

UMA NOVA FORMA DE DEMÊNCIA

Confundida com Alzheimer, a Late apareceria com maior frequência em octogenários


Ao longo dos últimos anos, psiquiatras e neurologistas se inquietavam com os casos que apresentavam as características clínicas da doença de Alzheimer, embora sem as lesões cerebrais ou o acúmulo de proteínas associadas a essa doença, responsável por mais da metade dos casos diagnosticados de demência. Um trabalho recente forneceu a possível explicação para a situação: de 15% a 20% dos casos que se parecem com Alzheimer poderiam ser uma nova forma de demência chamada Late, sigla de encefalopatia da proteína TDP-43 relacionada à idade predominante no sistema límbico (*Limbic-predominant age-related TDP43 encephalopathy*). A Late foi proposta em um artigo científico publicado em 30 de abril na revista científica *Brain* por um grupo coordenado por Peter Nelson, da Universidade de Kentucky, com 34 pesquisadores de outras universidades dos Estados Unidos, do Reino Unido, da Suécia e da Austrália, com base em autopsias de pessoas com mais de 80 anos de idade.

A doença de Alzheimer e a Late atingem inicialmente a mesma região do cérebro, o chamado sistema límbico, mas há diferenças. A primeira provoca perda de memória gradativa e se manifesta a

partir dos 65 anos. A frequência da segunda é maior a partir dos 80 anos. As lesões cerebrais típicas da doença de Alzheimer envolvem dois marcadores – o peptídeo beta-amiloide, que forma aglomerados (placas) entre os neurônios, ou a proteína tau, que origina emaranhados no interior dos neurônios –, identificados por tomografia de emissão de pósitrons (PET) e pela análise do líquido cefalorraquidiano (líquor). A Late está associada ao acúmulo da proteína TDP-43, que auxilia o RNA em suas tarefas no núcleo da célula. Quando produzida em excess-

so, a TDP-43 migra para o citoplasma e forma aglomerados que prejudicam o funcionamento dos neurônios. Em 2006, essa proteína foi associada a uma forma de demência associada à degeneração dos lobos frontais e temporais e a outra doença neurodegenerativa, a esclerose lateral amiotrófica, caracterizada pela perda de neurônios motores.

“Falta ainda ver se o acúmulo de TDP-43 no cérebro é apenas uma correlação, um evento simultâneo, ou efetivamente a causa da perda de memória”, observa o bioquímico Sergio Teixeira Ferreira,



professor da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Segundo ele, a mesma dúvida poderia valer para a doença de Alzheimer, porque há pessoas com muitas placas de beta-amiloide e pouca perda de memória e também o contrário.

ALate amplia as diferenças entre as formas de demência. Duas outras formas confundidas com a doença de Alzheimer – a demência por grãos argirofílicos, identificada em 1987, e a tauopatia primária relacionada à idade, em 2014 – também se manifestam após os 80 anos e causam atrofia do hipocampo, mas apresentam acúmulo apenas da tau. “Antes, qualquer episódio de perda de memória, ainda que episódico, era visto como sinal de Alzheimer”, comenta o neurologista Márcio Luiz Figueiredo Balthazar, professor da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM-Unicamp). O diagnóstico mais preciso só pode ser feito após a morte do paciente.

“Mesmo com a descoberta dessa forma alternativa de demência senil, a doença de Alzheimer dificilmente deixará de ser a principal causa de demência no idoso”, afirma o psiquiatra Orestes Vicente Forlenza, do Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-FM-USP). “Contudo, será necessário rever as estimativas epidemiológicas. Provavelmente as taxas de prevalência da doença de Alzheimer estão superdimensionadas, uma vez que casos diagnosticados clinicamente como Alzheimer são, na realidade, atribuídos à Late.” Ainda não há marcadores para a TDP-43 que permitam a comprovação do diagnóstico em vida, mas, segundo ele, “uma demência de início tardio com atrofia hipocampal e negativa para beta-amiloide e para tau pode, na realidade, corresponder à Late”.

A identificação das proteínas poderia facilitar a busca por tratamentos específicos para as diferentes formas de demência, um problema de saúde pública

crescente. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o número de pessoas com esse tipo de transtorno psiquiátrico passou de 20 milhões em 1990 para quase 50 milhões atualmente. Em maio, a OMS distribuiu um manual de 96 páginas com orientações para reduzir o risco de perda de memória e demência, como a redução do tabagismo, a prática de atividades físicas e o controle de diabetes e hipertensão. Em janeiro de 2019, o grupo da UFRJ publicou um estudo na *Nature Medicine* mostrando que a prática de exercícios físicos poderia efetivamente reduzir a perda de memória e prevenir a formação de placas de beta-amiloide (ver Pesquisa FAPESP nº 273).

O lítio, usado há décadas para tratar o transtorno bipolar, desponta como uma possibilidade para deter a perda de memória gradativa que caracteriza as demências, para as quais não há medicamentos. Reiterando estudos em modelos experimentais e outros testes em seres humanos, a equipe do IPq verificou que o lítio em dosagens menores que as empregadas contra o transtorno bipolar poderia ajudar a prevenir a perda de memória e a formação de aglomerados de beta-amiloide. Nesse estudo, 61 pessoas com comprometimento cognitivo leve e idade média de 72,6 anos tomaram carbonato de lítio ou placebo durante dois anos e foram acompanhadas por mais dois anos, como detalhado em um artigo publicado em abril na revista científica *British Journal of Psychiatry*. “O lítio em doses subterapêuticas foi bem tolerado, sem prejudicar os rins e a tireoide”, observa Forlenza. A perspectiva do emprego do lítio contra demência depende agora de testes em grupos maiores de pessoas e da definição das formas de uso mais adequadas e dos estágios da doença em que poderia funcionar melhor. ■

Carlos Fioravanti

Artigos científicos

NELSON, P. T. *et al.* Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (Late): Consensus working group report. *Brain*. 30 abr. On-line. 2019.

FORLENZA, O. V. *et al.* Clinical and biological effects of long-term lithium treatment in older adults with amnesic mild cognitive impairment: Randomised clinical trial. *British Journal of Psychiatry*. On-line. 5 abr. 2019.

LOURENÇO, M. V. *et al.* Exercise-linked FND5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models. *Nature Medicine*. v. 25, p. 165-75. 7 jan. 2019.