

Paciente com Alzheimer convive com atrofia de áreas do cérebro

Estudo analisou exames de 45 pessoas com a doença atendidas no HC

ISABEL GARDENAL
bel@unicamp.br

Uma pesquisa de mesurado sobre a doença de Alzheimer (DA), desenvolvida na Faculdade de Ciências Médicas (FCM) pela biomédica Tatiane Pedro, investigou a relação entre cognição e áreas cerebrais precocemente acometidas pela doença – como os hipocampus e córtices entorrinais – assim como áreas menos estudadas – como o tálamo e o corpo caloso. Os resultados sinalizaram para uma significativa atrofia no córtex entorrinal, hipocampo e tálamo de pacientes com Alzheimer. O trabalho analisou os exames de 45 pacientes com a DA com idade acima de 50 anos, atendidos do Ambulatório de Neurologia do Hospital de Clínicas (HC) no período entre 2007 e 2009 com comprometimento cognitivo leve amnésico e idosos normais. O estudo permitiu um melhor entendimento sobre a patologia e sua relação com problemas cognitivos como dificuldade de memória, linguagem e orientação, entre outros.

Tatiane Pedro indagou se essas áreas cerebrais estariam menores e relacionadas com os problemas cognitivos nos pacientes comparativamente a idosos sem doença neurológica. E elas estavam. Foram avaliadas exames de ressonância magnética estrutural, o que permitiu um melhor entendimento sobre a patologia e sua relação com problemas cognitivos como dificuldade de memória, linguagem, orientação, por exemplo. A dissertação foi orientada pelo professor da FCM Fernando Cendes e coorientada pelo neurologista Márcio Luiz Figueredo Balthazar, dentro do Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Médica e Neurociências.

O córtex entorrinal e o hipocampo mostraram correlação com a memória. Isso representa que, quanto menor o volume do hipocampo e do córtex entorrinal, pior a memória. Quanto maiores são essas estruturas, melhor o desempenho de memória, e vice-versa. Trata-se de uma relação direta entre o volume, o tamanho de uma estrutura cerebral e o desempenho dessa faculdade psicológica – a memória episódica. O corpo caloso, no caso, relacionou-se com a extensão de dígitos (*digit span*), que é um teste de atenção. Ele indicou que, quanto maior a atrofia do corpo caloso, menor a atenção do paciente. Tatiane correlacionou o tálamo com a cognição global, linguagem e memória episódica.

Em geral, diz Balthazar, é clássico que algumas áreas do hipocampo e do

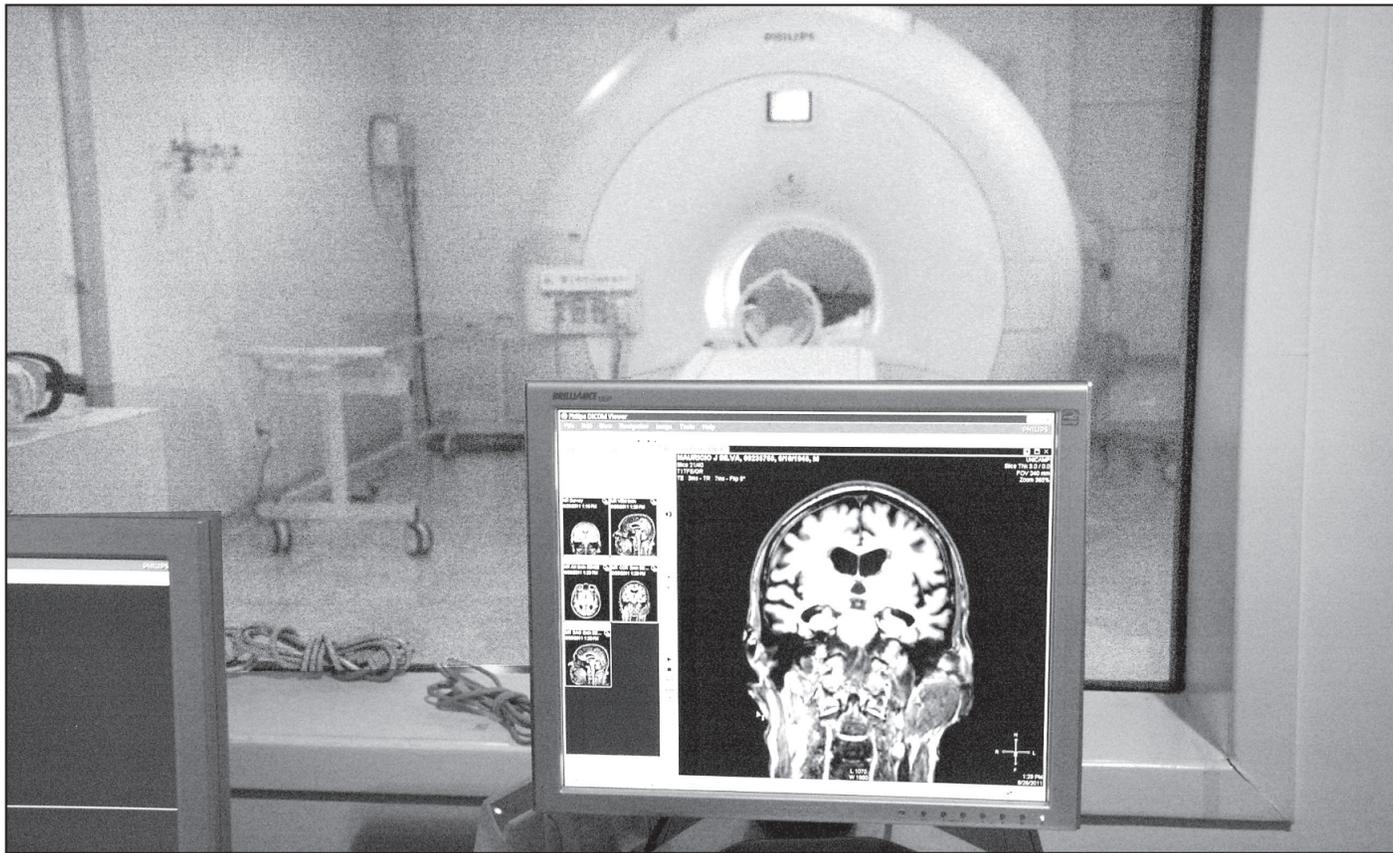
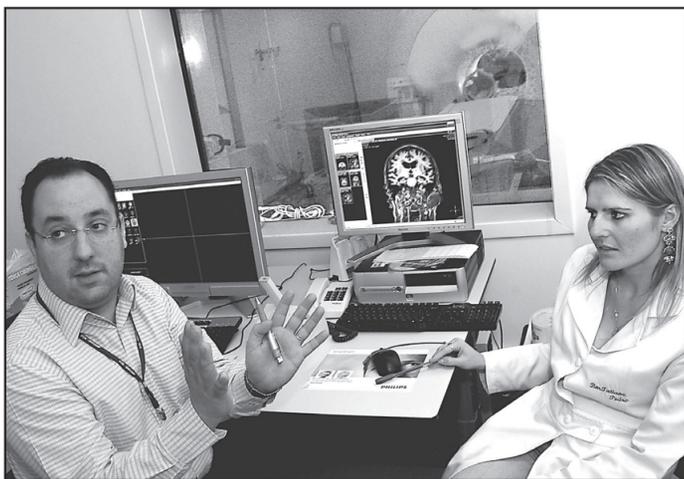


Imagem oriunda de exame de ressonância magnética: melhor entendimento sobre a relação entre a doença e problemas cognitivos



O neurologista Márcio Luiz Figueredo Balthazar, coorientador, e a biomédica Tatiane Pedro: atrofia perceptível

córtex entorrinal estejam ligadas a problemas de memória. Nesses pacientes, aliás, estas são as primeiras áreas cerebrais afetadas na DA e no comprometimento cognitivo leve. Porém, outras áreas cerebrais relevantes para a cognição, mas menos estudadas na DA, também poderiam estar relacionadas aos sintomas dos pacientes. São os casos do tálamo, que é um conjunto de neurônios subcorticais relacionado a diferentes funções psicológicas, e do corpo caloso, que é o maior feixe de substância branca do cérebro que tem como principal função interconectar os dois hemisférios cerebrais.

Os pacientes estudados vinham sendo acompanhados tanto pelo Ambulatório de Neurologia Geral como pelo Ambulatório de Neuropsicologia e Demência. Todos tinham diagnóstico de DA leve ou de comprometimento cognitivo leve, que seria uma fase intermediária entre o envelhecimento normal e a DA.

Conforme Tatiane Pedro, apesar da pesquisa indicar uma significativa

atrofia no córtex entorrinal, hipocampo e tálamo de pacientes com Alzheimer, o mesmo não foi observado no corpo caloso.

Todas as estruturas cerebrais foram segmentadas pelo software *Display*, que calcula o volume da estrutura anatômica para visualizar se o órgão possui atrofia. Em outros trabalhos do mesmo grupo, analisaram-se, além do aspecto anatômico de volume, a medida da densidade das substâncias cinzentas, textura, além de novos métodos de análise de neuroimagem como ressonância magnética funcional e tratografia.

A biomédica verificou a repercussão clínica da atrofia dessas áreas. Averiguou se estas estruturas estavam comprometidas (“diminuídas”) e relacionadas a problemas da memória e da linguagem. “Ela tentou estabelecer uma relação entre mente e anatomia cerebral”, afirma o neurologista.

Concluiu-se que o tálamo, hipocampus e córtices entorrinais estavam relacionados com a doença. A atrofia

foi perceptível e tinha relação com os testes neuropsicológicos. Na verdade, relata o neurologista, qualquer lesão cerebral – dependendo da área do córtex – tem condições de causar comprometimento da cognição (memória, orientação, linguagem, etc.). E como a DA não é uma patologia homogênea, esclarece, ela pode trazer vários tipos de disfunção cognitiva.

Neuroimagem

Um dos aliados no diagnóstico de Alzheimer é a neuroimagem, salienta o coorientador do trabalho, área que pode contribuir decisivamente para o diagnóstico precoce e, também, para que futuros tratamentos sejam mais eficazes. O trabalho de Tatiane avaliou a anatomia cerebral tanto de áreas mais conhecidas, que denotam problemas, como de áreas menos conhecidas, justamente para analisar se elas teriam relação com a doença na fase leve ou até mesmo numa fase anterior, quando ocorre um comprometimento cognitivo leve. Entre essas alterações, estão as anatômicas, típicas dessa doença ainda na fase pré-demência.

O benefício da neuroimagem no estudo, de acordo com Tatiane Pedro, foi ter ajudado a investigar padrões de atrofia que podem acometer muitos pacientes com DA, além de descartar outras patologias. Esse método tem por finalidade detectar áreas cerebrais que podem estar precocemente comprometidas – no caso deste estudo, por meio da anatomia. “É que o volume das estruturas nessa doença tende a ser menor. Mas isso não ocorre no cérebro todo. Há áreas, no início, que são menores que outras e que, no decorrer da doença, diminuem mais ainda. Seria, portanto, interessante encontrar um biomarcador de neuroimagem – exame que detectaria a doença da forma mais precoce possível – para ser utilizado na prática clínica”, assinala Balthazar.

Memória e cognição são afetadas

A DA é uma doença cerebral degenerativa caracterizada por um comprometimento cognitivo secundário à atrofia progressiva, com perda das habilidades de pensar, raciocinar, memorizar, da linguagem e causar alterações de comportamento. A falta de memória para guardar fatos novos é a principal característica da doença. A memória remota, enfatiza Balthazar, em geral é preservada no começo, embora tenda a se deteriorar com a progressão da doença. Para o diagnóstico de DA é necessário que haja comprometimento cognitivo ou psiquiátrico e que isso seja de monta suficiente para interferir na vida sócio-ocupacional do indivíduo.

Acima dos 65 anos, 1% da população mundial tem este diagnóstico. A cada cinco anos de envelhecimento, esse percentual dobra, chegando a cerca de 45% da população acima de 85 anos. “Quanto mais velha a população, mais gente é acometida”, situa o neurologista.

Atualmente, há disponíveis duas famílias de drogas mais indicadas para essa enfermidade: as primeiras, para a fase leve ou moderada, são os anticolíneros (rivastigmina, galantamina e donepezila); e, para a fase moderada a avançada, uma quarta droga é a memantina. A notícia ruim é que essas drogas não melhoram a doença. Tendem a estabilizar o quadro, tornando o processo mais lento do que quem não as usa.

‘Não existe ainda um exame definitivo’

A DA ocasiona disfunções em diferentes níveis de organização cerebral: desde moleculares, com disfunção das proteínas beta-amiloide e tau, em redes neurais, na anatomia e, por fim, afetando a mente, principalmente a memória dos pacientes. É possível investigar essas disfunções nesses diferentes níveis, buscando sempre um diagnóstico mais precoce e preciso. “Tudo em conjunto aumenta muito a sua sensibilidade e especificidade, porém não existe ainda um exame definitivo”, garante Balthazar.

Ele revela que as pesquisas sobre DA possuem duas vertentes: o tratamento, para compreender a fisiopatologia do problema e poder criar novos fármacos; e a realização do diagnóstico precoce com base em biomarcadores. “Isso implica encontrar um ou mais exames, quer por neuroimagem, sangue ou líquido, que aumentem a capacidade de detectar a doença antes que esteja disseminada”, dimensiona.

Biomarcadores já têm sido estudados por outros países. No Brasil, o grupo

da Unicamp está inserido, por exemplo, no Programa Jovem Pesquisador em Centros Emergentes da Fapesp, que deve ter início no ano que vem. O projeto será desenvolvido por Balthazar, avaliando-se algumas alterações patológicas da DA no líquido cefalorraquidiano, no sangue e em novos métodos de análise de ressonância magnética. O trabalho será desenvolvido pelo grupo de Neuropsicologia e o Laboratório de Neuroimagem, coordenados, respectivamente, pelos professores Benito

Damasceno e Fernando Cendes.

O estudo será efetuado em parceria com o Instituto de Biologia (IB). No Laboratório de Neuroimunologia, coordenado pela professora Leonilda Santos, serão estudados marcadores inflamatórios e características das proteínas beta-amiloide e tau, entre outros. Caberá ao Laboratório do professor Alexandre Oliveira, também do IB, pesquisar se uma das proteínas do líquido dos pacientes inibe as sinapses, que faz a ligação entre os neurônios.

Publicação

Tese: “Atrofia de corpo caloso, tálamo, hipocampo e córtex entorrinal em pacientes avaliados por doença de Alzheimer e comprometimento cognitivo leve amnésico”

Autora: Tatiane Pedro
Orientadores: Fernando Cendes e Márcio Luiz Figueredo Balthazar

Unidade: Faculdade de Ciências Médicas