



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



I

MONOGRAFIA

**FATORES MODIFICADORES DA DOENÇA DE ALZHEIMER:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Felipe de Lima Oliveira

Salvador (Bahia)

Setembro, 2014

FICHA CATALOGRÁFICA

(elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Biblioteca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

Oliveira, Felipe de Lima
O48 Fatores modificadores da doença de Alzheimer: uma revisão sistemática / Felipe de Lima Oliveira. Salvador: FL, Oliveira , 2014.
viii. 31 fls.: il. [quadros, tab. fig.].

Orientadora: Prof^a. Christiane Machado Santana.
Monografia como exigência parcial e obrigatória para Conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

1. Doença de Alzheimer. 2. Demência. 3. Fatores de risco. 4. Fatores protetores. I. Santana, Christiane Machado. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU: 616.892.3



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



III

MONOGRAFIA

FATORES MODIFICADORES DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Felipe de Lima Oliveira

Professora orientadora: **Christiane Machado Santana**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2014.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)

Setembro, 2014

Monografia: Fatores modificadores da doença de Alzheimer: Uma revisão sistemática, de **Felipe de Lima Oliveira**.

Professora Orientadora: **Christiane Machado Santana**

COMISSÃO REVISORA:

- **Christiane Machado Santana** (Presidente, Professora Orientadora), Professora do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Aurea Angélica Paste**, Professora do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Teresa Cristina Martins Vicente Robazzi**, Professora do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Charleston Ribeiro Pinto**, Aluno do Curso de Doutorado do Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde (PPgMS) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VIII Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ____ de _____ de 2014.

“E por não saber que era impossível, fui lá e fiz.” **Jean Cocteau**

Aos meus pais, irmãos e meu vovô
Ael, por nunca deixarem de
acreditar em mim.

EQUIPE

- Felipe de Lima Oliveira, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: felipemedufba@yahoo.com.br;
- Christiane Machado Santana, Departamento de Medicina e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

- ♦ À minha Professora orientadora, **Christiane Machado Santana**, por despertar em mim o interesse pelo meu objeto de estudo e, por ter sido um elo fundamental na construção deste trabalho.
- ♦ Aos membros da comissão revisora, **Aurea Paste, Teresa Robazzi, Camila Vasconcelos**, e o doutorando **Charleston Ribeiro**, pela disponibilidade de tornarem este trabalho mais consistente academicamente.
- ♦ Aos meus amigos, em especial, **Gabriel Rocha, Joab Cordeiro, Igor Moitinho e Rozeane Santiago** pela demonstração de cuidado e companheirismo.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE FIGURAS, QUADROS E TABELAS	2
SIGLAS E ABREVIÇÕES	2
I. RESUMO	3
II. OBJETIVOS	4
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	5
IV. METODOLOGIA	7
V. RESULTADOS	9
V.1. O papel da apolipoproteína-E (APOE) na doença de Alzheimer	12
V.2. Estilo de vida e sua influência na doença de Alzheimer	14
VI. DISCUSSÃO	17
VII. CONCLUSÕES	20
VIII. SUMMARY	21
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	22

ÍNDICE DE FIGURAS, QUADROS E TABELAS

QUADROS

Quadro 1. Estratégia de Busca	8
QUADRO 2. Número de participantes dos trabalhos analisados	12
Quadro 2. Efeito dos diferentes tipos de APOE entre os estudos analisados	13
Quadro 3. Influência do estilo de vida na Doença de Alzheimer	14

TABELAS

Tabela 1. Principais características dos artigos selecionados	10
--	-----------

FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da seleção de artigos	9
---	----------

SIGLAS E ABREVIACÕES

DA	Doença de Alzheimer
APOE	Apolipoproteína-E
e-2, e-3, e-4	Alelos épsilon da apolipoproteína-E
OR	Odds Ratio
RR	Risco Relativo
IC	Intervalo de Confiança
SNPs	Polimorfismos de Nucleotídeo Único

I. RESUMO

FATORES MODIFICADORES DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Introdução: Com o processo de envelhecimento populacional, observado no Brasil e em diversos países do mundo, a demência surge como um problema de saúde altamente prevalente e de grande prejuízo nas atividades cotidianas e no convívio social do idoso. Sabe-se, porém, muito pouco sobre os componentes genéticos, sócio-ambientais ou mesmo relacionados ao estilo de vida, que influenciem no aparecimento precoce, agravamento ou proteção deste tipo de processo demencial. **Objetivos:** identificar os principais fatores de risco e/ou proteção que interfiram no aparecimento e agravamento da doença de Alzheimer. **Metodologia:** Na revisão sistemática foram utilizadas as bases de dados MEDLINE via PubMed e LILACS, e selecionados os descritores referentes aos fatores protetores e de risco relacionados a doença de Alzheimer. Os filtros escolhidos foram: língua inglesa, portuguesa e espanhola, estudos somente em seres humanos, do tipo caso-controle, e que estivessem disponíveis na íntegra para leitura. **Resultados:** Dentre os 577 artigos encontrados na busca pela base de dados do MEDLINE, apenas 24 artigos foram incluídos após o filtro e análise dos critérios de elegibilidade, sendo que destes, 7 artigos foram selecionados para compor a revisão sistemática, estando o restante dentro dos critérios de exclusão. Estes 7 artigos, somados a outros 2 que foram selecionados pela base de dados do LILACS, após devida busca e aplicados os critérios de inclusão, foram lidos, integralmente, para a construção do presente estudo. Além destes, outros 3 artigos foram incluídos na revisão, por meio da busca através das referências contidas nos artigos, posteriormente, selecionados. **Conclusão:** Não foi encontrado na literatura uma causa absoluta que explique o desenvolvimento da doença de Alzheimer. No entanto, houve concordância dos estudos em afirmar que a presença do alelo e4 da APOE acarreta maior risco de desenvolvimento da doença, ao passo que, os alelos e2 e e3 parecem garantir proteção. A maioria dos estudos que analisam a relação dos fatores ambientais com o desenvolvimento da DA, apresentam resultados pouco consistentes e fornecem pouca evidência científica para apoiar de fato uma relação causal entre exposição e doença.

Palavras-chave: 1. Doença de Alzheimer; 2. Demência; 3. Fatores de risco; 4. Fatores protetores.

II. OBJETIVOS:

II.1 Principal:

- Identificar os principais fatores modificadores do aparecimento e agravamento da doença de Alzheimer.

II.2 Secundários:

1. Relacionar os polimorfismos da apolipoproteína-E, com o agravamento ou proteção em relação à doença de Alzheimer;
2. Avaliar a importância dos hábitos de vida, dieta e nível educacional na doença de Alzheimer.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O Brasil, assim como muitos países do mundo, vive o processo de envelhecimento populacional, com uma mudança notória na pirâmide etária do país. Segundo o censo demográfico de 2010, a população brasileira era de 190.755.199 milhões de pessoas, sendo que o contingente de pessoas com 60 anos ou mais representava 20.590.599 milhões, o que corresponde, aproximadamente, a 10,8% da população total (IBGE, 2011).

Observando o crescimento da população idosa de 1980 a 2005, ou seja, 25 anos de acompanhamento, é possível perceber que houve um crescimento de 126,3%, ao passo que o crescimento da população total foi de 55,3% (KUCHEMANN B., 2012). Atualmente, a faixa etária de 80 anos ou mais é a que proporcionalmente mais cresce, sendo composta por quase três milhões de pessoas - representando 14% da população idosa brasileira (IBGE, 2011).

A mudança demográfica visível no cenário nacional e mundial, o que implica, por sua vez, em maior prevalência de doenças crônicas não transmissíveis leva a uma necessidade de maior atenção à população idosa, principalmente na capacitação profissional e suporte social, para lidar de modo adequado e eficiente com as demandas sociais e de saúde que essa população requer. Uma das principais consequências do crescimento desta parcela da população é o aumento da prevalência das demências, especialmente da Doença de Alzheimer (DA). Neste sentido, a identificação de indivíduos com potencial risco de desenvolver a doença, torna-se muito importante, tanto para medidas de prevenção como o tratamento precoce (CHARCHAT-FICHMAN et al., 2005).

Demência é uma síndrome caracterizada por declínio progressivo e global das funções cognitivas, na ausência de uma doença sistêmica ou comprometimento agudo do estado de consciência, e que seja importante o suficiente para interferir nas atividades sociais e ocupacionais do indivíduo. O diagnóstico é essencialmente clínico com comprovação por métodos de imagem, que excluem outras causas, ou biópsia do tecido cerebral afetado. Os critérios diagnósticos são compostos por: déficit de memória de evocação ou aprendizado acompanhado por declínio de outro domínio cognitivo, como agnosia, apraxia, afasia e disfunção executiva. Além disso, deve-se levar em consideração, como mencionado anteriormente, que os prejuízos cognitivos devem ser

suficientes para impactar no cotidiano do indivíduo e devem ser afastadas outras causas que possam ser responsáveis pelo déficit cognitivo. O diagnóstico de demência não deve ser feito quando os distúrbios da cognição ocorrerem durante o curso de um delirium. (DSM-IV, 2002). As causas mais comuns de demência irreversível são: Doença de Alzheimer (DA), Doença Vascular (DV), Doença Mista (Alzheimer + Vascular), Demência por Corpos de Lewy (DCL), Demência frontotemporal (DFT), Doença de Parkinson e Síndromes Parkinson-Plus.

As demências podem ser potencialmente reversíveis, a exemplo daquelas causadas por doenças tóxicometabólicas ou infecções, como o hipotireoidismo, deficiência de vitamina B12, neurosífilis, HIV, dentre outras.

A prevalência de demência duplica a cada cinco anos após os 60 anos, resultando em um aumento exponencial com a idade (JORM F., 1990). Em um estudo populacional brasileiro, realizado com idosos vivendo na comunidade, a prevalência de demência variou de 1,6% entre os indivíduos com idade de 65 a 69 anos, a 38,9%, entre aqueles com idade superior a 84 anos (Herrera E, Caramelli P, Nitrini R., 1998).

O tratamento da demência, em particular a Doença de Alzheimer, que é responsável por cerca de 70% das causas de demência, constitui um grande desafio para a medicina. Apesar de existirem, atualmente, medicamentos que controlem parcialmente os sintomas e, talvez, retardem o aparecimento destes, não existe, até o momento, uma terapia específica para reverter ou mesmo pausar o curso da doença. Por isso, há uma grande importância de se identificar os fatores de risco e fatores protetores presentes na síndrome demencial do tipo Alzheimer. Já foram identificados diversos fatores tidos como de risco para as principais causas de demências irreversíveis, variando de acordo com estas causas. Porém, em se tratando de fatores protetores, ainda não há resultados muito confiáveis acerca do que de fato poderia retardar ou prevenir o curso da demência.

IV. METODOLOGIA

DESENHO DO ESTUDO

Revisão sistemática sem metanálise.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os critérios para inclusão dos artigos foram os seguintes:

- Estudos escritos nos idiomas: inglês, português ou espanhol;
- Estudos disponíveis integralmente nos bancos de dados;
- Apenas estudos realizados com seres humanos;
- Estudos de base populacional e do tipo caso-controle;
- Publicações que analisem a influência de determinados fatores genéticos, ambientais, dietéticos, educacionais, culturais e hábitos de vida, no aparecimento e desenvolvimento da doença de Alzheimer;

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os critérios de exclusão para os artigos foram os seguintes:

- Estudos não originais (revisões sistemáticas com ou sem metanálise, revisões não sistemáticas de literatura e relatos de caso);
- Estudos que não se adequem aos critérios de inclusão supracitados.
- Estudos que, nitidamente, fujam do foco proposto pelos objetivos do trabalho.

BASE DE DADOS

Os dados foram coletados por meio das plataformas virtuais: MEDLINE via PubMed, através do site <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>>, e LILACS, por meio do endereço eletrônico<<http://lilacs.bvsalud.org>>.

ESTRATÉGIA DE BUSCA

A definição dos descritores foi norteadada pelos critérios de elegibilidade citados anteriormente. Em todas as bases de dados pesquisadas foram utilizadas as mesmas estratégias de busca.

As estratégias de busca objetivaram estabelecer uma relação entre a doença de Alzheimer e possíveis fatores modificadores do seu aparecimento e desenvolvimento. O argumento de busca utilizado foi o seguinte: “Alzheimer disease” OR “dementia” AND “RiskFactors” AND “ProtectivesFactors”. Foram utilizados os seguintes filtros: artigos disponíveis, integralmente, nas bases de dados, nos idiomas, inglês, português e espanhol, com estudos realizados apenas com humanos, e sendo do tipo caso-controle.

Na base de dados do LILACS, além das estratégias acima citadas, também foram usadas suas respectivas traduções para a língua portuguesa. A estratégia de busca após as traduções foi a seguinte: doença de Alzheimer OR demência AND fatores de risco AND fatores protetores. Os filtros foram versados da mesma maneira supracitados.

Quadro 1. Estratégia de Busca

ESTRATÉGIA DE BUSCA 1	
PRIMEIRA COLUNA	SEGUNDA COLUNA
“Alzheimer disease” OR “dementia”	AND “Risk Factors” AND “Protectives Factors”
ESTRATÉGIA DE BUSCA 2	
(REFERENTE TRADUÇÃO DA ESTRATÉGIA DE BUSCA 1)	
PRIMEIRA COLUNA	SEGUNDA COLUNA
“doença de Alzheimer” OR “demência”	AND “fatores de risco” AND “fatores protetores”

SELEÇÃO DOS ARTIGOS

A análise da elegibilidade dos artigos foi feita pelo autor da monografia.

COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi realizada pelo autor da monografia.

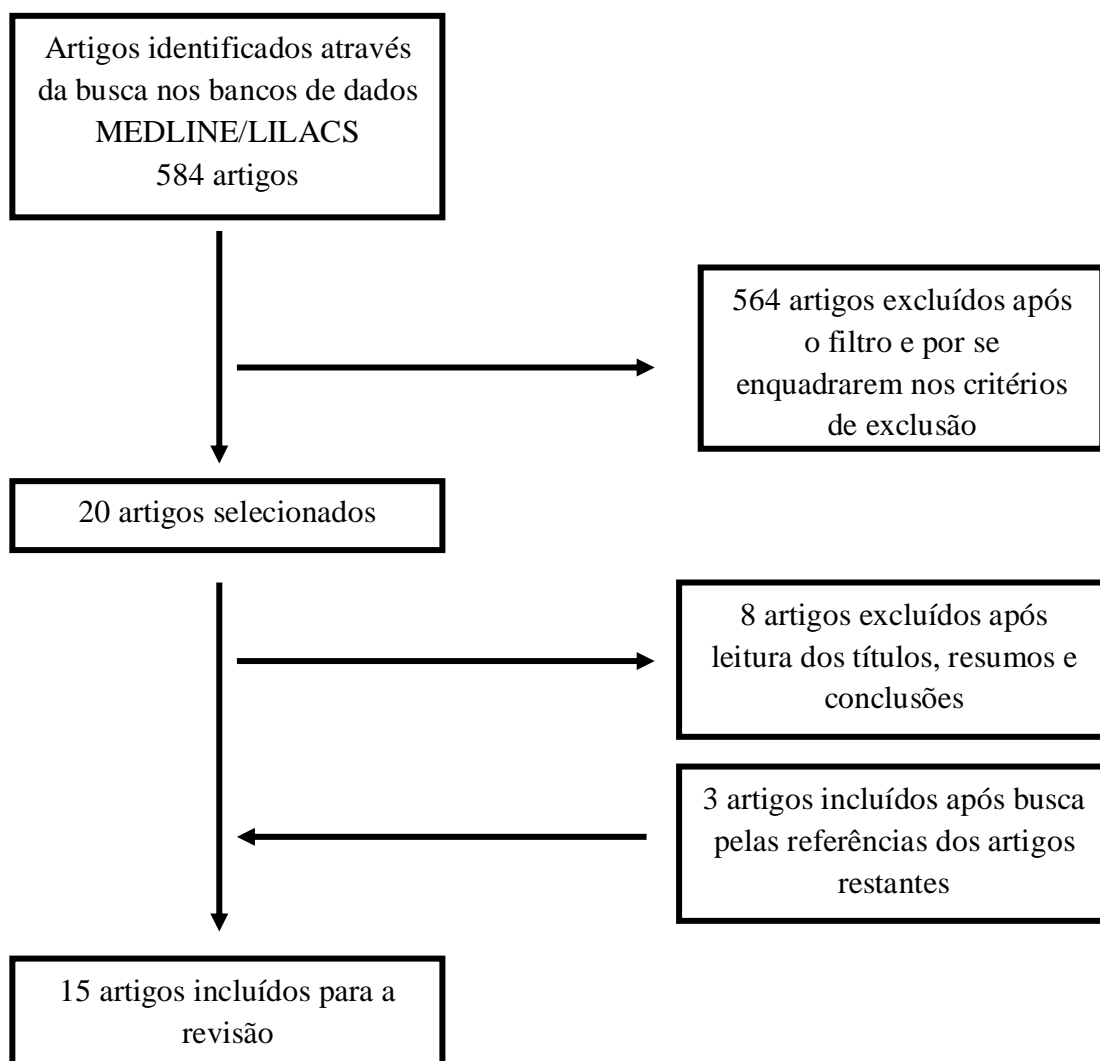
ASPECTOS ÉTICOS

Por se tratar de uma revisão sistemática, esse projeto não necessita de análise prévia pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), conforme o estabelecido na Resolução CNS-MS nº 196 de 1996.

V. RESULTADOS

A busca realizada na plataforma LILACS, base de dados que abrange, principalmente, a América Latina e o Brasil, obteve apenas 7 artigos, após filtrar a pesquisa para os critérios estabelecidos. Ainda assim, deste total, apenas 2 artigos atenderam aos requisitos do trabalho e não se encaixaram nos critérios de exclusão. A busca na base de dados MEDLINE via PubMed, por sua vez, resultou num total de 577 artigos, restando após a filtragem, por meio dos critérios já mencionados na metodologia, 24 artigos. Destes, 10 foram incluídos no estudo por se enquadrarem nos critérios de elegibilidade. Dos 14 restantes, 8 foram excluídos após leitura dos títulos, resumos e conclusões, e os outros 6 apresentavam critérios de exclusão evidentes no próprio título, por não tratarem do foco principal do estudo (Figura 1).

FIGURA 1. Fluxograma da seleção de artigos



Os 12 artigos incluídos por meio da pesquisa nas plataformas MEDLINE via PubMed e LILACS, tiveram os títulos de suas referências lidas e por meio daí, os que foram condizentes com a proposta da pesquisa, tiveram os resumos e/ou publicações na íntegra analisadas. Com isso, mais 3 artigos foram incluídos, por meio desta busca ativa nas referências, somando um total de 15 artigos para o estudo, como demonstrado anteriormente na Figura 1.

A seguir, encontra-se um quadro com as principais características dos estudos que foram incluídos nesta revisão.

TABELA 1. Principais características dos artigos selecionados

Artigo	Autor	Ano /Origem
Pronounced impact of Th1/E47cs mutation compared with -491 AT mutation on neural APOE gene expression and risk of developing Alzheimer's disease	Lambert J, Berr C, Pasquier F, et al.	1998, França
Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging	Lindsay J, Laurin D, Verreault R, et al.	2002, Canadá
Risk and protective effects of the APOE gene towards Alzheimer's disease in the Kungsholmen project: variation by age and sex	Qiu C, Kivipelto M, Torres H, et al.	2004, Suécia
Is MTHFR polymorphism a risk factor for Alzheimer's disease like APOE?	Fernandez L, Scheibe R	2005, Brasil
Association of apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease in African Americans	Murrell J, Price B, Lane K, et al.	2006, EUA
Genetic variation in the choline acetyltransferase (CHAT) gene may be associated with the risk of Alzheimer's disease	Ozturk A, DeKosky S, Kamboh M	2006, EUA

Continuação da TABELA 1.

Artigo	Autor	Ano/Origem
APOE epsilon2 is associated with intact cognition but increased Alzheimer pathology in the oldest old	Berlau D, Corrada M, Head E, et al.	2009, EUA
Association between mid-life marital status and cognitive function in later life: population based cohort study	Hakansson K, Rovio S, Helkala E, et al.	2009, Finlândia
Body adiposity in late life and risk of dementia or cognitive impairment in a longitudinal community-based study	West N, Haan M	2009, EUA
APOE and ACE polymorphisms and dementia risk in the older population over prolonged follow-up: 10 years of incidence in the MRC CFA study	Keage H, Matthews F, Yip A, et al.	2010, Inglaterra
Cognitive lifestyle and long-term risk of dementia and survival after diagnosis in a multicenter population-based cohort	Valenzuela M, Brayne C, Sachdev P, et al.	2011, Inglaterra
Protective effect of the APOE-e3 allele in Alzheimer's disease	Almada B, Almeida L, Camporez D, et al.	2012, Brasil
High School football and risk of neurodegeneration: a community-based study	Savica R, Parisi J, Wold L, et al.	2012, EUA
Enriched environment at work and the incidence of dementia: results of the Leipzig longitudinal study of the aged (LEILA 75+)	Then F, Luppá M, Schroeter M, et al.	2013, Alemanha
Risk factors for age at onset of dementia due to Alzheimer's disease in a sample of patients with low mean schooling from São Paulo, Brazil	Oliveira F, Bertolucci P, Chen E, et al.	2014, Brasil

A análise dos artigos selecionados para essa revisão sistemática (Tabela 1.), revela a atualidade do tema em questão, visto que grande parte dos estudos (nove) são dos últimos 5 anos. Além disso, percebe-se uma grande concentração destes estudos em países como EUA e Brasil, ao passo que África, Ásia e Oceania não tem representatividade no presente estudo.

O quadro abaixo apresenta o número de indivíduos acompanhados em cada estudo, ressaltando a quantidade de casos e controles, dados estes importantes para nos dar uma ideia da força de cada trabalho.

QUADRO 2. Número de participantes dos trabalhos analisados

Estudo	Número de Casos	Número de Controles	Número Total de Participantes
Lambert et al. (1998)	573	509	1082
Lindsay J et al. (2002)	194	3894	4088
Qiu et al. (2004)	---	---	986
Fernandez L e Scheibe R (2005)	30	29	59
Murrell et al. (2006)	162	318	480
Ozturk A et al. (2006)	1001	708	1709
Berlau et al. (2009)	---	---	82
Hakansson et al. (2009)	76	1887	1963
West e Haan (2009)	---	---	1351
Keage et al. (2010)	294	6320	6614
Valenzuela et al. (2011)	---	---	2640
Almada et al. (2012)	82	182	264
Savica et al. (2012)	438	140	578
Then et al. (2013)	---	---	903
Oliveira et al. (2014)	---	---	210

V.1. O papel da apolipoproteína-E (APOE) na doença de Alzheimer

A APOE, como demonstrado na Tabela 1, tem sido bastante estudada para o entendimento do aparecimento e agravamento da doença de Alzheimer, sendo referida nos títulos de 7 dos 15 artigos selecionados para a revisão.

A análise dos estudos incluídos tem demonstrado características diferentes dos diferentes tipos de APOE em relação aos seus efeitos na manifestação da doença de Alzheimer. O ponto concordante entre os estudos se deve ao fato da APOE-e4 possuir um efeito agressor quanto ao aparecimento e evolução da doença de Alzheimer, independente de aspectos étnico-raciais, da idade e de fatores ambientais. Em

contrapartida, há um ponto conflitante quanto ao real efeito das APOE-e2 e APOE-e3, sendo constatada uma diferença entre os estudos. A seguir, é apresentado um quadro que destaca o papel dessas apolipoproteínas na doença de Alzheimer.

QUADRO 3. Efeito dos diferentes tipos de APOE entre os estudos analisados

Estudos	OR ou RR para o grupo caso em relação aos controles	Tipo de APOE
Lambert et al. (1998)	OR= 5,40 (4,11-7,09; p<0,0001)	e4
	OR= 0,47 (0,31-0,70; p=0,0003)	e3
Qiu et al. (2004)	RR= 3,1 (1,6-5,9)	e4
	RR= 0,4 (0,2-0,8)	e2
Murrell et al. (2006)	OR= 7,19 (3-17,9)	e4
	OR= 2,32 (1,41-3,82)	e3/e4
	OR= 0,42 (0,20-0,89)	e2/e2 e e3/e3
Berlau et al. (2009)	OR= 12,2 (1,5-102)	e4
	OR= 0,3 (0,1-1,3)	e2
Keage et al. (2010)	OR= 2,9(1,7-4,9)	e4
	OR= 0,3 (0,1-0,6)	e3
Almada et al. (2012)	OR= 3,01 (1,96-4,61; p<0,0001)	e4
	OR= 0,46 (0,30-0,67; p<0,0001)	e3
Fernandez L e Scheibe R (2005)	OR= 63 (p<0,001)	e4
	OR= 15,9 (p<0,001)	e4e3
	OR= 4,7 (p<0,001)	e4e2

OR= OddsRatio; RR= Risco Relativo; Intervalo de Confiança de 95% para os índices estudados

Lambert et al. (1998), evidencia em seu trabalho mais do que a associação do alelo e4 da APOE com o aumento do risco de desenvolvimento da DA. Traz também o impacto dos polimorfismos da região reguladora da APOE na expressão do diferentes tipos de alelos. Os resultados de seu estudo apontam para uma maior expressão do alelo 4 da APOE nos indivíduos que possuem polimorfismos da região Th1/E47cs e, uma relativa diminuição da APOE-e4 nos polimorfismos da região T -491.

Além dos estudos mostrados no Quadro 2, Ozturk A et al. (2006), analisou a influência de Polimorfismos de Nucleotídeo Único (SNPs) no braço longo do cromossomo 10, ao nível do gene da colina acetiltransferase. A partir do seu trabalho,

foi possível observar um aumento do risco de desenvolvimento da DA de 2,94 (1,33-6,52; IC: 95%; p=0,007) em indivíduos que apresentaram estes polimorfismos.

V.2. Estilo de vida e sua influência na doença de Alzheimer

Grande parte dos estudos atuais que compõe a revisão sistemática em questão aborda a influência dos hábitos de vida e fatores educacionais como possíveis modificadores da doença de Alzheimer. A seguir, pode ser encontrado no Quadro 3, a influência de variados fatores socioambientais na incidência da Doença de Alzheimer.

QUADRO 4. Influência do estilo de vida na Doença de Alzheimer

Estudo	Fator modificador	OR (grupo caso em relação ao controle)
West e Haan (2009)	Circunferência abdominal >91,4 cm	OR= 1,8 (1,1-3,1; IC: 95%)
Valenzuela et al. (2011)	Estilo de vida com atividades cognitivas mais complexas	OR= 0,6 (0,4-0,9; IC: 95%)
Savica et al. (2012)	Jogar futebol (atletas de alto rendimento)	OR= 1,58 (0,36-7,01; IC: 95%; p= 0,55)
Then et al. (2013)	Ambiente enriquecido no trabalho	OR= 0,61 (0,47-0,79; IC: 95%; p<0,001)
Hakansson et al. (2009)	Viuvez em idosos (caso) x Coabitação com parceiro fixo (controle)	OR= 7,67 (1,6-40; IC:05%; p= 0,002)

OR= OddsRatio; Intervalo de Confiança de 95% para os índices estudados

Lindsay J et al. (2002), faz uma análise prospectiva dos fatores de risco para a DA em seu estudo canadense de base populacional. No seguinte estudo, o aumento da idade, um menor tempo de escolaridade e a presença do alelo e4 da APOE, foram significativamente associados com o aumento do risco da doença de Alzheimer. A prática de atividade física regular, por sua vez, esteve associada com um risco reduzido de desenvolvimento da DA, porém, não mostrando significância estatística.

West e Haan (2009) estabelecem uma relação de risco entre a obesidade e demência, sendo que os indivíduos com maior circunferência abdominal (acima de 94 cm) tiveram uma incidência aumentada, no estudo destes autores.

Ao considerar o estado civil durante a meia-idade, Hakansson K et al. (2009), analisa sua relação com a função cognitiva nos idosos e o desencadeamento da DA. O estudo prospectivo de base populacional, realizado na Finlândia, mostrou como resultado um aumento acentuado do declínio cognitivo e risco de desenvolvimento da DA, naqueles indivíduos que não coabitavam com um parceiro, em meados da vida (idade média de 50,4 anos). A viuvez acarretou uma razão de chances de 7,67 para a demência do tipo Alzheimer em comparação à coabitação e união matrimonial.

Valenzuela et al. (2011), estabelece em seu trabalho a influência que um estilo de vida com atividades cognitivas diversas e complexas possuem sobre a incidência de demência. A complexidade do estilo de vida é graduada através de um índice padronizado, o CLS (Score Life-Style), e a partir daí, seus resultados apontam para um efeito protetor da demência em indivíduos com CLS mais altos. O escore, personalizado pelo autor, analisa educação, complexidade do trabalho e engajamento social.

Savica et al. (2012), faz uma análise da atividade física (futebol) em antigos atletas de um colégio secundário em Minnessota com o aparecimento ou proteção contra a doença de Alzheimer anos mais tarde, em relação à população que não praticava futebol. Porém, no seu estudo não houve diferença do grupo caso em relação ao controle quanto à maior incidência da DA, indicando, neste estudo, que a variável atividade física regular e de alto rendimento não funciona como um modificador para a demência do tipo Alzheimer.

Then et al. (2013), entendendo a influência dos chamados ambientes enriquecidos sobre as alterações cognitivas, principalmente quando testados em modelos animais, realiza um trabalho analisando o efeito que as atividades laborais enriquecidas tem sobre os trabalhadores, no sentido de proteção à demência. De acordo com seu estudo (LEILA 75+), os resultados do modelo de regressão logística sugerem que um nível mais elevado do índice Executivo foi associado a um menor risco de demência.

Oliveira et al. (2014), ao investigar uma amostra de pacientes com baixa escolaridade média, na cidade de São Paulo, aponta para a importância de alguns fatores

quanto à sua influência em relação a idade de início da DA. Segundo o estudo, cópias da APOE-e4, assim como depressão, nacionalidade e fatores de risco cerebrovasculares, foram importantes modificadores do aparecimento da DA, acelerando a idade de início nos pacientes que possuíram tais características. Em contrapartida, as variáveis, sexo, escolaridade, ocupação e atividade física, não tiveram efeito isolado sobre a idade de início desta síndrome demencial.

VI. DISCUSSÃO

As definições concretas de fatores que possam atuar como modificadores da doença de Alzheimer ainda constituem um desafio frente aos inúmeros questionamentos referentes à etiopatogenia da doença. O caráter genético da DA possui forte evidência científica, principalmente, ao se falar do tipo precoce, que acomete indivíduos com história familiar prévia da demência. Porém, indagações acerca da possibilidade dos genes da DA apresentarem antagonismo pleiotrópico, ou seja, atuarem de maneiras diferentes no organismo com o decorrer da idade, e da influência ambiental destes genes, suscitam a dúvida sobre quais variáveis de fato influenciam no aparecimento e curso da doença.

O presente estudo por se tratar de uma revisão sistemática sem metanálise, não pode integrar os resultados obtidos nos artigos analisados em um valor único, não sendo possível, portanto, definir fatores universais que modifiquem a síndrome demencial estudada. Além disso, ao integrar as variáveis genéticas com ambientais, o trabalho fica sujeito a vieses de interpretação, visto que pode haver interferência destas variáveis, com potencialização ou diminuição dos efeitos estudados.

Apesar das limitações citadas, pode-se observar que o alelo 4 da apolipoproteína E, representa um fator de risco isolado para o aparecimento da DA, mesmo em interação com fatores ambientais, como pode ser observado nos estudos de Lindsay J et al. (2002) e Oliveira et al. (2014).

Os artigos incluídos nesta revisão levaram em consideração os variados alelos da APOE, bem como fatores ambientais, tais como: atividade física regular, nível educacional, estilo de vida com atividades complexas, estado civil na meia-idade e obesidade.

A presença dos diferentes alelos da APOE foi, sem dúvida, o principal fator discutido nos estudos selecionados, estando presente em 10 dos artigos incluídos na revisão. Houve concordância dos artigos quanto ao efeito dos diferentes tipos de apolipoproteínas aos indivíduos portadores. Sendo assim, a revisão aponta para um efeito protetor dos alelos 2 e 3 homocigóticos, ou mesmo em heterocigose entre si, para o desenvolvimento da DA. A exceção se faz para a presença do alelo 3 em heterocigose com o alelo 4 que, neste caso, atuaria no sentido de predispor à demência. Com relação

ao alelo 4, foi tido em concordância por todos os estudos como um fator de risco para a doença de Alzheimer, independente, do gênero, etnia e outros fatores ambientais.

Ainda em relação ao caráter genético da DA, o estudo de Ozturk A et al. (2006) mostrou a influência de variações genéticas no aumento do risco ao desenvolvimento da demência ao verificar que Polimorfismos de Nucleotídeo Único (SNPs) no gene da colina acetiltransferase (CHAT), estão associados a um aumento no risco de desenvolvimento da doença de Alzheimer.

Pelo fato de não haver uma terapia definitiva e reversível para a demência neurodegenerativa do tipo Alzheimer, boa parte das investigações científicas que buscam estabelecer os fatores modificadores para esta patologia, tendem a se concentrar na influência ambiental e hábitos de vida sobre o desenvolvimento da DA.

O conceito de “ambientes enriquecidos”, bastante utilizado em experimentos animais, faz parte da análise direta ou indireta da maior parte dos trabalhos que buscam uma relação entre atividades cognitivas complexas e proteção da DA. Os modelos animais de desordens cerebrais demonstraram que os chamados "ambientes enriquecidos" protegem contra doenças neurodegenerativas, como a demência, através da regulação da sinaptogênese e plasticidade sináptica, bem como por mecanismos epigenéticos (Then et al., 2013). Valenzuela et al. (2011) e Then et al. (2013), demonstram em seus trabalhos um fator protetor destes ambientes juntamente às atividades cognitivas complexas no desenvolvimento da demência do tipo Alzheimer.

A prática de atividades físicas regulares parece contribuir para a melhoria das funções cognitivas na idade avançada, como demonstram os estudos de Lindsay J et al. (2002) e West e Haan (2009). Este fato, pode estar ligado ao fato da DA muitas vezes ser acompanhada da Demência Vasculare, numa associação conhecida como Demência Mista. West e Haan (2009), traz que a gordura abdominal em idades avançadas causa comprometimento cognitivo por mecanismos não muito claros, podendo ser eles metabólicos ou vasculares. Neste estudo o que chama a atenção é o fato de que o aumento da gordura corporal global não acarreta um risco aumentado para a demência, diferente do que acontece com o tecido adiposo aumentado em região de circunferência abdominal. Ainda sobre a prática de atividades físicas regulares, Savica et al. (2012), traz em seu trabalho resultados discordantes quanto ao aspecto protetor desta variável, ao mostrar que atletas colegiais de futebol não tiveram uma incidência diminuída de DA ao serem comparados com os indivíduos que não praticaram atividade física.

O fator psicossocial e afetivo relacionado a modificação da DA pode ser observado no estudo de Hakansson et al. (2009), que analisou a influência do status de vida na meia-vida. Em seu estudo, houve uma proteção à demência e declínio cognitivo naqueles indivíduos que possuíam um parceiro e coabitavam com este durante a idade mais avançada. Sendo assim, indivíduos viúvos apresentaram uma maior incidência de demência neste trabalho.

É importante, visualizar que inúmeros fatores interferiram de forma positiva ou negativa nos artigos que compuseram esta revisão. Tanto características genéticas, quanto psicossociais, ambientais e de estilo de vida, modificaram o aparecimento e progressão da doença de Alzheimer. A partir de todas estas associações podemos inferir que a demência do tipo Alzheimer pode ser afetada por múltiplos fatores que convivem juntos, sendo esta constatação um elemento chave para a busca de medidas que visem a postergar ao máximo o início da doença em indivíduos geneticamente susceptíveis. O fato de não haver um tratamento documentado para a regressão dos sintomas ou mesmo impedimento da DA, estratégias que visem promoção de saúde e manutenção da reserva cognitiva se fazem essenciais no cenário mundial.

No Brasil e em outros países em desenvolvimento, os estudos populacionais sobre demência são escassos, e há necessidade de estimativas precisas da sua incidência e prevalência, bem como do conhecimento dos fatores que mais influenciam o aparecimento e progressão da doença no nosso meio.

Como foi visto, diversos fatores possuem potencial ação modificadora da demência do tipo Alzheimer. Nossa compreensão sobre esta patologia ainda não se mostra adequada para responder a todas as indagações, principalmente no campo da terapêutica eficaz. O importante é que o conhecimento da DA vem evoluindo nas últimas décadas, principalmente, por conta do envelhecimento populacional e da constante preocupação com o futuro. Há certamente fatores desconhecidos que estão envolvidos na etiologia e progressão desta doença, sendo necessários estudos mais aprofundados e representativos sobre o tema.

VII. CONCLUSÕES

1. Não foi encontrada uma causa absoluta que explique o aparecimento e desenvolvimento da doença de Alzheimer.

2. A presença do alelo e4 da Apolipoproteína E confere risco aumentado para o aparecimento e desenvolvimento da DA, ao passo que, os alelos e2 e e3 mostraram efeito protetor.

3. Fatores ambientais e biopsicossociais, como: atividade física regular, ambientes enriquecidos de trabalho, atividades físicas complexas, circunferência abdominal e estado civil na meia-idade, são fatores modificadores da demência do tipo Alzheimer em grande parte dos estudos. Porém, os resultados ainda são pouco consistentes e fornecem pouca evidência para apoiar de fato uma relação causal com o desenvolvimento da DA.

4. A interação entre fatores genéticos e ambientais se fez presente em grande parte dos estudos, evidenciando que a terapêutica para estabilização do quadro demencial deve focar nestas duas variáveis.

5. Ainda são necessários estudos mais aprofundados acerca dos fatores genéticos e ambientais que conferem efeito de proteção e/ou risco à DA.

VIII. SUMMARY

FACTORS TO MODIFY THE ALZHEIMER'S DISEASE: A SYSTEMATIC REVIEW

Introduction: With the population aging process, observed in Brazil and in several countries worldwide, dementia emerges as a highly prevalent health problem and major impairment in daily activities and social life of the elderly. It is known, however, very little about the genetic components, socio-environmental or related to lifestyle, influencing the early onset, worsening or protection from this type of dementia process.

Objectives: To identify the main risk factors and / or protection that interfere with the onset and worsening of Alzheimer's disease. **Methodology:** In the systematic review of the MEDLINE via PubMed and LILACS were used, and selected descriptors related to protective and risk factors related to Alzheimer's disease. The filters chosen were: English, Portuguese and Spanish, only studies in humans, case-control, and that were available in their entirety to read. **Results:** Among the 577 articles found in the search of the MEDLINE database, only 24 articles were included after the filter and analysis of eligibility criteria, and of these, seven papers were selected for the systematic review, the remainder being within the exclusion criteria. These seven items, plus the other two that were selected by the database LILACS, after due search and applied the inclusion criteria, were read, in full, for the construction of the present study. In addition, three other articles were included in the review by looking through the references contained in articles subsequently selected. **Conclusion:** Not found in literature an absolute cause that explains the development of Alzheimer's disease. However, there was agreement on studies claim that the presence of the APOE E4 allele results in greater risk of developing the disease, while the E2 and E3 alleles appear to provide protection. Most studies that examine the relationship of environmental factors to the development of AD, show inconsistent results and provide little scientific evidence to support the fact that a causal relationship between exposure and disease.

Keywords: 1. Alzheimer's Disease; 2. Dementia; 3. Risk Factors; 4. Factors protectors.

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Almada B, Almeida L, Camporez D, et al. Protective effect of the APOE-e3 allele in Alzheimer's disease. *Braz J Med Biol Res.* 2012 Jan;45(1):8-12.
2. American Psychiatric Association. DSM-IV. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. Porto Alegre : ARTMED, 2002, 4a. ed.
3. Berlau D, Corrada M, Head E, et al. APOE epsilon2 is associated with intact cognition but increased Alzheimer pathology in the oldest old. *Neurology.* 2009 Mar 3;72(9):829-34.
4. Charchat-Fichman et al. Decline of cognitive capacity during aging. *Rev. Bras. Psiquiatr., Mar./2005, vol. 27, no.1, p. 79-82.*
5. Fernandez L, Scheibe R. Is MTHFR polymorphism a risk factor for Alzheimer's disease like APOE? *Arq Neuropsiquiatr.* 2005 Mar;63(1):1-6.
6. Hakansson K, Rovio S, Helkala E, et al. Association between mid-life marital status and cognitive function in later life: population based cohort study. *BMJ.* 2009 Jul 2;339:b2462.
7. Herrera E, Caramelli P, Nitrini R. Estudo epidemiológico populacional de demência na cidade de Catanduva, Estado de São Paulo, Brasil. *Rev Psiquiatr Clin* 1998;25:70-3.
8. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Sinopse do Senso Demográfico de 2010. Rio de Janeiro, 2011.
9. Jorm A. *The Epidemiology of Alzheimer's Disease and Related Disorders.* London: Chapman and Hill; 1990.
10. Keage H, Matthews F, Yip A, et al. APOE and ACE polymorphisms and dementia risk in the older population over prolonged follow-up: 10 years of incidence in the MRC CFA study. *Age Ageing.* 2010 Jan;39(1):104-11.
11. Kuchemann B. Envelhecimento Populacional, Cuidado e Cidadania: Velhos Dilemas e Novos Desafios. *Soc. estado.* Vol. 21, nº.1. Brasília, Jan./Apr. 2012.

12. Lambert J, Berr C, Pasquier F, et al. Pronounced impact of Th1/E47cs mutation compared with -491 AT mutation on neural APOE gene expression and risk of developing Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet.* 1998 Sep;7(9):1511-6.
13. Lindsay J, Laurin D, Verreault R, et al. Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol.* 2002 Sep 1;156(5):445-53.
14. Murrell J, Price B, Lane K, et al. Association of apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease in African Americans. *Arch Neurol.* 2006 Mar;63(3):431-4.
15. Oliveira F, Bertolucci P, Chen E, et al. Risk factors for age at onset of dementia due to Alzheimer's disease in a sample of patients with low mean schooling from São Paulo, Brazil. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2014 Mar 4;29(10):1033-39.
16. Ozturk A, DeKosky S, Kamboh M. Genetic variation in the choline acetyltransferase (CHAT) gene may be associated with the risk of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2006 Oct;27(10):1440-4.
17. Qiu C, Kivipelto M, Torres H, et al. Risk and protective effects of the APOE gene towards Alzheimer's disease in the Kungsholmen project: variation by age and sex. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry.* 2004;75:828-833.
18. Savica R, Parisi J, Wold L, et al. High School football and risk of neurodegeneration: a community-based study. *Mayo Clin Proc.* 2012 Apr;87(4):335-40.
19. Then F, Lupp M, Schroeter M, et al. Enriched environment at work and the incidence of dementia: results of the Leipzig longitudinal study of the aged (LEILA 75+). *PLoS One.* 2013 Jul 26;8(7):e70906.
20. Valenzuela M, Brayne C, Sachdev P, et al. Cognitive lifestyle and long-term risk of dementia and survival after diagnosis in a multicenter population-based cohort. *Am J Epidemiol.* 2011 May 1;173(9):1004-12.
21. West N, Haan M. Body adiposity in late life and risk of dementia or cognitive impairment in a longitudinal community-based study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009 Jan;64(1):103-9.