

RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência no mundo e sua prevalência parece maior em países de baixa e média renda. No Brasil, estima-se que 75% dos casos de demência não tenham sido corretamente diagnosticados. Avanços em tecnologias diagnósticas permitem a identificação da patologia da DA no cérebro antes do sintomas. Entretanto, essas tecnologias diagnósticas são invasivas e de alto custo. Essa proposta visa identificar indivíduos cognitivamente saudáveis em risco de desenvolver a DA, com o uso de exames de sangue de menor custo se comparados com a tecnologia de imagem atualmente disponível no Brasil. Para isso, desenvolveremos um estudo observacional transversal com abrangência estadual no Rio Grande do Sul, para determinar a positividade de biomarcadores da DA no sangue de 3000 indivíduos cognitivamente saudáveis. Uma validação com exames de neuroimagem será conduzida em 300 desses indivíduos. Com a validação desse exame de sangue esperamos conseguir prevenir a progressão da doença para a fase clínica sintomatológica em até 40% nos indivíduos com exame de sangue positivo para a fase assintomática da DA. Assim, poderão ser empregadas estratégias disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS), como terapias não-farmacológicas (estímulo à alimentação saudável, exercício físico, etc.), e terapias farmacológicas visando combater fatores de risco (diabetes, hipertensão, obesidade, etc.).

Esse diagnóstico pode ser o alicerce para o desenvolvimento de um plano nacional para o enfrentamento da DA no SUS, com grande potencial econômico e desenvolvimento científico/tecnológico.

INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A medicina preventiva tem evoluído muito. Estratégias para prevenir doenças têm se mostrado essenciais para melhorar a qualidade da saúde pública.¹ Assim, a existência de fases pré-sintomáticas tem sido proposta para várias doenças, como pré-diabetes e pré-hipertensão^{2,3}, onde os indivíduos já apresentam características biológicas das doenças, mas são assintomáticos. A identificação destas características permite intervenções farmacológicas e não-farmacológicas, visando evitar ou atenuar a fase sintomática dessas doenças. Essas estratégias têm um grande potencial para redução de custos e melhora da qualidade de vida de indivíduos e da saúde pública.

Em relação às doenças do cérebro, as fases pré-sintomáticas estão apenas começando a serem entendidas.⁴ Essas doenças têm sido diagnosticadas, na maioria dos casos, quando os pacientes já estão com sintomas clínicos iniciais. Assim, avanços recentes no desenvolvimento de

marcadores biológicos (biomarcadores) são promissores para consolidar uma era de medicina preventiva das doenças cerebrais, como a Doença de Alzheimer (DA).⁵

A DA é a principal causa de demência e sua fase sintomática afeta 1 em cada 9 indivíduos com mais de 65 anos. Entretanto, estima-se que 75% dos casos não são corretamente diagnosticados no mundo, incluindo o Brasil.^{6,7} Nos últimos anos, avanços no desenvolvimento de biomarcadores de neuroimagem e de líquido cefalorraquidiano (LCR) – o fluido biológico que envolve o cérebro – permitiram a identificação da DA antes dos sintomas.⁸ Um estudo recente utilizando esses biomarcadores de imagem indica que 25% dos indivíduos com mais de 65 anos são portadores da DA na fase pré-sintomática.⁹ Entretanto essas tecnologias são inviáveis para uso em larga escala no o Sistema Único de Saúde (SUS), pois os exames de neuroimagem tem custo impeditivo e os exames de LCR requerem uma punção lombar, procedimento invasivo que necessita de estrutura especializada.

Essa realidade mudou em 2020, com os exames ultrassensíveis para avaliação de biomarcadores da DA utilizando o sangue como fluido biológico.¹⁰⁻¹⁶ Estudos sugerem que a identificação da fase pré-sintomática da DA pode ser determinada por exames de sangue 15-20 anos antes da manifestação dos sintomas.¹⁷⁻¹⁹ Esses exames de sangue mudam completamente o panorama da investigação da DA, pois permitem estudos populacionais.

A detecção dos marcadores sanguíneos, antes dos sintomas da DA, identifica pessoas que se beneficiariam com estratégias não farmacológicas para postergar o início da fase sintomática da doença – como estimulação cognitiva, interação social e exercício físico.²⁰ Além disso, o tratamento farmacológico de comorbidades – obesidade, diabetes, hipertensão, entre outros – que aceleram a progressão da DA, pode postergar a conversão para a fase sintomática. A combinação de estratégias não farmacológicas e farmacológicas tem diminuído a incidência, ou a gravidade, dos sintomas clínicos da DA em até 40% dos doentes.²¹ Considerando que o Brasil tem 37,7 milhões de indivíduos com mais de 60 anos²², essas estratégias poderiam prevenir a médio e longo prazo a fase clínica da DA em cerca de 4-5 milhões de pessoas.

O conhecimento nesse tema tem um importante potencial de melhorar a saúde das pessoas, beneficiando enormemente o SUS. Entretanto, a prevalência de marcadores sanguíneos da DA ainda não foi investigada no Brasil. Estimar o número de pessoas que são positivas, antes dos sintomas, para marcadores da DA, é essencial para planejar políticas de saúde pública no país. Assim, esse estudo visa mapear a prevalência de positividade para marcadores da DA no sangue,

em indivíduos cognitivamente saudáveis, em 10 municípios do Rio Grande do Sul. Após a realização desse estudo, esperamos ter resultados suficientes para conduzir um estudo nacional e implementar um diagnóstico precoce da DA, de menor custo se comparado com as tecnologias de imagem atuais que possibilitam esse diagnóstico diferencial, para amplo rastreamento e prevenção da doença.

OBJETIVOS GERAL E ESPECÍFICOS

Geral

Desenvolver um estudo, com abrangência estadual no Rio Grande do Sul, para determinar a positividade de biomarcadores da Doença de Alzheimer (DA) no sangue de indivíduos cognitivamente saudáveis, com perspectiva futura de implementação de um plano nacional de diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer no SUS.

Específicos

1. Avaliar biomarcadores sanguíneos da DA em uma amostra de indivíduos cognitivamente saudáveis, representativa do estado do Rio Grande do Sul;
2. Validar o uso desses marcadores sanguíneos da DA em uma sub amostra de indivíduos cognitivamente saudáveis por exame de imagem com PET/CT – o padrão ouro de diagnóstico no Brasil e no mundo;
3. Coletar dados clínicos e de biomarcadores para planejar um estudo com abrangência nacional e propor um diagnóstico precoce da DA via exame de sangue;
4. Investigar a influência de fatores de risco genéticos, de fatores demográficos (sexo, idade, escolaridade, raça) e fatores de risco ambientais (obesidade, sedentarismo, diabetes e hipertensão) na positividade de biomarcadores sanguíneos da DA na amostra;