



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



Dislipidemia como fator de risco para o desenvolvimento da doença de Alzheimer: Revisão Sistemática

Fabício Macedo Sampaio

Salvador (Bahia)
Maio, 2016

FICHA CATALOGRÁFICA

(elaborada pela Bibl, da Bibliotheca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA))

Número de Cutter: Macedo Sampaio, Fabrício
A dislipidemia como fator de risco para o desenvolvimento da doença de Alzheimer: uma Revisão Sistemática / Fabrício Macedo Sampaio. (Salvador, Bahia) 2016.
34 f. : il

Número de páginas: 34

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)

Professor orientador: Ailton de Souza Melo.
TCC (Graduação – Medicina) – Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, 2016.

Palavras chaves: 1. Dyslipidemia 2. Hyperlipidemia 3. Hyperlipoproteinemia 4. Alzheimer disease . de Souza Melo, Ailton. II. Título.

CDU:



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



Monografia

Dislipidemia como fator de risco para o desenvolvimento da doença de Alzheimer: Revisão Sistemática

Fabrício Macedo Sampaio

Professor orientador: **Ailton de Souza Melo**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2016.1, 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)
Maio, 2016

Monografia: *Dislipidemia como fator de risco para doença de Alzheimer*, de **Fabrício Macedo Sampaio**.

Professor orientador: **Ailton de Souza Melo**

COMISSÃO REVISORA:

- **Ailton de Souza Melo** (Presidente, Professor orientador), Professor do Departamento de Neurociências e Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

- **Nildo Manoel da Silva Ribeiro**, Professor do Departamento de Fisioterapia do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.

- **Raul Coelho Barreto Filho**, Professor do Departamento de Patologia e Medicina legal da Faculdade de Medicina da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no 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 05 de outubro de 2016.

“Ebenézer” I Samuel 7.12

Dedicatória

Aos meus pais, **Humberto A. Sampaio Santos e Raquel De M. Macedo Santos.**

EQUIPE

- Fabrício Macedo Sampaio, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: fal.med@hotmail.com;
- Ailton de Souza Melo, Professor da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA;
- Nildo Manoel da Silva Ribeiro, Professor do Instituto de Ciências da Saúde/UFBA;
- Raul Coelho Barreto Filho, Professor do Departamento de Patologia e Medicina Legal.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, o professor Dr. Ailton de Souza Melo, pelos conselhos acadêmicos, ajuda e disponibilidade.

Aos doutores Nildo Manoel da Silva Ribeiro e Raul Coelho Barreto Filho, membros da comissão revisora dessa monografia, por prestigiarem esse trabalho com suas experiências e conhecimentos.

Ao colega Lucas Mascarenhas Santos Pinto, pela inestimável ajuda nos momentos de dúvidas e dificuldades.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE QUADROS, TABELAS	2
I.RESUMO.....	3
II.OBJETIVOS.....	4
III.FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	5
• III.1 Fisiopatologia da doença de Alzheimer.....	5
• III.2 Epidemiologia.....	5
• III.3 Diagnóstico e evolução.....	7
• III.4 Distúrbios dislipidêmicos.....	7
• III.5 Dislipidemia, doença de Alzheimer e considerações genéticas..	8
IV.METODOLOGIA.....	10
• IV.1 Desenho do estudo.....	10
• IV.2 População.....	10
• IV.3 Critérios de exclusão.....	10
• IV.4 Estratégias utilizadas para pesquisa.....	10
VI.RESULTADOS.....	12
VII.DISSCUSSÃO.....	18
VIII.CONCLUSÃO.....	22
IX.SUMMARY.....	23
X.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	24

ÍNDICE DE QUADROS, TABELAS

Fluxograma 1: referente ao número de artigos encontrados nas bases de dados e suas respectivas Estratégias de Busca.

Quadros:

Quadro 1: Artigos selecionados, com descrição do ano, revista e autores.

Tabelas:

Tabela: Características Gerais dos estudos.

I. Resumo:

Objetivo: Investigar a associação entre dislipidemia e o desenvolvimento da doença de Alzheimer. **Fundamentação teórica:** Ao longo de anos diversos pesquisadores se empenharam buscando analisar e entender a fisiopatologia da doença de Alzheimer (DA). Dentre os numerosos fatores desencadeantes já estudados, especula-se que a dislipidemia apresente-se com muitas consequências sistêmicas ligadas ao desenvolvimento da doença. Esse é um aspecto preocupante, quando se considera a prevalência do desequilíbrio lipídico na população mundial. Neste contexto, torna-se imprescindível o estudo dos mecanismos que podem ligar um acometimento ao outro. **Métodos:** foi feita uma revisão sistemática de literatura, com estudos que investigaram a relação entre dislipidemia e a doença de Alzheimer. **Discussão:** Muitos fatores parecem estar envolvidos numa cascata de eventos que culminam nas alterações características da doença, e no meio dessas, existem indícios que mostram a dislipidemia como tendo capacidade de interação com esses acontecimentos. **Resultados:** Após a busca nos bancos de dados Pubmed, Lilacs e Scielo foram encontrados 177 artigos. Pela leitura do título e resumo foram selecionados 25 artigos. Com análise criteriosa de cada artigo, 6 trabalhos foram selecionados para esta revisão: 2 estudos de coorte prospectiva, 2 estudos de coorte retrospectiva, 1 ensaio clínico e 1 estudo de coorte transversal. **Conclusão:** Não existem evidências que mostrem associação direta entre doença de Alzheimer e dislipidemia. No entanto a dislipidemia pode influenciar nos mecanismos que compõem a fisiopatologia da doença de forma ainda não esclarecida.

II. Objetivos:

- Investigar a associação entre dislipidemia e o desenvolvimento da doença de Alzheimer.
- Compreender a maneira como as doenças se relacionam.

III. Fundamentação teórica

A doença de Alzheimer (DA) foi relatada pela primeira vez em 1907, quando Alois Alzheimer publicou um artigo contendo achados clínicos e anatomopatológicos de uma paciente com significativas mudanças comportamentais e em seu temperamento.¹ A peculiaridade da doença centrava-se em uma acentuada deterioração na memória e aprendizado, culminando em um elevado grau de demência. Desde então, paulatinamente, sua ocorrência passou a ser notória em escala mundial e são muitos os esforços empregados para prevenir e até mesmo evitar o desenvolvimento da doença.

III.1 Fisiopatologia da doença de Alzheimer

Algumas áreas do sistema nervoso são conhecidamente afetadas pela doença. O lobo temporal medial, o córtex temporal lateral e o núcleo basal de Meynert são os locais de degeneração mais precocemente afetados. Placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares são algumas proteínas presentes no decorrer do envelhecimento normal do ser humano, no entanto estão significativamente aumentadas no quadro da DA. Três proteínas têm papel marcante no início do desenvolvimento da doença: alfa, beta e gama secretases; responsáveis pela clivagem proteolítica da proteína precursora amiloide (PPA) que culmina com a formação da proteína beta amiloide, cuja função é desconhecida em todo o enredo da fisiologia cerebral. O acúmulo desse componente induz a proteína tau, co-responsável pela integridade dos microtubulos neuronais, a um estado de hiperfosforilação que compromete o fluxo de substâncias importantes (glicoproteínas, neurotransmissores, organelas) à manutenção da homeostase cerebral, culminando com a redução cortical de diversos componentes inerentes a uma adequada atividade encefálica.^{2,3}

III.2 Epidemiologia

Com o aumento do número de pessoas vivendo até idades mais avançadas o custo dessa doença está projetado para se tornar muito elevado⁴, como observa Herbert (2003 *apud* Reiman, 2009).

A mudança observada na estrutura da pirâmide de faixa etária de muitos países demonstra como a população está envelhecendo, e alerta para as prováveis mudanças acerca do predomínio de doenças neurodegenerativas, características dos pacientes na terceira idade, como é mostrado nas figuras 1 e 2.⁵ Dentre esses acometimentos mais preocupantes relacionados aos idosos, no contexto dessas doenças, está a doença de Alzheimer, que já atinge uma parcela considerável da sociedade, sobretudo as pessoas acima de 65 anos, como é

ilustrado na figura 3.

Figura 1
Ano: 2016

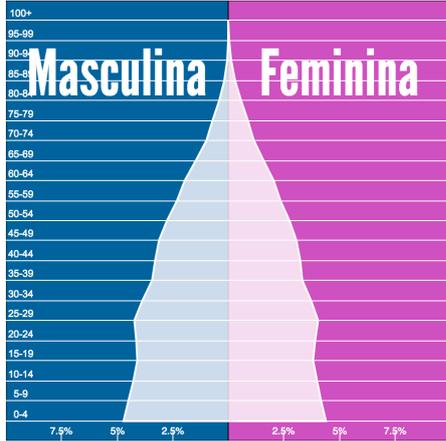
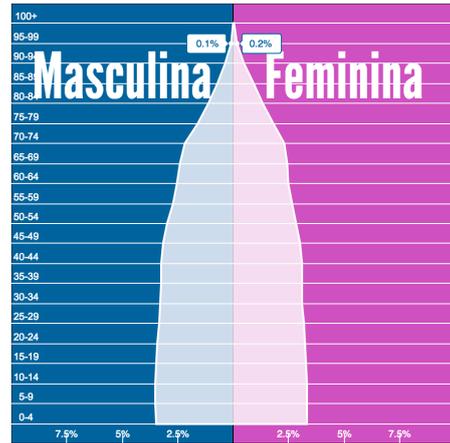


Figura 2
Estimativa para 2060

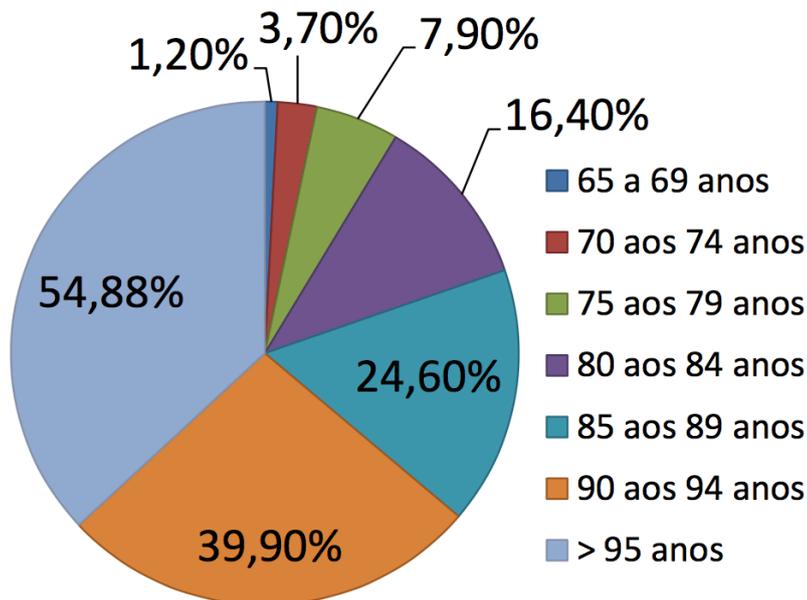


Fonte: <https://populationpyramid.net>

Atualmente, ela é a principal patologia responsável por grande número de casos de demência². Diversos estudos buscam encontrar fatores de risco associados a DA, a longo e curto prazo, visando alcançar medidas terapêuticas que possam ser aplicadas em seu tratamento, uma vez que as bases ligadas a esse aspecto permanecem incompreendidas⁶.

Figura 3: Incidência DA x Idade

Fonte: <http://sbgg.org.br/wp-content/uploads/2014/10/alzheimer.pdf>



III.3 Diagnóstico e evolução

A doença possui estágios, nos quais sintomas típicos de cada fase aumentam em proporção e gravidade, a medida que o SN é comprometido. A média de duração é de 8 a 10 anos, mas a evolução pode variar de 1 a 25 anos. O padrão típico em que as alterações cognitivas costuma se enquadrar começa pela deficiência de memória, expandindo-se para déficits visuoespaciais e de linguagem, de forma insidiosa. No entanto, quando essa perda de memória cai 1,5 abaixo do normal, estima-se que 50% dos pacientes sejam acometidos pela DA em um período de 5 anos.²

Nos estágios intermediários as atividades diárias já não são realizadas, porque a execução sequencial de tarefas motoras é inviabilizada por possíveis apraxias e a realização de cálculos simples, simultaneamente a outros serviços, torna-se extremamente difícil.² Nesse ponto, as dificuldades impossibilitam a permanência nos trabalhos, pois esses pacientes se confundem com facilidade e precisam ser constantemente supervisionados.

A proporção de toda essa situação torna-se ainda mais grave nos estágios avançados da doença. Os pacientes se tornam rígidos, mudos e confinados ao leito; a perda de raciocínio cognitivo e discernimento é inevitável. Os padrões de sono e vigília são alterados e a alimentação, bem como higiene, são fatores agravantes nesse contexto. Frequentemente a morte decorre de desnutrição, infecções secundárias, embolia pulmonar e cardiopatias.²

III.4 Distúrbios dislipidêmicos

No âmbito do cenário mundial, outro grande problema que merece uma atenção especial são os distúrbios dislipidêmicos, principalmente quando se observa o sedentarismo⁵, os costumes e hábitos alimentares na população mundial; fatores que estão intimamente associados. Quando se considera a dislipidemia como risco para DA, nesse contexto em que a sociedade se encontra, os estudos e análises para entender tais ligações ganham uma certa urgência diante dos possíveis resultados.

De acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia, os valores referenciais considerados alterados para adultos maiores de 20 anos são: CT > 240 (alto), LDL-C \geq 190 (muito alto), HDL-C < 40 (baixo), triglicérides \geq 500 (muito alto).^{7,8} A dislipidemia pode ainda ser classificada em primária ou secundária, de acordo com sua etiologia.

De acordo com os estudos existentes, é possível inferir que a configuração genética de cada indivíduo mantenha uma relação na abordagem e interação da dislipidemia com a sequência de eventos que prepara o terreno do organismo para os mecanismos da doença.⁹

III.5 Dislipidemia, Doença de Alzheimer e considerações genéticas

Alguns estudos indicam a possível associação entre DA e dislipidemia.¹⁰ A própria fisiopatologia da DA remete a ideia de que um desequilíbrio proteico que culmina com alterações e aglomerações anormais da proteína tau, resulte por fim nas manifestações clínicas conhecidas, de acordo com a área cerebral comprometida. Isso se torna um fato elucidativo quando se considera a base genética da doença, e quando se considera essa ligação com o distúrbio lipídico. Isso porque há um único gene identificado que está definitivamente ligado à doença de Alzheimer de início tardio, o gene codificador da apolipoproteína E (APOE), principal transportador de colesterol no sangue e no sistema nervoso central, conforme relata Mahley (1988 *apud* Reiman et al., 2010); cuja variante ϵ 4 aumenta o risco de desenvolvimento da doença em até 3 vezes nos heterozigotos.²Inclusive se especula que o alelo ϵ 4 APOE altere o risco de DA através de mudanças no metabolismo lipídico.^{11, 12}

Ainda não está claro se, nos casos de dislipidemia, os níveis de colesterol sérico aumentam o risco da DA diretamente através do transporte do colesterol para o cérebro¹³ ou através de mecanismos indiretos, tais como o aumento nos metabólitos do colesterol,¹⁴ os quais então podem entrar no cérebro e disparar a produção de beta amiloide, como relatam Prasanthi et al. (2009 *apud* Reiman et al., 2009). Analogamente a esse conhecimento, já existem dados ligando os níveis elevados de colesterol na dieta com o aumento e acumulação da proteína beta amiloide, acelerando a patologia relacionada com DA em modelo animal.¹⁵

Existem trabalhos mostrando elevada evidência de que o processamento anormal da proteína precursora amiloide (PPA) é modulado pelo colesterol, em ratos transgênicos com PPA mutantes e dietas com alto teor lipídico; posteriormente tratados com drogas redutoras de colesterol e significativa redução dos peptídeos beta amiloides cerebrais.¹²A investigação desses fatores é de inestimável relevância para um possível tratamento da doença.⁴

Alguns estudos foram ainda mais enfáticos, ao relatarem essa capacidade do colesterol na regulação do processo proteolítico da PPA, resultando também na formação da substância A-beta. Em contrapartida, esses mesmos estudos observaram que uma redução dos níveis plasmáticos de colesterol foi capaz de reduzir a formação amiloidal.^{11, 16}

Também se sabe que existe uma forte associação entre a doença de Alzheimer e a síndrome de Down, através do cromossomo 21. Esse gene identificado mostrou-se ser responsável pela PPA que se acumula nas placas senis dos cérebros de pacientes com a doença¹⁷. Praticamente todos os pacientes com síndrome de Down acabam por desenvolver a doença clínica e neuropatologicamente confirmada, bem como um envelhecimento precoce entre os 40 e 50 anos de idade.^{16, 18}

Com essas informações, é preciso recordar que o risco de desenvolvimento de doença cerebrovascular é maior em indivíduos com o colesterol total elevado, como observam Sparks e Schreurs (2003 *apud* Reiman et al. 2009); e que, apesar da barreira hematoencefálica ser extremamente seletiva no que diz respeito às moléculas que a atravessam, é possível que essas alterações sistêmicas tenham um papel importante nos mecanismos relacionados à doença.^{19,}

IV. MÉTODOS

IV.1 Desenho do estudo

Revisão sistemática.

IV.2 População

Indivíduos acima de 60 anos com diagnóstico clínico de DA.

Critérios de inclusão

- Estudos que investigaram os níveis de colesterol de indivíduos com doença de Alzheimer.
- Estudos com análise anatomopatológica de tecido cerebral de indivíduos com DA.
- Estudos com seres humanos.

IV.3 Critérios de exclusão

- Estudos que avaliaram simultaneamente com a dislipidemia outras variáveis, e não fizeram análise de forma distinta.

IV.4 Estratégias usadas para a pesquisa

Base de dados: MEDLINE, LILACS.

- Descritores: dyslipidemia, hyperlipidemia, hyperlipoproteinemia, Alzheimer disease.

Consulta:

- (((dyslipidemia) OR hyperlipidemia) OR hyperlipoproteinemia) AND alzheimer disease
- (((dyslipidemia) OR hyperlipidemia) OR hyperlipoproteinemia) AND alzheimer disease
- Busca adicional:
 - Contato com pesquisadores da área de conhecimento para obtenção de dados não publicados.

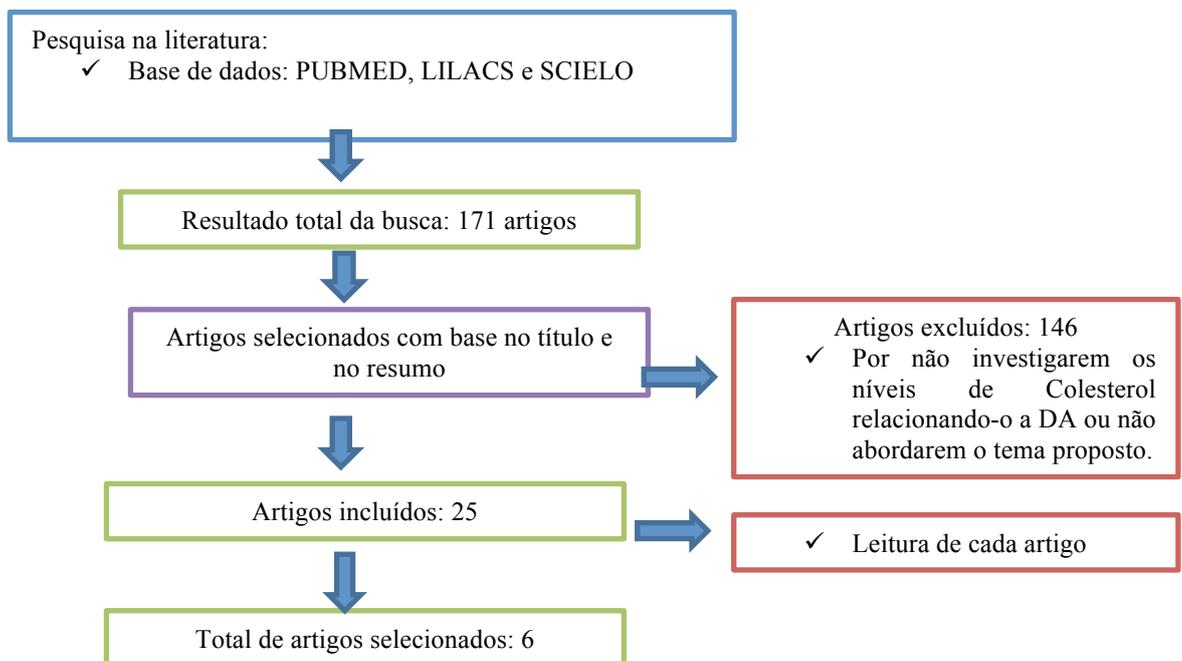
Esta revisão propôs investigar a relação entre dislipidemia e DA através dos níveis séricos de colesterol total e das lipoproteínas. Apesar do possível fator de risco (dislipidemia) ser também favorável ao desenvolvimento de outras patologias, o foco foi direcionado a esta ligação (dislipidemia – DA). Para evitar vieses acerca dos resultados, foram evitados estudos que analisaram outros fatores, de forma simultânea a dislipidemia e que não fizeram análise de forma distinta.

V. Resultados.

Após a busca foram encontrados 177 artigos. Após a leitura do título e resumo 25 artigos foram selecionados. Após análise dos artigos, 6 artigos foram adequados para o trabalho.

A maioria da população foi constituída por indivíduos acima de 60 anos, os quais foram acompanhados, por determinado, período para análise dessa possível relação (dislipidemia – DA), exceto nos casos dos estudos retrospectivos.

Todos os estudos selecionados para essa revisão trazem como objetivo determinar a incidência da dislipidemia, ao longo de certo período da vida, como risco ou como desencadeante de um fator que propicie o desenvolvimento da doença de Alzheimer.



Quadro 1.

Autor	Título	Tipo de estudo	Descrição	Revista	Ano
Tan et al	Plasma Total Cholesterol Level as a RiskFactor for Alzheimer Disease	Coorte Prospectiva	Este estudo avaliou e examinou o impacto do nível médio de colesterol total no plasma, relacionando-o ao risco de desenvolvimento da doença de Alzheimer.	ArchInternMed	2003
Ramdane et al	Mild Hypercholesterolemia, Normal Plasma Triglycerides, and Normal Glucose Levels Across Dementia Staging in Alzheimer's Disease: A Clinical Stting- Based Retrospective Study	Coorte Retrospectiva	Este estudo avaliou as relações simultâneas entre o colesterol de jejum total, triglicérides, níveis de glicose e doença de Alzheimer.	American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias	2011
Evans et al	Cholesterol and APOE genotype Interact to influence Alzheimer disease progression	Ensaio clínico	Este estudo abordou o risco de desenvolvimento da DA por meio de hipercolesterolemia através de diferentes subtipos do alelo Epsilon da apolipoproteína E através das mudanças ocorridas na pontuação da Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer ao longo dos trabalhos.	NEUROLOGY	2004
Reiman et al	Higher sérum total cholesterol levels in late middle age are associated with glucose hypometabolism in brain	Corte transversal	Usando fluorodeoxyglucose na tomografia por emissão de pósitrons (PET) foi investigada a associação entre os níveis séricos de colesterol total	Neuroimage	2010

	regions affected by Alzheimer's disease and normal aging		e taxa metabólica cerebral para o metabolismo da glicose em pacientes no final da meia idade, desde os homozigotos quanto ao gene e4 da APOE, até os heterozigotos e os não portadores.		
Pappolla et al	Mild hypercholesterolemia is an early risk factor for the development of Alzheimer amyloid pathology	Coorte Retrospectiva	Este estudo analisou a influência da colesterolemia sobre a presença ou ausência de deposição da proteína de amiloide. Para isso, foi feita uma revisão de casos de autópsia de pacientes com mais de 40 anos correlacionando a carga amiloide à colesterolemia.	NEUROLOGY	2003
Li et al	Serum cholesterol and risk of Alzheimer disease	Coorte Prospectiva.	Este estudo buscou associar a incidência de demência e doença de Alzheimer, em um estudo de coorte de base populacional, com os níveis séricos de colesterol total (CT) e os níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL).	NEUROLOGY	2005

Para uma melhor compreensão acerca dos resultados, a despeito de suas características, peculiaridades e variáveis intrínsecas; foi feita uma descrição qualitativa a respeito de cada um.

Tan et al (2003)²¹ observaram que a doença de Alzheimer se desenvolveu em 77 indivíduos. Após o ajuste de variáveis como idade, sexo, genótipo APOE, tabagismo, IMC, doença coronária e diabetes os resultados mostraram que não houve associação significativa entre o risco incidente da DA e o nível médio de colesterol nos ciclos bienais de exames 1 a 15; ou níveis leves de colesterol total da linha de base do exame 20.

Segundo os autores, ajustes de potenciais fatores de confusão não mudaram os desfechos do resultado, indicando e confirmando a falta de associação entre a DA e as variáveis do estudo. Também foi avaliada a relação da medida de HDL-C na verificação 20 e o risco para doença de alzheimer, constatando a ausência de associação significativa nos grupos da coorte (taxa de risco, 1,10 num intervalo de 95% de confiança).

Tabela. Taxas de riscos da DA ajustadas em função da idade e do sexo em relação às medidas de colesterol.

Variável	AD, No./População do estudo	Taxa de Risco (Intervalo de confiança a 95%)
TC1-15 médio	77/1016	0.99 (0.92-1.06)
TC20	76/78	0.98 (0.91-1.04)
HDL na verificação 20	75/973	1.13 (0.97-1.31)
Δ TC15-20*	67/851	1.01 (0.93-1.10)

*Inclusos apenas aqueles sujeitos que não receberam medicamentos para redução dos níveis lipídicos.

Taxas de Riscos da DA com ajuste multivariado em relação às medidas de colesterol*

Variável	AD, No./População do estudo	Taxa de Risco (Intervalo de confiança a 95%)
TC1-15 médio	60/853	0.95 (0.87-1.04)
TC20	60/853	0.97 (0.90-1.05)
HDL na verificação 20	60/849	1.10 (0.93-1.31)
Δ TC15-20†	53/741	1.01 (0.92-1.1)

*Ajustados por idade, sexo, genótipo da APOE, doença coronariana, terapia para reduzir níveis lipídicos e índice de massa corporal.

†Inclusos os sujeitos que não receberam medicamentos para redução dos níveis lipídicos.

Ramdane et al (2011)²² demonstraram através dos resultados obtidos, que os níveis de colesterol total foram maiores em pacientes com doenças de Alzheimer, quando comparados

com os controles idosos.

Quando os pacientes foram inseridos, conforme o percentual de colesterol, em grupos de nível alto ($>$ ou $=$ 190 mg/dL) ou baixo ($<$ 190 mg/dL), o risco foi de 7,777 para desenvolver DA, entre os indivíduos com colesterol total alto. Entre os participantes com DA não foram observadas diferenças nos níveis médios de CT entre homens e mulheres. Além disso, não houve diferença significativa entre os dois grupos quanto aos níveis de triglicérides.

A análise retrospectiva da trajetória traçada de mudança nos níveis de colesterol ao longo da idade para os grupos de adultos sadios e controles idosos, e para pacientes com DA mostrou um equilíbrio paralelo e um discreto aumento a partir dos 55 até 65/69 (homens/mulheres) seguido por um decréscimo gradual mais tarde. Fato relevante, quando por extrapolação especularam que o padrão desses parâmetros bioquímicos pode estar presente muito antes dos sintomas da doença (Ramdane et al, 2011).

Também notaram que não houve diferença significativa nos níveis de colesterol entre os pacientes com DA classificados em diferentes graduações segundo a classificação Clinical Dementia Rating (CDR).

Li et al (2005)¹² selecionaram aleatoriamente os pacientes a partir do Group Health Cooperative (GHC), estes eram cognitivamente intactos. Para fins práticos, a população foi dividida em quartis. O quartil com colesterol total de menor medida foi usado como grupo de referência. As taxas de risco nos quartis com níveis mais altos de colesterol total não foram significativamente elevadas para demência (1,16 0,81 – 1,67) ou para a DA (1,00, 0,61 – 1,62) após o ajuste para as variáveis idade, sexo, educação, cognição, comorbidades vasculares, índice de massa corporal e uso de agente redutor de lipídios. Os níveis séricos de HDL também mostrou uma falta de associação semelhante com risco para demência ou DA. Nos casos em que um ou mais alelos APOE-e4 estavam presentes foi observada uma associação típica de ϵ 4 com DA.

Pappolla et al (2003)²³ atentaram para uma correlação entre a presença de amiloide e colesterolemia nos indivíduos mais jovens (40 a 55 anos). Nesse grupo os aumentos na colesterolemia quase triplicou as probabilidades para o desenvolvimento de amiloide, independente da isoforma APOE. No entanto, placas Senis de tipo difuso, correspondente a depósitos amiloides precoces foram o único tipo de lesão encontrada; diferenciando-se, nesse aspecto, do observado no grupo de idade superior a 55 anos que também mostrou evidência de estágios tardios de deposição amiloide. De modo geral, para todas as idades, os maiores níveis na média de colesterol foram observados nos casos amiloide positivos em contraposição aos casos amiloides negativos. Entretanto, o colesterol total e a carga amiloide

não foram linearmente correlacionadas, indicando que existem outros fatores adicionais envolvidos na acumulação de amiloide. Além disso, não foi evidenciada a associação entre nível de colesterol e o diagnóstico de DA e diante dessa constatação os autores mencionam o reduzido número de participantes com DA confirmada, fato que talvez tenha dificultado a análise.

Reiman et al (2010)⁹ notaram que níveis superiores de colesterol total no soro foram associadas a menor taxa metabólica cerebral para o metabolismo da glicose, bilateralmente em regiões precuneus, parietotemporal, pré-frontais e frontais. Portanto, postularam que os níveis séricos elevados de colesterol total na meia idade aceleram os processos cerebrais associados ao envelhecimento normal e que também conspiram com outros fatores de risco na predisposição para doença de Alzheimer.

Evans et al (2004)²⁴ por sua vez, determinaram a existência de uma significativa associação entre o colesterol total no soro com a interação do genótipo APOE e3 para influenciar no desenvolvimento da DA. Surpreendentemente, o declínio na escala de avaliação da doença de Alzheimer, utilizada no estudo clínico no período de 30 semanas, foi maior no grupo sem o alelo e4 da APOE com altos níveis de colesterol, em comparação aos três outros grupos, incluindo o grupo com o alelo e4.

Tabela: Características Gerais dos estudos.

Características	Tan et al.	Ramdane et al.	Li et al.	Papolla et al.	Reiman et al.	Evans et al.
Média de idade ou grupos de idade (anos)	76.1	≥ 55	≥ 65	Grupo 1: 40 a 55 Grupo 2: >55	60 ± 6	72.4
Homens (n)	380	226	947	81	41	-
Mulheres (n)	646	244	1409	59	76	-
Todos (n)	1026	470	2356*	140	117	443
Pacientes com DA	0	150	0	3	0	443
Portadores do e4 APOE	216	Não informado	489	34	62	278
Não portadores do e4 APOE	810	Não informado	1435	106	55	165

*Dos 2141 sujeitos com medições de colesterol antes do registro, 1924 (89,9%) foram submetidos a genotipagem.

VI. Discussão

A partir dos resultados apresentados observa-se que não há evidências que demonstrem que os níveis de colesterol total sérico influencie de forma direta no desenvolvimento da doença de Alzheimer (DA). Muitos fatores parecem estar envolvidos numa cascata de eventos que culminam nas alterações características da doença, e no meio dessas, existem indícios que mostram a dislipidemia como tendo capacidade de interação com esses acontecimentos.

Dentre os estudos prospectivos, Tan et al. e Li et al. não observaram achados relacionando a dislipidemia à DA. A explicação acerca da heterogeneidade que ocorre entre muitos estudos, talvez possa ser explicada pelas características intrínsecas a eles, como por exemplo: os níveis de colesterol com as medidas expressas por tempo médio simples ao invés de acumulativos e o acompanhamento relativamente curto dos pacientes, isso porque nesse caso é preciso considerar que os níveis de colesterol diminuem com idade, e dessa forma a idade do sujeito no momento da determinação do nível de colesterol pode ser um fator significativo, quando são utilizados níveis de colesterol simples ao invés daqueles por tempo médio.¹²

Um outro fato a ser mencionado diz respeito às medidas de colesterol, que em todos os estudos prospectivos selecionados foram realizadas sem jejum. Estudos anteriores tem mostrado que comparando medidas de colesterol em jejum e sem jejum, um aumento de 6% seria encontrado em um terço da população; nenhuma mudança em um terço; e uma diminuição de 7% em um terço por uma diferença líquida da população negligenciável atribuível ao jejum.¹² Isso poderia representar possibilidade de viés em estudos com número reduzido de participantes, o que não acontece em nenhum dos trabalhos selecionados.

Com ou sem os ajustes para as variáveis idade, sexo, escolaridade, doença vascular e IMC no registro, não houve associação significativa entre CT ou HDL e o risco para DA.

Tan et al. foram além da relação estudada e questionaram o uso das estatinas, visando a redução dos níveis de colesterol, como fármaco mediador para a diminuição de demência. A metodologia usou uma divisão baseada em acompanhamento de ciclos, onde os níveis de colesterol e ferramentas como escala da classificação clínica de demência foram empregadas para avaliação dos níveis plasmáticos de colesterol total e das atividades cognitivas.

A carência de associação entre os níveis de colesterol nos ciclos analisados e o risco

para doença de Alzheimer forneceram suporte para o postulado no qual explicações alternativas existem para a ação desses fármacos.

Segundo os autores, apesar de mecanismos biológicos plausíveis e a convergência notável de dados ligando níveis de colesterol, a patofisiologia da DA e o risco correspondente para a mesma, concluíram que níveis séricos elevados de colesterol total não foram um fator de risco significativo para o desenvolvimento da demência de Alzheimer.¹² Não foi encontrado nenhum efeito específico ao sexo e o fato da composição da população do estudo ser principalmente branca limitou a aplicabilidade dessas conclusões a outros grupos populacionais.

Li et al., questionaram ainda o aumento bem conhecido no risco de DA com a presença do alelo da APOE e4 através do nível de CT aumentado em relação a esse alelo. Examinaram essa questão através de um modelo de risco de DA na presença de um ou mais alelos e4 usando um modelo Cox ajustado para idade de entrada, sexo e educação. O modelo indicou uma razão de risco de 2,68 para presença do alelo e4, e quando o CT foi adicionado a esse modelo a razão de risco não foi essencialmente alterada, sugerindo que o CT provavelmente não é um fator de mediação na associação do alelo e4 APOE e DA.

13

Contrariamente, Evans et al. observaram que no grupo DA com altos níveis de colesterol e sem o alelo e4 houve um declínio maior na cognição dos pacientes num período de 30 semanas de estudo em comparação aos grupos com colesterol normal e ao grupo com colesterol alto e presença do alelo e4. As mesmas análises em grupo placebo mostraram resultados estatisticamente significantes consistentes com os resultados obtidos no estudo.

Poucos estudos existem acerca do significado funcional das várias isoformas da apoE, mas a apoE 3 se liga ao colesterol com afinidade maior que a apoE 4.¹⁴ Com essa informação foi criada a teoria de que níveis elevados de colesterol induzam a maior expressão de apoE3, numa extensão maior que o alelo e4, conduzindo ao aumento da deposição AB, sugerindo que esse alelo aumenta fortemente o risco de desenvolvimento da DA através da interação com o CT.¹⁴ No entanto, esse ensaio clínico foi curto e por isso não tem a mesma validade que um estudo prospectivo que contorne as possíveis informações enviesadas pela variável tempo.

Em contrapartida, nos dois estudos retrospectivos selecionados, a hipercolesterolemia mostrou-se como fator de risco precoce para o desenvolvimento da DA décadas antes do surgimento de alterações cognitivas.

Ramdane et al. encontraram, através de análises retrospectivas, níveis maiores de colesterol em pacientes com DA ao longo da vida, em comparação aos controles idosos. Já os níveis de triglicérides não diferiram entre os dois grupos. Quando os pacientes foram agrupados de acordo com o nível de colesterol, em: alto (≥ 190 mg/dL) ou normal (< 190 mg/dL), a OR do grupo de Alzheimer para nível de CT alto normal foi 7,777; com intervalo de confiança de 95%. Isso fornece embasamento para se pensar em uma forte associação entre nível de CT alto ao longo da vida intermediária e risco futuro de DA.

Nesse estudo, foram traçadas trajetórias de mudança nos níveis de CT, ao longo da idade, para as amostras combinadas de adultos sadios e controles idosos, e para pacientes com DA, que mostraram-se paralelas; com um discreto aumento na quinta até a metade da sexta década de vida. Hipercolesterolemia leve mostrou-se constantemente presente durante o desenrolar da severidade da demência até o último estágio da doença nos pacientes portadores da DA.

Papolla et al. examinaram dois tipos de correlação. A primeira envolveu a colesterolemia e a presença ou ausência de deposição amiloide, a outra entre colesterolemia e a carga amiloide, através de revisões de casos de autópsia. Foi observado aumento na colesterolemia da quinta a sexta e sétima décadas nas amostras do estudo; seguidos de um declínio gradual e progressivo nas décadas tardias. Esse efeito também foi observado por Ramdane et al., quando notaram redução no nível de colesterol antes do aparecimento dos déficits cognitivos, nos pacientes que desenvolveram DA, fato que pode confundir os efeitos precoces do colesterol.²² Depósitos amiloides precoces ou placas senis do tipo difusa, foram o único tipo de lesão encontrada no subgrupo de 40 a 55 anos; enquanto estágios tardios da deposição amiloide também estiveram presentes no grupo mais velho, além dos depósitos precoces de amiloide. Isso sugere uma aumento da deposição amiloide proporcional a variável idade.

Em concordância com o ensaio clínico de Evans et al., Papolla et al. observaram que entre os sujeitos mais jovens, homozigotos quanto ao alelo e3 da APOE, o aumento no CT de 181 a 200 mg/dL triplicou as chances do deposição amiloide e conseqüentemente a probabilidade para a DA evoluir. Em relação a carga amiloide e o CT, não foi observada uma relação linear significativa, o que sugere a presença de processos adicionais que possam desempenhar um papel na deposição amiloide no cérebro humano.²³ Entretanto, os resultados sugerem que hipercolesterolemia é um fator de risco precoce para o desenvolvimento da patologia amiloide do Alzheimer, pois os dados mostraram uma associação significativa entre o nível de CT plasmático e a deposição amiloide. No

entanto, o número de sujeitos com DA foi de apenas 3 indivíduos, número muito pequeno para permitir a tomada de conclusões definitivas no que se refere à relação entre diagnóstico de DA e hipercolesterolemia.

Reiman et al. usaram tomografia por emissão de pósitrons (TEP) com fluorodeoxiglicose para explorarem a possibilidade de que níveis maiores de colesterol são associados com redução do metabolismo cerebral de glicose nas regiões afetadas pelo envelhecimento normal, com o objetivo de avaliar os supostos modificadores para risco de DA. Eles encontraram níveis maiores de colesterol total significativamente associados com menores taxas do metabolismo cerebral de glicose nas regiões consideradas como preferencialmente afetadas pela DA: precuneus, parietotemporal e pré-frontal; além de regiões frontais adicionais anteriormente consideradas a serem preferencialmente afetadas pelo envelhecimento normal.⁹

Apesar de ser um estudo de coorte transversal, o fato de usarem imagens cerebrais como um endofenótipo quantitativo pré-sintomático da DA, que é uma característica mais rigorosamente relacionada a predisposição da doença do que a própria síndrome clínica, fornece forte relevância para os resultados apresentados; considerando o perfil lipídico dos participantes. Inclusive, isso possibilita superar os potenciais efeitos de confusão, relacionados a idade, naqueles indivíduos que têm rápidos declínios dos níveis de colesterol total e prosseguem no desenvolvimento da DA,⁹ como Ramdane et al. e Papolla et al. constataram em seus estudos retrospectivos.

Nessa coorte transversal, Reiman et al. também analisaram o risco de maiores níveis de CT repercutirem em menores taxas do metabolismo cerebral de glicose em indivíduos portadores do alelo e4 da APOE. Foi observado que nos grupos de homozigotos quanto ao alelo e4, em pacientes com CT sérico alto, áreas parietotemporal foram bilateralmente afetadas na DA; já nos grupos heterozigotos apenas no hemisfério esquerdo. Correlações significantes também foram observadas nas áreas parietal para o grupo não portador do alelo. Esse resultado coloca os níveis elevados de CT sérico em forte associação com o alelo e4 para promoção das condições favoráveis ao desenvolvimento da DA.⁹

Essa informação contradiz o que foi constatado por Li et al. a respeito da hipercolesterolemia não afetar o risco de desenvolvimento da DA de forma significativa através do alelo e4, talvez porque os níveis de colesterol demandem um determinado tempo para conduzir a alguma alteração relevante no desenvolvimento da doença em questão, característica que pode não ter sido reproduzida fidedignamente no modelo de risco de Li et al.

VII. Conclusões

- A dislipidemia não está diretamente associada ao desenvolvimento da doença de Alzheimer, mas pode contribuir na fisiopatologia da doença por mecanismos ainda não esclarecidos.
- A presença do alelo e4 da APOE, em pacientes com níveis elevados de colesterol total sérico na faixa etária 40-60 anos, aumenta substancialmente o risco da DA.
- Não existem evidências de que as estatinas melhorem a sintomatologia dos pacientes portadores da DA.

VIII. SUMMARY

I. Abstract:

Aim: To investigate the association between dyslipidemia and the development of Alzheimer's disease (AD). **Theoretical basis:** Throughout the years, many researchers have worked, and tried, to analyze and understand the pathophysiology of AD. Among the numerous triggering factors already studied, it is speculated that dyslipidemia presents with many systemic consequences associated with the development of the disease. This is a worrying aspect when considering the prevalence of lipid imbalance in world population. In this context, it is essential to study the mechanisms that may connect an impairment to another. **Methods:** A systematic review of the literature was made with studies that investigated the relationship between dyslipidemia and Alzheimer's disease. **Results:** After searching at the PubMed, Lilacs and Scielo databases, 177 articles were found. By reading the title and summary, 25 articles were selected. With careful analysis of each article, six works were selected to this review: two prospective cohort studies, two retrospective cohort studies, 1 clinical trial and 1 cross-sectional study. **Discussion:** Many factors appear to be involved in a cascade of events culminating in the changes characteristic of the disease, and among these, there is evidence to show dyslipidemia as having ability to interact with these events. **Conclusion:** There is no evidence showing a direct association between Alzheimer's disease and dyslipidemia. Nonetheless, dyslipidemia may influence the mechanisms that make the pathophysiology of the disease still unclear.

XI. Referências:

1. OLIVEIRA, AntoniaRozeli Roberto de. O ENVELHECIMENTO, A DOENÇA DE ALZHEIMER E AS CONTRIBUIÇÕES DO PROGRAMA DE ENRIQUECIMENTO INSTRUMENTAL (PEI). **Cuad. Neuropsicol**, [s. L.], v. 4, n. 1, p.31-41, jun. 2010.
2. SEELEY, William W.; MILLER, Bruce L.. Demência. In: HAUSER, Stephen L.; JOSEPHSON, S. Andrew. **Neurologia Clínica de Harrison**. 3. ed. California: Hmgh, 2015. Cap. 29. p. 247-251.
3. VW, Henderson. Three midlife strategies to prevent cognitive impairment due to Alzheimer's disease. *Climacteric*. 2014 Dec;17Suppl 2:38-46. doi: 10.3109/13697137.2014.929650. Epub 2014 Aug 17.
4. D T, Steven. Statin therapy in the treatment of Alzheimer disease: what is the rationale? *The American Journal of Medicine* (2005) Vol 118 (12A), 48S–53S
5. Brookmeyer R, Gray S, Kawas C. Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *Am J Public Health*. 1998;88:1337–42.
6. C,Jin; X, Liu; F,Zhang; Y,Wu; J,Yuan; J, Zhu; G Wang ; Z, Cheng.An updated meta-analysis of the association between SORL1 variants and the risk for sporadic Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2013;37(2):429-37. doi: 10.3233/JAD-130533.
7. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. III Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). São Paulo, Arq. Brasil. Cardiol. , v.77, Suppl .III, 40p., 2001
8. MATSUDO, V.K.R.; MATSUDO, S.M.M.; ARAUJO, T.L.; RIBEIRO, M.A. Dislipidemias e a promoção da atividade física: uma revisão na perspectiva de mensagens de inclusão. *R. bras. Ci e Mov*.2005; 13(2): 161-170.
9. REIMAN, Eric M. et al. Higherserum total cholesterollevels in late middle age are associatedwith glucose hypometabolism in brainregionsaffectedbyAlzheimer'sdiseaseand normal aging. **Neuroimage**, [s.l.], v. 49, n. 1, p.169-176, jan. 2010. Elsevier BV.
10. Fassbender K, Simons M, Bergmann C, Stroick M, Lutjohann D, Keller P, et al. SimvastatinstronglyreduceslevelsofAlzheimer'sdisease beta-amyloidpeptides abeta 42 and abeta 40 in vitro and in vivo. *ProcNatlAcadSci USA*. 2001;98(10):5856-61.
11. G. Santos, Gisele; L. Proença, Vivian; A. Gonçalves, Arthur; F. Paula, Ana; G. Braga, Karina; S. Nicácio, Josianne; C. Graças, Maria das. Alelo ε 4 DA apolipoproteína E: fator de risco para o desenvolvimento da doença de Alzheimer. Pós em Revista do Centro Universitário Newton Paiva 2012/2 – Edição 6 – ISSN 2176 7785 1.
12. LI, G. et al. Serumcholesterolandriskof Alzheimer disease: A community-basedcohortstudy. **Neurology**, [s.l.], v. 65, n. 7, p.1045-1050, 10 out. 2005

13. Praticò D, Uryu K, Leight S, Trojanoswki JQ, Lee VM. Increased lipid peroxidation precedes amyloid plaque formation in an animal model of Alzheimer amyloidosis. *J Neurosci.* 2001;21:4183–4187.
14. Akhlaq A. Farooqui and Lloyd A. Horrocks. Phospholipase A₂-Generated Lipid Mediators in the Brain: The Good, the Bad, and the Ugly.
15. Refolo LM, et al. Hypercholesterolemia accelerates the Alzheimer's amyloid pathology in a transgenic mouse model. *Neurobiol Dis.* 2000;7:321–31.
16. S. Adriana; V. F. B. Aparecida Maria. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. *Rev Psiquiatr RS.* 2008;30(1 Supl).
17. Smith MAC. Doença de Alzheimer. *Rev Bras Psiquiatr.* 1999;21(Suppl 2):3-7.
18. Malamud N. Neuropathology of organic brain syndromes associated with aging. In: Gaitz CM, editor. *Aging and the brain.* New York: Plenum Press; 1972. p. 63-87.
19. Rebecca J. Melrose, Mark L. Ettenhofer, Dylan Harwood, Natalie Achamallah, Olivia Campa, Mark Mandelkern and David L. Sultzer. Cerebral Metabolism, Cognition, and Functional Abilities in Alzheimer Disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology.*
20. D. V Nora; W. Gene-Jack; T, Frank; F. S, Joanna; G. Z, Rita; A.-K Nelly; L, Jean; W, Christopher; T. K, Panayotis; M, Yemine; P, Kith. Inverse Association Between BMI and Prefrontal Metabolic Activity in Healthy Adults. *Obesity (Silver Spring)*. Author manuscript; available in PMC 2010 January 1.
21. Tan ZS, et al. Plasma total cholesterol level as a risk factor for Alzheimer disease: the Framingham Study. *Arch Intern Med.* 2003;163:1053–7.
22. RAMDANE, S.; DAOUDI-GUEDDAH, D. Mild Hypercholesterolemia, Normal Plasma Triglycerides, and Normal Glucose Levels Across Dementia Staging in Alzheimer's Disease: A Clinical Setting-Based Retrospective Study. **American Journal Of Alzheimer's Disease And Other Dementias**, [s.l.], v. 26, n. 5, p.399-405, 29 jun. 2011.
23. Pappolla M.A., Bryant-Thomas T., Herbert D., et al. (2003) Mild hypercholesterolemia is an early risk factor for the development of Alzheimer amyloid pathology. *Neurology* **61**, 199–205.
24. EVANS, R. M. et al. Cholesterol and APOE genotype interact to influence Alzheimer disease progression. **Neurology**, [s.l.], v. 62, n. 10, p.1869-1871, 24 maio 2004.

