

# Fatores de Risco

## Introdução

Um aspecto que exige atenção é o estabelecimento do limite entre população com dificuldade cognitiva e aquela com demência. Foram encontradas semelhanças ao se estudar a função cognitiva em pessoas com demência na doença de Alzheimer (DA) e em idosos com dificuldade cognitiva. Foram observados nos idosos prejuízos nas funções de atenção, visoespacial, nos componentes de localização da memória de curto prazo e na memória semântica. Do ponto de vista patológico, um dos aspectos que difere o portador de DA do idoso normal é a topografia cerebral do amadurecimento das placas senis. Nos idosos, as placas são vistas nas camadas mais superficiais do neocórtex e são imaturas enquanto na DA se situam nas camadas mais profundas do córtex cerebral e são maduras.

Alguns pesquisadores demonstraram diferentes formas de perda neuronal no hipocampo em portadores de DA e de idosos normais. Havia consistente e significativa perda das células piramidais que compõem a porção do Corno de Amonn - CA1 do hipocampo, a qual só foi encontrada em portadores de DA. Pelo exposto, a DA é uma doença complexa, causa provavelmente pela combinação de alguns fatores — infecção, diabetes melito, redução da circulação cerebral — associados à influência genética. Cresce a cada dia a quantidade de casos de DA, originados a partir de outros fatores de risco diferentes. Embora todos os fatores de risco possam nunca ser conhecidos, os cientistas já encontraram vários, como:

## Idade

O avanço da idade parece ser o fator de risco mais importante e seguro para iniciar a DA. A idade funciona como uma espécie de termômetro, que desperta os demais fatores de risco. A DA, geralmente afeta pessoas com 65 anos ou mais, porém, raramente pode afetar pessoas com menos de 40 anos, cujo risco é muito menor do que 0,5%. Nos últimos 5 anos, temos encontrado mais casos de DA iniciados antes dos 50 anos ou um pouco mais. Esse avanço no diagnóstico clínico precoce pode se justificar pelo esclarecimento da população e aprimoramento da avaliação neurológica dirigida. A cada 5 anos, as pessoas duplicam o risco de desenvolver DA. Cerca de 3 a 5% das pessoas entre 65 e 74 anos têm DA, enquanto pessoas com 85 anos têm cerca de 40% de chance para desenvolvê-la. Quando se leva em consideração somente o fator idade, em cada 6 pessoas com 85 anos, 1 tem DA.

Curiosamente, a taxa de prevalência de DA apresenta uma queda progressiva de 40% que vai da faixa etária de 85 para os 95 anos. Em decorrência do declínio da incidência dos portadores de DA entre os 85 aos 95 anos, a definição de DA como uma doença relacionada à idade foi aceita, ao contrário daquela de uma doença do envelhecimento. É importante salientar que o aumento da idade é fator determinante no aparecimento de DA até os 85 anos, mas não pelo fato de envelhecer.

## Hereditariedade

A literatura e a experiência médica mostram que outro fator de risco envolvido no aparecimento

de DA é a carga genética trazida pelos ascendentes. Parece ser discretamente mais alta quando existe um parente do primeiro grau — pais, irmãos, etc. — que tiveram um quadro clínico ou o diagnóstico de certeza de DA. Embora o mecanismo genético de DA entre famílias permaneça sem explicação, pesquisadores têm identificado umas poucas mutações genéticas que aumentam o risco em algumas famílias. Três mutações genéticas são conhecidas por causarem DA de início precoce. Essas mutações começam antes dos 65 anos e estão presentes nos cromossomos 21, 19, 14 e 1. Outros cromossomos também estão envolvidos na etiopatogenia de DA, mas ainda são necessários mais estudos para constatação.

Por outro lado, um gene específico situado no cromossomo-19, responsável pela síntese da apolipoproteína E (APOE), uma proteína carreadora de colesterol e mantenedora da membrana neuronal, é ativada a partir dos 60 anos, aumentando a chance de DA se expressar clinicamente. A APO-E contém três alelos representados pela letra épsilon:  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  e  $\epsilon 4$ . A presença de APO-E heterozigótica com os alelos  $\epsilon 3$ - $\epsilon 4$  ou alelos  $\epsilon 2$ - $\epsilon 4$  e homozigótica com alelos  $\epsilon 4$ : $\epsilon 4$  podem ser evidenciadas no sangue em pacientes com DA a partir dos 60 anos. Percebe-se em algumas famílias uma proporção direta entre o aumento do número de casos de DA na mesma família e a presença da proteína APO-E com alelo do tipo  $\epsilon 4$ , enquanto que o alelo  $\epsilon 2$  oferece fator de proteção à DA. O alelo do tipo  $\epsilon 3$  pode ser encontrado na maioria da população normal, embora com apresentação não significativa, mas pacientes com DA podem tê-los. O alelo  $\epsilon 3$ - $\epsilon 2$  equilibra o risco em desenvolver ou não a DA. O alelo  $\epsilon 4$  aumenta o risco de desenvolver DA e desenvolvendo-a em idade mais jovem. Aqueles que herdaram a cópia  $\epsilon 4$  homozigota tem um risco mais aumentado de desenvolver DA. As formas de alelos  $\epsilon 2$  e  $\epsilon 4$  são menos comuns. Estima-se que 20 a 30% das pessoas tem a cópia  $\epsilon 4$  na forma homozigota ou heterozigota, aproximadamente 2% da população tem a cópia  $\epsilon 4$  na forma homozigota, o restante dos 10 a 20% tem uma ou duas cópias de  $\epsilon 2$ . Pesquisadores estimam que entre 40 e 65% das pessoas diagnosticadas com DA tem uma ou duas cópias do  $\epsilon 4$ . Embora a presença do  $\epsilon 4$  no sangue não garante que o indivíduo desenvolverá a DA porque muitos outros fatores além dos genéticos contribuem para o desenvolvimento de DA.

Apesar da influência da predisposição genética ter sido concebida como o fator mais determinante de doenças, como no caso a DA, acreditamos que, à luz da neurociência, especialmente da epigenética, essa força determinante deixou de existir. Geralmente, o gene é o resultado da estimulação que ele recebe do ambiente e do meio interno. O afloramento desses genes após os 60 anos para expressar a DA é fornecido por uma variedade de atores de risco médicos, cognitivos e emocionais. A falta de equilíbrio do meio interno, homeostase, associada ao desequilíbrio emocional agravam os componentes cognitivos no decorrer do envelhecer, abrindo a cascata pela qual os genes respondem. A membrana celular será estimulada pelos seus receptores com estímulos internos e/ou externos, que irão mantê-la em equilíbrio ou não. A membrana celular funciona como uma barreira de proteção, deixando passar as informações, as quais garantem a homeostase, mas, quando pressionada, as informações agredirão os genes.

## Sexo

As mulheres desenvolvem mais DA do que os homens na proporção de 3:2. Não existe uma explicação científica que assegure a vantagem masculina. Os dados epidemiológicos são



consistentes quando afirmam que as mulheres vivem mais do que os homens. Pelo próprio gênero, a mulher cuida de sua saúde com mais frequência do que o homem, tendo mais chance de diagnóstico.

Essa observação está de acordo com o aumento da incidência e da prevalência de DA até os 85 anos, porque, entre 85 a 92 anos, a incidência de DA reduz e após os 90 anos os dados científicos são controversos.

### **Traumatismo craniano**

O traumatismo crânioencefálico (TCE) é a quebra da função cerebral normal causada por golpe ou sacudida na cabeça ou pela penetração de objeto contundente acompanhado de perda de consciência. O TCE é uma das causas de morte entre os acidentes, mas muitas pessoas sofrem TCE e, em seguida, continuam sua vida normal. O TCE pode ser dividido em leve, moderado e severo. O leve não necessariamente há perda de consciência; no TCE moderado a perda de consciência ou amnésia pós-traumática por mais do que 30 minutos; e TCE severo é quando a perda de consciência ocorre por mais do que 24 horas. O TCE de leve intensidade pode desenvolver DA; quando moderado, o TCE apresenta duas vezes mais risco de desenvolver DA e, se severo, quase cinco vezes este risco.

O surgimento dos sintomas de DA em pessoas que sofreram TCE aparecem entre alguns meses do traumatismo até um ano antes ao diagnóstico. Em idosos já são portadores de falhas de memória, o TCE ajuda a acelerar o processo do esquecimento. Os pacientes que sofreram TCE e desenvolveram DA podem possuir uma predisposição genética para a DA. Essa predisposição vem com a presença da apolipoproteína - E com o alelo do tipo  $\epsilon 3$ - $\epsilon 4$  ou  $\epsilon 2$ - $\epsilon 4$  ou  $\epsilon 4$ - $\epsilon 4$  no sangue – e o TCE funciona como fator desencadeante. Mesmo que o TCE não cause alteração anatômica nos exames de neuroimagens, a força física sofrida pelo cérebro diante do trauma é suficiente para alterar o nível de consciência. O trauma, que causou apenas a perda de consciência, sem lesão cerebral visível, pode ativar moléculas latentes dentro do hipocampo e desenvolver a DA nos pacientes predispostos. Entretanto, existem pessoas com mais de 60 anos que sofrem TCE, mas não desenvolvem DA.

### **Educação**

Estudos encontraram uma associação entre o baixo nível educacional e o risco de DA. Alguns pesquisadores teorizam que quanto mais se usa o cérebro, mais sinapses são criadas, as quais fornecem uma grande reserva cognitiva à medida que se envelhece. Essa teoria permanece incerta, se é a baixa educação e pouca atividade mental que facilita o risco de DA ou se é mais difícil se detectar DA em pessoas que exercitam sua mente com frequência ou que têm educação superior. Alguns cientistas acreditam que o risco aumentado de DA naqueles com baixo nível de escolaridade, ocorre devido à menor controle de doenças cardiovasculares. Mas uma coisa é certa, pessoas analfabetas chegam aos 60 anos com menor capacidade mental do que aquelas que tiveram a oportunidade de estudar e desenvolver-se intelectualmente. Algumas pessoas analfabetas com 60 anos apresentam um *background* intelectual que correspondem ao das pessoas de 70 anos com 8 anos ou mais de escolaridade; da mesma forma, as de 70 anos analfabetas têm um perfil das de 80 anos escolarizadas, etc.



O nível de escolaridade não significa nível de Educação, e este último não significa bons modos. A escolaridade é uma espécie de termômetro, que está inserida na chamada Educação. Pessoas com baixa escolaridade têm maior dificuldade de acompanhar a evolução das gerações que as precedem, comparadas àquelas que tiveram uma boa escolaridade. Essa diferença também inclui, além da escolaridade, as condições sociais e culturais, acesso à qualidade de ensino e ambiente vivido, quer seja familiar ou não. Deve-se levar em consideração a cultura literária, e isso não ocorreu em faixas etárias mais velhas, uma vez que fatos gritantes de semianalfabetismo são mostrados pela cartilha do Ensino Nacional do Ensino Médio (ENEM). Muitas vezes chego a pensar que o nosso povo não tem nenhum sentimento pelo nosso país, por isso não quer viver melhor porque não tem o que projetar; assim, vive de ilusão programada.

Outro fator de importância no contexto da Educação são as condições biológicas de gestação e parto, além da nutrição envolvida desde a gestação. É comum mães alimentarem seus filhos com riqueza de carboidratos para que eles fiquem *fortes*. Sabemos que o cérebro cresce 80% até o segundo ano de idade e é necessária alimentação rica em proteína para o amadurecimento cerebral. É um ciclo que vem ocorrendo há muitos anos, sem que haja interesse em quebrá-lo. Uma das provas disso é a cartilha do ENEM, outra é a procura de mão de obra especializada, a qual é importada. O atendimento em Serviço Público apresenta uma série de entraves gerados não pela atuação do funcionário e, sim, por incompetência cognitiva; etc. A isso é acrescida uma nova política de ensino, a de que aluno não pode ser reprovado no Serviço Público, mesmo nas faculdades, porque, para este país, o importante é a quantidade, e isso fica bem evidenciado, tomando-se como exemplo o fato de que, quando um repórter entrevista uma pessoa, tem-se como sua primeira pergunta: Qual quantidade de atendimento é realizada para a população? A qualidade fica implícita na pergunta e no atendimento; assim a imprensa também defende seus interesses com o Poder.

Estudos de biologia molecular trazem informações que ajudam a entender o grau de memória que um indivíduo normal possa ter. Acredita-se que o cuidado da mãe com o recém-nascido pode aproximar ou distanciar o afeto. O hipocampo (local da formação da memória) desenvolve-se de acordo com esse cuidado quanto ao grau de memória que o indivíduo desenvolverá: quanto mais cuidado, menor capacidade de memória e quanto mais distância, mais capacidade de memória.

## **Fatores de risco cardiovasculares**

Evidências sugerem que, por uma parte, a saúde cerebral está intimamente ligada ao sistema circulatório incluindo a saúde do coração e de seus vasos. O cérebro que pesa 1.300 Kg consome 2% de oxigênio e 20% de sangue por minuto do corpo. Muitos fatores que aumentam o risco de doenças cardiovasculares são também associados com risco aumentado de DA e outras demências. Estes fatores são tabagismo, obesidade na meia vida, hipertensão arterial sistêmica. Agrava-se o risco de demência quando fatores juntam-se formando a síndrome metabólica, uma condição constituída por hipertensão arterial, diabete melito, níveis aumentados de colesterol e obesidade central. Em minha opinião a síndrome metabólica está relacionada com demência secundária, mas não com demência primária como a DA. Demência mista, ocasionada por alterações vasculares e

marcadores histológicos de DA que ainda não amadureceram, pode existir como causa de demência secundária, especialmente após os 90 anos quando a incidência e a prevalência de DA são controversas.

### **Estilo de vida**

Os mesmos fatores de risco para doenças cardiovasculares, como hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e diabetes melito podem também aumentar a comorbidade com a DA. Portanto, caminhar 30 minutos todos os dias, de segunda a sexta, num ritmo aeróbico, melhora a memória recente em pessoas acima de 60 anos, além de manter o corpo em forma. O hipocampo é o local da formação de memória no cérebro e trabalha bastante sem parar dia e noite, e, para isso, precisa de muito oxigênio e, conseqüentemente, de sangue. Ele recebe irrigação sanguínea de três artérias cerebrais: cerebral média, coroídea anterior e cerebral posterior. Sem o esforço físico, o sangue não transforma capilares anatômicos em funcionais, e isso quer dizer que as células vão morrendo por desuso: não funciona, não precisa de sangue. Esse exemplo pode ser visualizado em estudos de hemodinâmica de coronárias quando o sangue perfunde todos os capilares ou não do coração. Portanto, a atividade aeróbica só faz bem ao hipocampo, aumentando a perfusão tissular na rede neuronal cortical, a qual é composta de três camadas, principalmente da porção anterior do hipocampo onde se inicia o processo de memorização: a formação do novo. Alguns estudos sugeriram que a atividade mental durante a vida, especialmente acima dos 60 anos, reduz o risco de DA. Mas, a atividade deve ser qualificada e não quantificada, e o aporte sanguíneo deve ser adequado. Essa qualidade precisa ser interpretada como fazer o que gosta e está satisfeito com o que faz.

### **Toxicidade**

O uso de panelas de alumínio causou preocupação às donas de casa com relação às informações disponibilizadas na mídia e à DA. A ênfase veio à tona pela descoberta de que havia alumínio depositado nas placas senis do cérebro de alguns pacientes que morreram com DA. Apesar de o fato ser verdadeiro, não caracteriza uma relação direta entre o depósito de alumínio e a DA.

### **Síndrome de Down**

É uma anormalidade cromossômica, que se caracteriza por uma translocação no cromossomo-21 em 95% dos casos. Os outros 5% estão envolvidos com a translocação robertsoniana e formas esporádicas. Um dos subtipos de demência encontrados na DA é similar à síndrome de Down (SD), e parentes de pessoas com SD apresentam maior risco de desenvolver DA. Espera-se que um aumento da população com SD acima de 40 anos seja de 75% entre os anos 1990 e 2010. Acredita-se que a taxa de pessoas com SD com idade de 50 anos aumentará em até 200%. Um dos aspectos que chama a atenção é que na SD existe uma trissomia no cromossomo-21, o mesmo que contém o gene que sofre 10 mutações na proteína precursora de amiloide (PPA) na DA.

Foi proposto que, com essa triplicação no Cromossomo-21, três genes estão presentes na SD. A triplicação leva a um aumento da atividade no gene da PPA, resultando no aumento da produção dessa proteína e no depósito de amiloide e, conseqüentemente, síndrome

demencial, como na DA causada pelo depósito da proteína  $\beta$ -amiloide sem a presença dos emaranhados neurofibrilares (ENF). A correlação clínicopatológica é mencionada para todos os adultos com SD com mais de 40 anos, apresentando alterações patológicas de DA. Essa afirmação está em contraste com a população adulta normal, em que tais alterações nessa idade são raras. As pesquisas sugerem que a prevalência clínica de DA em adultos com SD é 9% para a idade entre 40 e 49 anos; 36%, entre 50 a 59 anos, e 55%, entre 60 a 69 anos. A demência é inevitável em adultos com SD que exibem a neuropatologia de DA.

A demência foi diagnosticada em adultos com SD com 30 anos de idade, porém alguns têm sobrevivido aos 70 anos sem evidência de demência. O tratamento farmacológico é o mesmo daquele para a DA, os anticolinesterásicos e os inibidores do receptor de NMDA, os quais foram submetidos a estudos em adultos com SD e DA em países de primeiro Mundo, como a Austrália.

### Aspectos psicológicos

Transtornos emocionais não são fatores de risco para o diagnóstico de doença de Alzheimer (DA). Entretanto, foi publicado que pacientes que vivem em estresse crônico apresentam alterações estruturais em nível de hipocampo, principalmente o do lado direito do cérebro. Esses pacientes, por apresentarem dificuldade de memorização, podem receber diagnóstico errado, principalmente se *o médico for mais jovem e mais inteligente do que o paciente*, transformando-se num diagnóstico do tipo falso-positivo. Esses casos seriam um mostruário vivo de angústias indefiníveis, de perturbações psicossomáticas inexplicáveis, de desajustes mentais e talvez de sonhos e visões incompreensíveis? Diante desse perfil emocional escolha à sua vontade o diagnóstico: neurose de ansiedade, demência precoce, depressão ciclotímica, obsessão compulsiva, depressão bipolar, esquizofrenia, amnésia, dissociação de personalidade, alucinações visuais e auditivas, fantasias esquizoides, etc. A gênese e a matéria-prima das crises vivenciadas são as emoções desarmonizadas.

Distúrbios estritamente sexuais não passam de somatização neurótica. Na grande maioria, os conflitos emocionais têm suas raízes implantadas na realidade espiritual do indivíduo. Por outro lado, o neurologista deve estar atento para a possibilidade de pacientes com transtornos emocionais também desenvolverem síndromes demenciais, como a DA. Nesse caso, torna-se muito difícil o diagnóstico clínico diante de dois problemas complexos: a associação do transtorno emocional do paciente com sua possível DA e com a doença da família. O diagnóstico clínico diferencial pode ser ajudado pelo comportamento do paciente diante de um *presente* que ele gostaria de receber. Esse *presente* funciona como um objeto de desejo, quando a família será substituída por ele e, assim, a família ficará sentida e irá comentar ao neurologista sobre a situação, ao lembrar que na infância a rejeição já ocorria sem a necessidade do *presente*. Essa conclusão depende do nível de percepção da família e do neurologista.