

Amostra de áreas cerebrais associadas à memória, atingidas por lesões microscópicas (*faixa marrom*) típicas de Alzheimer



# ANTES

# DO

Problemas psiquiátricos podem representar os primeiros sinais da doença de Alzheimer

# ESQUECIMENTO

Ricardo Zorzetto

**A** dificuldade de encontrar as chaves do carro, distraidamente guardadas na gaveta de meias em vez do habitual porta-chaves, ou o terror de não lembrar o caminho de casa após uma corrida pelo bairro, como o vivido pela professora universitária no filme *Para sempre Alice*, de 2014, podem não ser os primeiros sinais da doença de Alzheimer. Descrita há pouco mais de um século pelo psiquiatra e neuroanatomista alemão Alois Alzheimer e, quase simultaneamente, pelo também psiquiatra e neuroanatomista checo Oskar Fischer, essa enfermidade que elimina progressivamente as células cerebrais tornou-se conhecida por apagar a memória e reduzir a capacidade de planejar e realizar as tarefas do dia a dia, como fazer a lista do mercado. Esses sinais, no entanto, são típicos dos estágios avançados da doença. Muito antes, ela pode se manifestar de modo dissimulado, fazendo-se confundir com problemas mais comuns na população, como a depressão, a ansiedade ou alterações súbitas no padrão de sono e apetite.

Há algum tempo se sabe que esses distúrbios psiquiátricos são mais frequentes nas pessoas que desenvolvem Alzheimer ao envelhecer do que na população idosa saudável. Parte dos neurologistas e especialistas em saúde mental defende, com base em estudos populacionais, que a depressão e a ansiedade surgiriam primeiro, em decorrência de isolamento e outras dificuldades impostas pelo envelhecimento, e, se não tratadas, aumentariam o risco de Alzheimer. Começam agora a surgir evidências de que, ao menos em parte dos casos, o oposto pode acontecer: as manifestações psiquiátricas surgiriam em consequência de danos neurológicos dos estágios iniciais do Alzheimer.

Indicações sólidas de que os problemas psiquiátricos precederiam a perda de memória e a demência, que se manifestam de duas a três décadas depois das primeiras lesões neurológicas do Alzheimer, vêm de um trabalho conduzido pela neuropatologista brasileira Lea Tenenholz Grinberg. Professora da Universidade de São Paulo (USP) e da Universidade da Califórnia em São Francisco (UCSF), Estados Unidos, Lea e colaboradores



brasileiros e norte-americanos observaram que, após surgirem as primeiras lesões, aumenta o risco de problemas psiquiátricos. A probabilidade de desenvolver ansiedade e alterações (aumento ou diminuição) de apetite e sono é três vezes mais alta em quem tem as lesões iniciais do que nas pessoas sem elas. Também o risco de depressão é quase quatro vezes mais elevado e o de agitação seis vezes maior. “Esses resultados indicam que, em parte desses casos, a doença de Alzheimer já está instalada em áreas que modulam a atividade cerebral quando as primeiras manifestações psiquiátricas surgem”, afirma Lea.

Os pesquisadores chegaram a essa conclusão ao analisar o cérebro de 455 pessoas com idade entre 58 e 82 anos armazenados no Biobanco para Estudos do Envelhecimento, da USP, um dos maiores acervos de cérebro do mundo. Ali estão 3 mil exemplares, doados por familiares de pessoas que passaram por autópsia no Serviço de Verificação de Óbitos da Capital, em São Paulo. Na realidade, os autores do estudo não analisaram só o cérebro. Inspecionaram também o tronco encefálico, que, com o cerebelo e o cérebro, compõe o encéfalo, conjunto de estruturas abrigadas no crânio. Em 2009, Lea e as equipes do neuroanatomista alemão Helmut Heinsen, à época na Universidade de Würzburg, Alemanha, e do neurologista Ricardo Nitrini e do geriatra Wilson Jacob Filho, ambos da USP, haviam confirmado que uma das primeiras estruturas danificadas na doença de Alzheimer estava no tronco encefálico, e não no cérebro (ver Pesquisa FAPESP nº 153).

No artigo atual, publicado em outubro deste ano no *Journal of Alzheimer's Disease*, os pesquisadores agruparam os casos de acordo com a classificação proposta pelo casal alemão de neuroanatomistas Heiko Braak e Eva Braak (1939-2000). Apresentada em 1991, a escala reúne os casos de Alzheimer em seis estágios, que aumentam de gravidade à medida que cresce o número de lesões e o de áreas afetadas do encéfalo. A escala foi revisada em 2011 por Heiko Braak para levar em conta evidências de que as primeiras regiões afetadas no Alzheimer estão no tronco encefálico.

A indicação de que os distúrbios psiquiátricos antecedem o declínio da memória se tornou evidente quando o grupo da USP e da UCSF confrontou a evolução dos danos no encéfalo observados ao microscópio com os problemas psiquiátricos e sinais clínicos de Alzheimer apresentados por pacientes meses antes de morrer. Já nos estágios 1 e 2, quando as lesões são poucas e se concentram em estruturas do tronco encefálico, como o núcleo dorsal da rafe e o *locus coeruleus*, os sinais de depressão, ansiedade, agitação e alterações do apetite e do sono eram mais frequentes.

Considerado uma das regiões mais primitivas do encéfalo, o tronco encefálico conecta a medula espinhal ao cérebro. Na história evolutiva dos seres vivos, ele surge nos anfíbios e, nos seres humanos, assume a forma de um cone invertido de uns 10 centímetros de comprimento. O tronco encefálico tem menos de 1% dos 86 bilhões de neurônios do encéfalo – os neurônios são as células que transmitem, processam e armazenam informações. Ele abriga, no entanto, várias pequenas estruturas que



Amostras de tecido cerebral armazenadas no Biobanco para Estudos do Envelhecimento da USP

# LENTA PROGRESSÃO

Risco de apresentar problemas psiquiátricos aumenta com o acúmulo de lesões no cérebro

Gravidade das lesões



No estágio mais inicial, classificado de 0 na escala de Braak, surgem as primeiras lesões (*áreas rosa*) no tronco encefálico. Não há sintomas

As lesões se intensificam em um núcleo (*seta*) do tronco encefálico e iniciam no córtex (*círculo*) nos estágios 1 e 2. Cresce o risco de depressão, ansiedade e agitação

Agravam-se as lesões no tronco encefálico nos estágios 3 e 4. Elas também avançam pelo córtex. O risco de depressão, ansiedade e agitação continua alto. Surgem falhas de memória

Nos estágios 5 e 6, há morte celular (*áreas escuras*) no tronco encefálico e as lesões tomam o córtex. Memória, coordenação e percepção do ambiente são comprometidas. Há delírios e alucinações

FONTES LEA T. GRINBERG LAB / UCSF

desempenham funções fundamentais para a vida. Elas participam do controle da respiração, da fome, dos batimentos cardíacos, da pressão sanguínea e da temperatura corporal, além da regulação dos ciclos de sono e vigília. Também se conectam a regiões do cérebro que regulam o humor, a ansiedade e a formação e recuperação da memória.

**A**lgumas dessas estruturas contêm neurônios especiais, produtores de mais de um neurotransmissor, composto responsável pela comunicação entre as células cerebrais. “Por meio de seus neurotransmissores, essas estruturas aumentam ou reduzem a atividade de muitas áreas cerebrais”, explica Nitrini, coautor do estudo atual e especialista em demências.

Os novos achados podem representar dois avanços, ainda que não imediatos, para a pesquisa e o tratamento do Alzheimer. O primeiro é que a identificação precoce de sinais psiquiátricos pode auxiliar no teste de novos medicamentos, permitindo avaliar em fases iniciais da doença o desempenho de compostos em desenvolvimento para evitar ou retardar a progressão do Alzheimer – hoje a maior parte dos ensaios clínicos é feita com pessoas em estágio avançado, sem resultados animadores. Além disso, para alguns pesquisadores, a manifestação psiquiátrica do Alzheimer talvez torne possível iniciar mais cedo o uso de medicações já disponíveis. Em um artigo publicado em 2015 na revista *Neurobiology of Stress*, o grupo da bióloga Elisabeth Van Bockstaele, da Universidade Drexel, Estados Unidos, sugere que

o uso de antidepressivos talvez possa proteger estruturas do tronco encefálico das lesões ou restabelecer a função dessas estruturas.

“Uma importância do estudo coordenado por Lea é mostrar que a depressão no idoso pode não ser de origem primária, causada por fatores sociais ou ambientais, mas resultado de degeneração de regiões cerebrais”, afirma a psiquiatra Paula Villela Nunes, professora da Faculdade de Medicina de Jundiaí. Isso não significa que seria mais fácil tratar essas pessoas. Especializada em psiquiatria geriátrica e pesquisadora do Instituto de Psiquiatria (IPq) da USP, Paula investiga a ação de compostos produzidos pelo sistema nervoso que protegem o cérebro. Ela suspeita, porém, que a depressão decorrente do Alzheimer responda pior aos antidepressivos por causa das lesões degenerativas no cérebro. “Tratar esses casos de depressão talvez seja tão desafiador quanto tratar as demências”, diz Paula.

Uma das primeiras estruturas do tronco encefálico afetada no Alzheimer é o *locus coeruleus*. Essa área contém neurônios produtores de noradrenalina, neurotransmissor que controla o interesse, a atenção, o estresse e outras reações ao ambiente. Alterações em seu funcionamento podem levar a distúrbios de sono, ansiedade e depressão, além de alterações na memória e inflamações associadas a lesões neurológicas do Alzheimer. Outra estrutura afetada nos estágios iniciais da doença, identificada por Lea e seus colaboradores em 2009, é o núcleo dorsal da rafe, centro importante de síntese de serotonina. Mu-

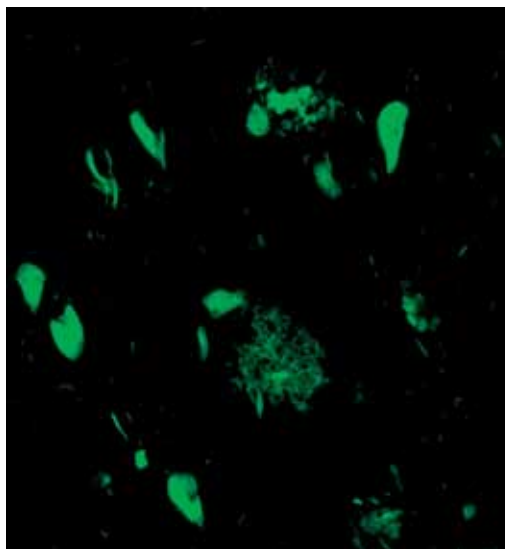
danças nos níveis desse neurotransmissor estão associadas à depressão e à ansiedade.

Nas fases iniciais da doença, essas estruturas exibem apenas um dos dois tipos de lesões que Alois Alzheimer descreveu em 1906 – ele só publicou esses achados em 1907, ano em que Oskar Fischer torna público seus dados. Em um congresso psiquiátrico na cidade alemã de Tübingen, Alzheimer relatou o caso de Auguste Deter, uma mulher internada em 1901 com um surto de paranoia, que progressivamente apresentou problemas de sono, perda de memória, agressividade e confusão. Ela morreu cinco anos depois, aos 50 anos, com a camada mais externa (córtex) do cérebro tomada por dois tipos de lesões que se tornariam conhecidas como placas de proteína beta-amiloide e emaranhados neurofibrilares da proteína tau – apenas a última aparece no *locus coeruleus* dos cérebros avaliados pelo grupo da USP e da UCSF.

**A**nálises recentes de cérebros *post mortem* e experimentos com ratos geneticamente alterados para desenvolver as lesões do Alzheimer sugerem que os emaranhados da proteína tau são os primeiros danos a aparecer no tronco encefálico. Em condições normais, essa proteína desempenha no interior das células o papel de um arame que mantém unido um feixe de gravetos: ela envolve e estabiliza conjuntos de tubos proteicos que definem a arquitetura celular. No Alzheimer, porém, ela sofre uma alteração química que a deforma e liberta os gravetos. Soltos, eles se acumulam de modo desordenado, prejudicando o funcionamento da célula e, por vezes, matando-a.

“Os emaranhados são as primeiras lesões que os patologistas conseguem observar, mas suspeito que não sejam os desencadeadores do problema”, afirma o bioquímico Sergio Teixeira Ferreira, professor da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e estudioso das causas do Alzheimer. Assim como outros especialistas, Ferreira vê a origem do problema na superfície externa das células, na degradação anormal da proteína precursora do beta-amiloide, essencial para a sobrevivência dos neurônios. Fatores ambientais diversos – como tabagismo, estresse prolongado ou privação de sono – parecem favorecer o desmonte inadequado dessa proteína, gerando fragmentos chamados peptídeos beta-amiloide. Esses peptídeos tendem a aderir uns aos outros e formar longas fibras que, por sua vez, se aglomeram nas placas de beta-amiloide observadas por Alzheimer no cérebro de Auguste Deter.

Em meados dos anos 1990 propôs-se que essas placas que se acumulam fora das células causariam a morte em massa dos neurônios. Não demorou, no entanto, para surgirem dúvidas. Havia pessoas com o cérebro tomado por placas e sem demência, e também o oposto. Nos últimos 20 anos aumentaram as evidências de que o efeito



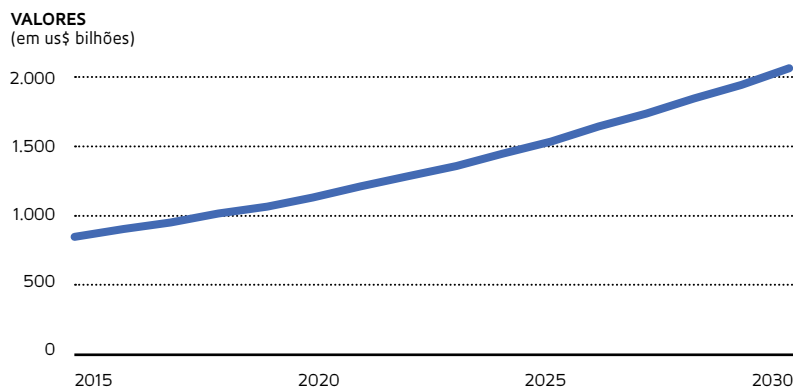
A estrutura em forma de teia (centro da imagem) é um aglomerado de placas beta-amiloide; as estruturas em forma de chama de vela são emaranhados neurofibrilares

mais tóxico é causado por aglomerados menores: os oligômeros beta-amiloídeos, que produziram danos direta e indiretamente.

Na primeira situação, eles parecem bloquear as sinapses (conexões entre os neurônios), levando as células a atrofiar e morrer. Os oligômeros também penetram nos neurônios e alteram a proteína tau, favorecendo a formação dos emaranhados neurofibrilares, também letais para as células. Na UFRJ, Ferreira e a neurocientista Fernanda De Felice vêm ajudando a desvendar a toxicidade dos oligômeros, que, em parte, pode ser indireta. Em experimentos com células e animais, eles mostraram que os oligômeros causam uma reação inflamatória: estimulam as micróglias, principais células de defesa do sistema nervoso central, a produzir citocinas como o fator de necrose tumoral alfa. Esse mediador inflamatório,

## O CUSTO DA DOENÇA

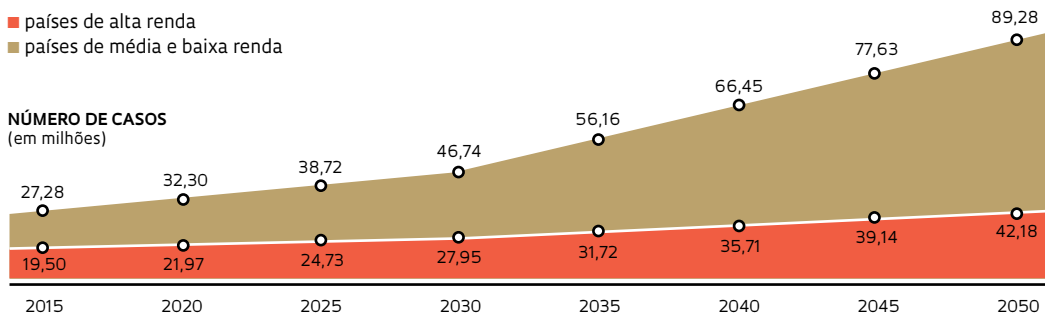
Em 2015 foram gastos no mundo US\$ 818 bilhões no tratamento de demências; em 2030, o valor deve alcançar US\$ 2 trilhões



FONTES: WORLD ALZHEIMER REPORT 2015 / ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL

## EM RITMO ACELERADO

Casos de demência devem crescer mais rapidamente em países de média e baixa renda por causa do aumento da expectativa de vida e do maior risco de doença vascular cerebral



FONTES WORLD ALZHEIMER REPORT 2015 / ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL

por sua vez, torna os neurônios mais sensíveis à ação dos oligômeros.

Passados 112 anos da caracterização do Alzheimer, dezenas de milhares de estudos já foram publicados e algumas dezenas de compostos foram testados para tentar deter ou retardar a doença. Atualmente, os especialistas apostam que a saída é buscar formas de identificar as lesões no início ou antes de começarem – estão em desenvolvimento exames de imagens para detectar a presença dos oligômeros no cérebro – e usar compostos que evitem os danos antes de surgirem os sinais clínicos da doença.

**E**m janeiro deste ano, havia 112 compostos em uma das três fases de testes clínicos em seres humanos pelas quais deve passar um medicamento antes de chegar ao mercado. Desses, 63% são compostos que tentam alterar o curso da doença, segundo avaliação do neurologista Jeffrey Cummings, da Clínica Cleveland, Estados Unidos, publicada na revista *Alzheimer's & Dementia*. Em geral, são anticorpos, moléculas de origem biológica que aderem aos peptídeos beta-amiloide, à proteína tau ou a ambos, neutralizando-os. Usados em estágios avançados são pouco eficazes, mas cresce a tentativa de testá-los em pessoas sem sintomas de Alzheimer ou com risco elevado de desenvolver a doença. Um desses estudos está sendo conduzido na Colômbia pelo neurologista Francisco Lopera, professor da Universidade de Antioquia. Ele e seus colaboradores estão tratando com o anticorpo monoclonal crenezumab 100 indivíduos de uma família portadora de uma alteração genética que acelera a produção de beta-amiloide e leva à demência antes dos 50 anos. Esses participantes tomarão a medicação por cinco anos, antes de seus resultados serem comparados com os de quem recebeu placebo – os primeiros dados devem sair em 2022.

“Ao iniciar o tratamento em pessoas assintomáticas, esperamos ter mais sucesso na neutralização do amiloide”, contou Lopera a *Pesquisa FAPESP*. “Talvez seja preciso usar também anticorpos que bloqueiem a proteína tau.”

Há urgência para encontrar tratamentos eficazes contra o Alzheimer. Os compostos usados para retardar a perda de memória agem sobre o neurotransmissor acetilcolina, aumentando a atenção. Eles, no entanto, funcionam por, no máximo, alguns anos. Além disso, a doença vem se tornando mais frequente à medida que as pessoas vivem mais. A Organização Mundial da Saúde calcula que existam quase 50 milhões de pessoas com demência no mundo, de 60% a 80% dos casos provocados por Alzheimer. Esse número deve triplicar até 2050 (ver gráfico acima). Cuidar de pessoas com demência consome US\$ 818 bilhões por ano no mundo, segundo o *World Alzheimer report 2015*, publicado pela organização não governamental Alzheimer's Disease International. No Brasil, o tratamento de cada indivíduo custa, em média, US\$ 16,5 mil por ano, mostram dados publicados este ano por pesquisadores da USP, da Universidade de Taubaté e do Hospital Santa Marcelina na *PLOS ONE*. Cálculos aproximados sugerem que haveria 1,2 milhão de pessoas com demência no país e que 100 mil novos casos surgiriam a cada ano. ■

### Projeto

Diagnóstico nosológico de demência em população brasileira (nº 06/55318-1); Modalidade Auxílio à Pesquisa – Regular; Pesquisador responsável Ricardo Nitri (USP); Investimento R\$ 123.173,15.

### Artigo científico

EHRENBERG, A. J. et al. Neuropathologic correlates of psychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. v. 66, n. 1, p. 115-26. 16 out. 2018.

Os demais artigos e projetos consultados para esta reportagem estão listados na versão on-line.