores (genéticos, bioquímicos e neuroimagiológicos), aumenta a confiabilidade na previsão da conversão de casos de DCL em DA. <sup>(6)</sup>

Relativamente à DA, as avaliações neuropsicológicas têm evidenciado alterações de memória, alterações na linguagem, alterações na atenção, alterações visuoespaciais e visuomotoras e alterações das funções executivas. <sup>(6)</sup>

#### **3.5.1. Alterações de memória**

Na DCL e Da são atingidos os sistemas de memória a curto e a longo prazo (MCP e MLP). Relativamente à MLP, verificam-se alterações da memória não-declarativa (implícita) e declarativa. No que toca à memória implícita, ocorre um declínio no priming, enquanto que na memória declarativa verificam-se alterações da memória semântica e episódica nos estágios iniciais da doença, e que avançam à medida que a doença progride. <sup>(6)</sup>

Quanto a alterações da MCP, nestas incluem-se os défices de memória operacional no executivo central e na alça fonológica tanto para números e letras. <sup>(6)</sup>

### **3.5.2. Alterações na linguagem.**

Diversos estudos no âmbito da DA têm encontrado défices tais como dificuldade de encontrar palavras, diminuição do vocabulário expressivo e dificuldades na fluência verbal semântica e fonológica. <sup>(6)</sup>

### **3.5.3. Alterações na atenção e das funções executivas**

Constatam-se alterações em vários testes cognitivos. Verifica-se que, no domínio das funções executivas, existem alterações na solução de problemas, na flexibilidade cognitiva e nos testes que avaliam os lobos frontais, em pacientes com DCL. <sup>(6)</sup>

## **3.6. Fatores de Risco**

### **3.6.1. Estilos de vida**

Baixa escolaridade e fraca história ocupacional estão associadas a uma elevada prevalência e incidência de DA. Isto pode ser explicado pela teoria da reserva cognitiva, ou seja, estas pessoas terão uma reserva cognitiva mais baixa e portanto, atingirão o limiar de demência mais cedo do que indivíduos de maior reserva cognitiva, como por exemplo, pessoas que têm níveis de educação e de história ocupacional mais elevados. <sup>(3)</sup>

Sabe-se que atividades de estimulação cognitiva diminuem o risco de demências nos idosos. Um estilo de vida mais intelectual (diferentes níveis de educação, diferentes ocupações e atividade cognitiva presente) explica a variação na performance cognitiva entre os indivíduos. <sup>(3)</sup>

A habilidade cognitiva inata é também importante, pois pode contribuir para uma melhor performance educacional e de ocupação. <sup>(3)</sup>

### **3.6.2. Exercício**

Muitos estudos sugerem que exercícios cardiorrespiratórios estão associados a um risco diminuído de DCL e DA e a taxas de declínio mais lentas após o diagnóstico de DA. <sup>(3)</sup>

Um estudo em particular reporta que a atividade física está associada a um risco diminuído de déficit cognitivo em fases de vida mais tardias. As práticas de exercício físico durante a adolescência associam-se a uma ótima diminuição do risco de DA. <sup>(3)</sup>

Por aqui se conclui que a prática de exercício físico durante a adolescência e também em menor grau ao longo de toda a vida é benéfica, na medida em que reduz o risco de vir a desenvolver DA, mas também contribui para a melhoria da performance cognitiva e aumento

da reserva cognitiva. Ao contrário, a inatividade física durante a adolescência contribui para as morbidades, como obesidade e diabetes, que por sua vez são ambos fatores de risco para a DA. <sup>(3)</sup>

### 3.6.3. Tabaco

A ACh e os seus recetores nicotínicos estão diminuídos nos pacientes com DA. Foi proposto que a nicotina poderia ser usada para prevenir ou atrasar a progressão de DA e que o tabagismo poderia estar associado a um risco reduzido de DA. De acordo com isto, foi demonstrado que a nicotina aumenta a performance cognitiva nos fumadores. <sup>(3)</sup>

Apesar da possibilidade de a nicotina ser benéfica para DA, o tabaco contém outras toxinas com efeitos carcinogénicos e risco conhecido para doenças pulmonares e cardiovasculares e portanto, pode aumentar o risco de DA através das comorbidades associadas. <sup>(3)</sup>

Outra desvantagem do tabaco é o fato que, na maior parte dos casos, este hábito está associado a hábitos alcoólicos e quando esta associação é forte, é particularmente prejudicial para a cognição. Estudos reportam que a forte interação entre hábitos tabágicos e alcoólicos pesados leva a taxas de declínio cognitivo mais rápidas. <sup>(3)</sup>

Os hábitos tabágicos também exacerbam a amiloidogénese, a fosforilação de Tau, a neuroinflamação e a neurodegeneração. Em estudos de coorte, encontrou-se que o tabaco é um fator de risco para a DA e que está associado a uma maior atrofia regional do cérebro em indivíduos normais. <sup>(3)</sup>

### 3.6.4. Polimorfismo de Apolipoproteína $\epsilon 4$

A Apo  $\epsilon 4$  é uma proteína encontrada nas placas senis neuríticas que participa no transporte de colesterol para os neurónios, contribuindo para a manutenção das membranas de mielina. É codificada no cromossoma 19, sendo medida por avaliação genética do alelo  $\epsilon 4$ . <sup>(4) (21)</sup>

O seu polimorfismo representa um fator de risco para o desenvolvimento de DA, produzido uma das influências genéticas mais fortes no desenvolvimento de DA, principalmente a de início tardio. <sup>(2) (3) (21)</sup>

O gene da Apo $\epsilon$  existe em três variantes:  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  e  $\epsilon 4$ . O alelo  $\epsilon 4$ , presente em 15% da população em geral, está muito aumentado em portadores de DA, com uma sensibilidade de 65% para o seu diagnóstico isolado. <sup>(4) (21)</sup> Este alelo produz uma apoproteína menos eficaz, que contribui para o aumento da frequência de placas neuríticas e deficiência colinérgica. <sup>(21)</sup>

A associação entre DCL e o alelo  $\epsilon 4$  tem sido amplamente estudada. As conclusões geralmente são consistentes com os resultados para demência e DA <sup>(8)</sup>. A homozigotia para Apo $\epsilon 4$  implica um maior risco para o desenvolvimento de DCL e DA. <sup>(21)</sup> Pessoas homozigóticas para o alelo  $\epsilon 4$  desenvolverão DA 10 a 20 anos mais cedo que os portadores dos outros dois alelos. Pessoas heterozigóticas para este alelo desenvolverão DA em 5 a 10 anos mais cedo que os portadores dos outros dois alelos. <sup>(4)</sup> Se comparados com os não portadores do alelo  $\epsilon 4$ , os portadores

heterozigóticos têm uma probabilidade de vir a desenvolver DA 3 a 4 vezes maior, enquanto os homozigóticos têm uma probabilidade ainda maior. <sup>(3)</sup>

Evidências sugerem que um indivíduo que preencha critérios clínicos, cognitivos e etiológicos para o DCL, e é positivo para o alelo  $\epsilon 4$ , tem maior probabilidade de progredir para DA em poucos anos que um indivíduo sem esta característica genética. <sup>(2) (15)</sup>

Num estudo feito por Stefani *et al.*, verificou-se uma associação entre os portadores deste alelo e os níveis de A $\beta$ , na qual as concentrações de A $\beta$  eram menores em pacientes com Apo $\epsilon 4$ . <sup>(21)</sup>

### 3.6.5. Sexo Feminino

Um estudo recente sugere que quase dois terços dos indivíduos diagnosticados com DA são do sexo feminino. Apesar disso, o sexo masculino tem um risco mais aumentado de desenvolver DCL. A explicação para isso reside no fato de que os homens em média morrem mais cedo que as mulheres. Ou seja, o sexo feminino tem maior probabilidade de vir a desenvolver DA; no entanto, os homens têm maior risco de desenvolver DCL do tipo não amnésico. <sup>(3)</sup>

Em estudos, conclui-se que a taxa declínio funcional e cognitiva depois do diagnóstico de DA é mais rápida em mulheres. <sup>(3)</sup>

Têm sido estudadas razões para esta diferença de risco, e concluiu-se que na base disso estão achados como efeitos do genótipo  $\epsilon 4$ , mais pronunciados em mulheres que em homens; uma reserva cerebral maior nos homens ser protetora quanto a suportar patologia; e por fim a diminuição dos níveis de estrogênio após a menopausa. <sup>(3)</sup>



## Conclusões

Neste trabalho, propuseram-se como objetivos a pesquisa e reconhecimento de marcadores de progressão de DCL para DA, que permitam a facilitação do diagnóstico de DA, identifiquem os casos de DCL propensos a evoluir para DA, acompanhem a progressão da doença e avaliem os indivíduos em risco.

A DA é uma desordem neurodegenerativa do cérebro, refletindo uma doença crónica caracterizada pela perda de memória e déficit cognitivo que mais tarde afeta o funcionamento do doente. Apresenta uma clínica inicial leve, mas que progressivamente avança para estados mais graves e de incapacidade. Tem como fatores de risco a idade avançada, género feminino, história familiar de DA, influências genéticas, baixa escolaridade e história de traumatismos.

O DCL é o estado clínico intermédio de transição entre o envelhecimento normal e as primeiras manifestações de DA. Os doentes apresentam um déficit cognitivo subtil detetado por critérios clínicos, mas que não provoca comprometimento do seu funcionamento diário. Nem todos os casos de DCL evoluem para DA.

Os marcadores são indicadores que apontam para a existência de processos biológicos normais, patogénicos e de respostas a um fármaco, permitindo conhecer o estado clínico de um paciente através da sua determinação. A sua utilidade diagnóstica é definida por fatores como: sensibilidade, especificidade e facilidade de acesso.

Perante a pesquisa feita e a análise da informação reunida, propõe-se como categorias de marcadores de progressão de DCL para DA os seguintes: marcadores de patologia amiloide, de lesão neuronal, de inflamação, de disfunção sináptica, marcadores neuropsicológicos e fatores de risco.

Os marcadores de patologia amiloide refletem o processo patológico que ocorre no cérebro pela formação e acumulação do péptido A $\beta$ . A esta categoria pertence a diminuição dos níveis de A $\beta$ 42 e A $\beta$ 40 no LCR, o aumento da  $\alpha$ -antiquimotripsina no LCR, a diminuição de A $\beta$ 42 no sangue e os depósitos de placas amiloides no cérebro identificados pela PET-PiB.

Na categoria dos marcadores de lesão neuronal incluem-se os níveis aumentados de proteína Tau e P-Tau no LCR, achados de GSK-3 e PKC no sangue, atrofia do lobo temporo-medial identificada na RMN, diminuição do fluxo sanguíneo cerebral na SPECT e diminuição do metabolismo de glicose no cérebro medido na FDG-PET.

Os marcadores inflamatórios associados à patologia subjacente à doença são compostos por níveis de citocinas Il-1 $\beta$  aumentadas e TNF- $\alpha$  diminuídas no sangue e por achados sanguíneos da quimiocina Il-8 elevada.

Os marcadores de disfunção sináptica relacionam-se com a ACh nas sinapses e são representados por: níveis diminuídos de ACh, diminuição e perda de atividade enzimática.

As lesões ocorrentes na DA acompanham-se de perda neuronal e destruição das sinapses em certas regiões cerebrais, o que se reflete em alterações da cognição, medidas por testes neuropsicológicos. Surgem então, marcadores neuropsicológicos úteis no diagnóstico clínico de DCL e DA, com destaque para as alterações na memória episódica verbal. A utilização destes marcadores cognitivos, combinados com outros já mencionados aumenta a confiabilidade na previsão da conversão de casos de DCL em DA.

Por fim, também se podem considerar como marcadores com alguma utilidade os fatores de risco que fazem parte da história pessoal de cada doente. Salienta-se que o polimorfismo de Apo $\epsilon$ 4 associa-se a um aumento do risco de desenvolver DA e é principalmente influente no desenvolvimento de DA no sexo feminino.

Na análise feita ao conteúdo reunido, conclui-se de forma sumária que dentro dos marcadores com utilidade clínica no diagnóstico de progressão de DCL para DA estão: os níveis diminuídos de A $\beta$ 42 no LCR e no sangue; o aumento da proteína Tau e P-Tau no LCR; a atrofia do lobo temporo-medial com perda de volume hipocampal e expansão ventricular, identificados pela RMN; os achados de Il-1 $\beta$  sanguíneos aumentados; e as alterações na memória episódica verbal. Acrescenta-se que a presença um história social com fatores de risco presentes, principalmente positividade do alelo Apo $\epsilon$ 4, também são úteis neste diagnóstico. Conclui-se também que presença simultânea no LCR de níveis reduzidos de A $\beta$  e níveis aumentados de Tau evidenciam alta probabilidade de progressão de DCL para DA.

No futuro, espera-se que o estudo e identificação de marcadores e seu peso no diagnóstico de DCL e DA se torne útil na realização e facilitação do diagnóstico de DA, no prognóstico e acompanhamento da progressão de DCL para DA, no início e monitorização de novas terapêuticas neuroprotetoras e modificadoras da doença e na avaliação da população em risco de evoluir para a doença. Com isto, torna-se possível melhorar a qualidade de vida durante o envelhecimento da população, à medida que aumenta a esperança média de vida, o que pode ser conseguido através da instituição ou melhoria de medidas preventivas, como as mudanças de estilos de vida e promoção práticas de vida saudáveis. Todas estas condições podem levar à melhoria no diagnóstico e prognóstico de evolução de casos de DCL para DA.

## Referências Bibliográficas

1. Dan L. Longo M, Anthony Fauci M, Dennis Kasper M, Stephen Hauser M, J. Larry Jameson M, PhD, Joseph Loscalzo M, PhD. Harrison's principles of internal medicine. 2011.
2. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2011;7(3):270-9.
3. Mielke MM, Vemuri P, Rocca WA. Clinical epidemiology of Alzheimer's disease: assessing sex and gender differences. *Clinical Epidemiology*. 2014;6:37-48.
4. Chintamaneni M, Bhaskar M. Biomarkers in Alzheimer's disease: a review. *ISRN pharmacology*. 2012;2012:6.
5. Humpel C. Identifying and validating biomarkers for Alzheimer's disease. *Trends Biotechnol*. 2011;29(1):26-32.
6. Hamdan AC. Avaliação neuropsicológica na Doença de Alzheimer e Comprometimento Cognitivo Leve. *Psicol Argm*. 2008;26(54):183-92.
7. Santana I, Cunha L. Demência: Manual para médicos 2005.
8. Petersen RC, Caracciolo B, Brayne C, Gauthier S, Jelic V, Fratiglioni L. Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *Journal of Internal Medicine*. 2014;275:214-28.
9. David S. Knopman BFB, and Ronald C. Petersen, . Essentials of the Proper Diagnoses of Mild Cognitive Impairment, Dementia, and Major Subtypes of Dementia. *Mayo Clin Proc*. 2003;78:1290-308.
10. Forlenza OV, Diniz BS, Gattaz WF. Diagnosis and biomarkers of predementia in Alzheimer's disease. *BMC Medicine*. 2010;8(89):14.
11. Peterson RC, Smith GE, Waring SC, Ivnick RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *ARCH NEUROL*. 1999;56:303-8.
12. Forlenza OV, Diniz BS, Stella F, Teixeira AL, Gattaz WF. Mild cognitive impairment (part 1): clinical characteristics and predictors of dementia. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2013;35(2):178-85.
13. Luis CA, Loewenstein DA, Acevedo A, Barker WW, Duara R. Mild cognitive impairment: Directions for future research. *Neurology*. 2003;61:438-44.
14. Apostolova LG, Cummings JL. Neuropsychiatric manifestations in Mild Cognitive Impairment: A systematic review of the literature. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;25:115-26.
15. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National

Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2011;7:280-92.

16. Nordon DG, Guimarães RR, Kozonoe DY, Mancilha VS, Neto VSD. Perda Cognitiva em Idosos. *Rev Fac Cienc Méd Sorocaba*. 2009;11(3):5-8.

17. Mufson EJ, Binder L, Counts SE, DeKosky ST, Tolledo-Morrell Ld, Ginsberg SD, et al. Mild Cognitive Impairment: Pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol*. 2012 123(1):13-30.

18. CERQUEIRA AAB. Estratégias Farmacológicas para as alterações precoces do comportamento na Doença de Alzheimer. Coimbra: Universidade de Coimbra; 2009.

19. Menéndez SG, Pérez NP, Rodríguez JdJL. Péptido beta amiloide, proteína Tau y enfermedad de Alzheimer. *Rev Cubana Invest Biomed*. 2002;21(4).

20. Tang BL, Kumar R. Biomarkers of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Ann Acad Med Singapore*. 2008;37:406-10.

21. Aprahamian I, Martinelli JE, Yassuda MS. Doença de Alzheimer: revisão da epidemiologia e diagnóstico. *Rev Bras de Clin Med*. 2008;7:27-35.

22. Esposito R, Mosca A, Pieramico V, Cieri F, Cera N, Sensi SL. Characterization of resting state activity in MCI individuals. *PeerJ*. 2013;1:e135.

23. Jack Jr. CR, Wiste HJ, Vemuri P, Weigand SD, Senjem ML, Zeng G, et al. Brain beta-amyloid measures and magnetic resonance imaging atrophy both predict time-to-progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain*. 2010;133:3336-48.

24. Forlenza OV, Diniz BS, Talib LL, Mendonça VA, Ojopi EB, Gattaz WF, et al. Increased Serum IL-1 $\beta$  Level in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;28(6):507-12.

25. Lee KS, Chung JH, Choi TK, Suh SY, Oh BH, Hong CH. Peripheral Cytokines and Chemokines in Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;28:281-7.