

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
**Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica**

**A RELAÇÃO ENTRE O CONSUMO DE ÁLCOOL E O DESENVOLVIMENTO OU  
PROGRESSÃO DA DOENÇA DE ALZHEIMER.**

**Gustavo Ramirez Arruda**

Trabalho de Conclusão do Curso de  
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de  
Ciências Farmacêuticas da  
Universidade de São Paulo.

Orientador(a):

Dr(a). Tania Marcourakis

**São Paulo**

**2020**

## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	3
LISTA DE FIGURAS.....	4
RESUMO.....	5
1. INTRODUÇÃO.....	6
2. OBJETIVOS.....	12
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	12
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	13
5. CONCLUSÃO.....	19
6. REFERÊNCIAS.....	20

#### **LISTA DE ABREVIATURAS:**

DA = Doença de Alzheimer

OMS = Organização Mundial de Saúde

TLR = *toll like receptor*

EROS = espécies reativas de oxigênio

PPAR = Receptores proliferadores ativados por peroxissomos

SODD = Proteína silenciadora do *Death Domain*

DD = *Death Domain*

TRADD = Proteína do *Death Domain* associada ao receptor de necrose tumoral do tipo 1

TRAF-2 = Fator 2 associado ao receptor de TNF- $\alpha$

IAP = Proteína inibidora de apoptose

## LISTA DE FIGURAS:

**Figura 1:** Imagens de encéfalos de pacientes com DA obtidas através de exames, como a Ressonância Magnética. (CUMMINGS, 2004).

**Figura 2:** Imagem de um modelo 3D que demonstra a presença de placas senis em neurônios de pacientes com DA. Retirado de CSIRO(*Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation*)scope, 2015.

**Figura 3:** Formação de NFT através da propagação da proteína Tau (Takeda, 2019).

**Figura 4:** Ativação da microglia através de receptores do tipo *TLR*. (Braga, et al. Centro de Matemática, Computação de Cognição da Universidade Federal do ABC - Edição Vol.6 N.7, 12 de julho de 2019).

**Figura 5:** Vias de ativação do NF- $\kappa$ B. (Trask et al., 2004).

## RESUMO

ARRUDA, G. R. **A relação entre o consumo de álcool e o Desenvolvimento ou Progressão da Doença de Alzheimer.** 2020. 22 páginas. Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-Bioquímica - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.

**Palavras chave:** Alzheimer, álcool, demência, consumo de álcool

**INTRODUÇÃO:** A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa e progressiva. Suas manifestações clínicas consistem na deterioração cognitiva e na perda de memória, causando sintomas neuropsiquiátricos e também prejuízos na capacidade do paciente de executar as tarefas básicas do dia a dia. Trata-se da causa mais comum de demência e estima-se que 30% das pessoas com 85 anos de idade apresentam esta enfermidade. Estima-se que atualmente 2,3 bilhões de pessoas consumam álcool. Além disso, as tendências e projeções atuais apontam para um aumento no consumo de álcool per capita nos próximos 10 anos, agravando ainda mais uma situação que já é problemática. O consumo médio diário atualmente é de 33 gramas de álcool puro por dia. Existem evidências de que pacientes que são consumidores pesados de álcool (mais que 8 doses por semana) estão associados com um declínio cognitivo mais acentuado quando comparado com pacientes que não consomem álcool ou que se declaram consumidores moderados. Sendo assim, mecanismos foram propostos para verificar qual seria a relação entre o consumo de álcool e o quadro de neuroinflamação provocado pelo consumo excessivo do mesmo.

**OBJETIVO:** O objetivo desse trabalho é verificar a existência de uma relação entre o consumo de álcool e o desenvolvimento ou progressão da Doença de Alzheimer, visando identificar os mecanismos envolvidos que relacionam o consumo com o agravo da doença ou apresentação de um maior risco para desenvolvê-la.

**MATERIAL E MÉTODOS:** Busca ativa de artigos científicos em bases de dados internacionais, como por exemplo PubMed, Sci-Finder e Web of Science. As seguintes palavras chaves foram utilizadas: “Alzheimer”, “Alzheimer’s Disease”, “Dementia”, “Alcohol”, “Alcohol consumption”, “Alcohol and Alzheimer” and “Alcohol abuse”.

**RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Após a revisão realizada, foi observada a relação entre o consumo de álcool e a progressão e o desenvolvimento da Doença de Alzheimer. Os dados apontam que o consumo exagerado de álcool é um fator de risco para o desenvolvimento da DA e também um potencializador da declínio cognitivo nos pacientes que já possuem a doença, visto que o álcool potencializa a neuroinflamação causada pela DA, intensificando a produção de citocinas pela microglia e causando um aumento na expressão do fator NF-kB. Entretanto, quando consumido em quantidades moderadas, o álcool mostrou um efeito neuroprotetor, diminuindo o risco do desenvolvimento da DA e retardando o declínio cognitivo em pacientes já diagnosticados. **CONCLUSÃO:** Esse estudo mostra a relação entre o consumo de álcool e o desenvolvimento ou progressão da DA e provou-se a necessidade de uma maior conscientização da população a respeito do assunto, visto que um consumo moderado pode promover efeitos benéficos. Entretanto, mais estudos são necessários para averiguar melhor uma dose segura e recomendada,

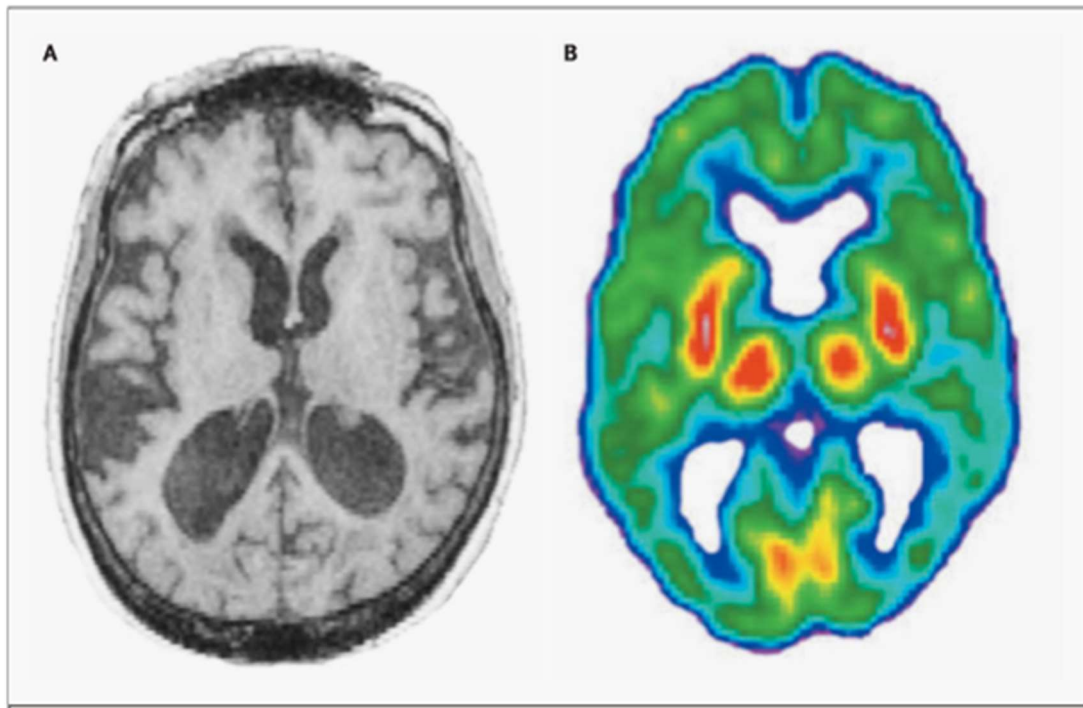
devido à diferença grande entre as quantidades benéficas e maléficas do álcool frente a DA e também para entender o papel de cada tipo de bebida frente a doença.

## **1. INTRODUÇÃO**

A Doença de Alzheimer (DA) é atualmente a causa mais comum de demência e estima-se que 30% da população com mais de 85 anos de idade seja portador dessa doença. Além disso, estudos mostram que o número de pacientes com DA é multiplicado a cada quinze anos. Trata-se de uma doença neurodegenerativa progressiva e atualmente incurável. As manifestações clínicas consistem em deterioração cognitiva e perda de memória, causando prejuízos na execução das atividades diárias e também gerando sintomas neuropsiquiátricos (CUMMINGS, 2004). Tendo em vista a mudança no perfil demográfico mundial e o aumento da expectativa de vida, a DA irá acometer cada vez um número maior de pessoas, elevando as taxas de morbidade e mortalidade. (SKOVRONSKY et al. ,2006).

Os sintomas clássicos da DA são uma perda de memória, deterioração da capacidade de linguagem, déficits visuais e espaciais, anormalidades sensoriais e motoras. Dificuldade de locomoção e convulsões são incomuns até os estágios mais avançados da doença. Com o desenvolvimento da DA, os pacientes perdem a capacidade de executar atividades da vida diária, como escrever, comer, usar o banheiro e também ocorre um impacto no comportamento do paciente, que muitas vezes apresenta mudanças de humor, psicoses e agitação com o passar do tempo (CUMMINGS, 2004).

O diagnóstico da DA consiste em grande parte na utilização de imagens neurais, visto que as mesmas são de grande ajuda na exclusão de causas alternativas de demência. Pacientes são geralmente submetidos a tomografia do encéfalo, ressonância magnética, exame de imagem funcional com emissão de prótons, dentre outros. Ao observarmos imagens de um paciente com DA oriundas de um exame de ressonância magnética, como a imagem a seguir, é possível observar atrofia cortical e aumento dos ventrículos, características observadas em pacientes com a doença e que podem ser usadas para confirmar um possível diagnóstico (CUMMINGS, 2004).



**Figura1.** Imagens de encéfalos de pacientes com DA obtidos através de exames como a Ressonância Magnética, que demonstram atrofia cortical e aumento dos ventrículos. Retirado de CUMMINGS (2004)

A fisiopatologia da DA consiste na presença de placas amiloides extracelulares e emaranhados neurofibrilares intraneuronais. Pacientes que apresentam DA esporádica ou familiar podem apresentar corpos de Lewy corticais em 50% dos casos. A doença afeta inicialmente funções de memória e o circuito do lobo medial temporal (GOLD, 2015). O acúmulo de placas amiloides no encéfalo colabora para um quadro de neuroinflamação e insuficiência vascular, causando a morte de células neurais (VENKATARAMAN et al, 2017).

As características histopatológicas presentes no parênquima cerebral de pacientes portadores da DA incluem depósitos fibrilares amiloidais localizados nas paredes dos vasos sanguíneos, associados à formação de placas senis, como mostra a figura a seguir, além do acúmulo de filamentos anormais da proteína tau e consequente formação de emaranhados neurofibrilares (NFT), perda neuronal e sináptica, ativação da glia e inflamação (SERENIKI et al, 2008).



**Figura2.** Imagem de um modelo 3D que mostra a presença de placas senis (em vermelho) em neurônios de pacientes com DA. Retirado de CSIROscope, 2015.

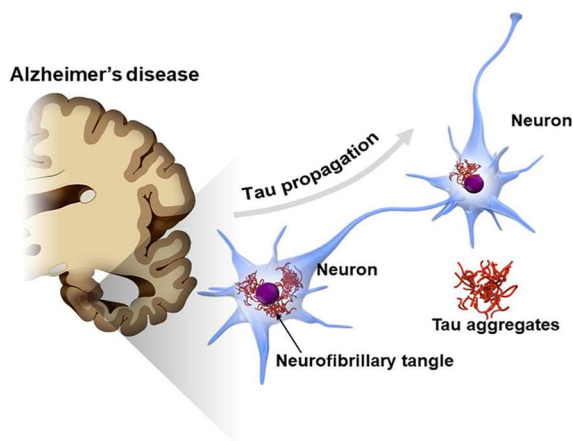
Baseadas nesses marcadores neuropatológicos, algumas hipóteses foram propostas, a fim de explicar a etiologia da doença. De acordo com a hipótese da cascata amiloide, a neurodegeneração na doença de Alzheimer inicia-se com a clivagem proteolítica da proteína precursora amiloide (APP) e resulta na produção, agregação e depósito da substância  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ), formando as placas senis. De acordo com a hipótese colinérgica, a disfunção do sistema colinérgico é suficiente para produzir uma deficiência de memória em modelos animais, a qual é semelhante à DA. Encéfalos de pacientes portadores da DA mostraram degeneração dos neurônios colinérgicos, ocorrendo também uma redução dos marcadores colinérgicos, sendo que a colina acetiltransferase e a acetilcolinesterase tiveram sua atividade reduzida no córtex cerebral de pacientes portadores da DA (SERENIKI et al, 2008 and FORLENZA et al, 2004).

Existem evidências de que encéfalo de pacientes com DA apresentam uma menor atividade da enzima fosfolipase A2, o que tem um impacto direto no sistema colinérgico dos pacientes, visto que na maioria das células, a fosfolipase A2 (PLA2)



contribui para a liberação do ácido araquidônico das membranas de fosfolipídeos, o qual é passo fundamental na síntese dos principais mediadores da resposta inflamatória e também para a síntese da acetilcolina. Como a fosfatidilcolina é um dos substratos da PLA2, a redução da atividade dessa enzima poderia produzir um declínio no catabolismo da fosfatidilcolina, reduzindo a colina para a síntese de acetilcolina, contribuindo ainda mais para a deficiência colinérgica na DA. Em encéfalos de pacientes portadores da DA, a redução da atividade da acetilcolinesterase no córtex frontal e parietal foi relacionada ao início da demência, à quantidade de placas senis e NFT e à morte precoce desses pacientes. Assim, a redução da atividade da PLA2 em pacientes portadores da DA está diretamente relacionada à gravidade da demência e ao grau do prejuízo cognitivo (SERENIKI et al, 2008).

A outra característica neuropatológica da DA, os NFT, consistem em filamentos helicoidais procedentes da hiperfosforilação do citoesqueleto da proteína tau. A hipótese da tau e dos NFT sugeriu que, na doença de Alzheimer, a função normal da proteína tau de estabilizar os microtúbulos neuronais foi prejudicada, e, mais ainda, esses microtúbulos de neurônios doentes foram gradualmente substituídos por NFT (SERENIKI et al, 2008).



**Figura3.** Formação dos emaranhados neurofibrilares dentro dos neurônios por meio da proliferação da proteína tau. Retirado de Takeda, 2019.

Globalmente estima-se que 2,3 bilhões de pessoas consumam álcool atualmente e este é consumido por mais da metade da população em pelo menos três regiões (América, Europa e Pacífico Ocidental). O consumo médio diário das

peessoas que bebem álcool é de 33 gramas de álcool puro por dia. Essa quantidade é equivalente a dois copos de 150 mL de vinho, uma garrafa de 750 mL de cerveja ou duas doses de 40 mL de uma bebida destilada (OMS, 2018).

Existem evidências de que pacientes com DA e que são considerados consumidores pesados de álcool (8 ou mais doses por semana) estão associados com um declínio cognitivo mais rápido quando comparados aos outros pacientes que não consomem álcool ou com os que se declararam consumidores moderados (1 - 7 doses por semana). Sendo assim, os resultados sugerem que o álcool pode alterar e acelerar o curso fisiopatológico da DA (HEYMANN et al, 2017). Além disso, estudos foram realizados para verificar como o consumo de álcool poderia interferir na fisiopatologia da DA. Dessa forma, foram propostos mecanismos para que o álcool colabore com o quadro de neuroinflamação, como por exemplo, a ativação da microglia e o envolvimento de receptores do tipo *toll like* (TLR). Assim, o consumo excessivo de álcool induziria uma resposta inflamatória no cérebro, pelas vias de sinalização de TNF-  $\alpha$ , TLR-4 e NF- $\kappa$ B (BASTÍAS et al, 2018).

Uma hipótese que pode explicar o papel da neuroinflamação na patologia da DA é a que diz respeito à quantidade de citocinas, dentre elas o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleucinas (ILs), que foram encontradas em grande quantidade no líquido cerebrospinal e no sangue periférico de pacientes diagnosticados com DA (Di Rosa et al, 2006; Bossu et al, 2008; Rubio-Perez e Morillas-Ruiz, 2012). A presença dessas citocinas pode ativar a microglia, que será a principal responsável pelos sinais da neuroinflamação, promovendo distúrbios metabólicos e excitotoxicidade. Além disso, os distúrbios metabólicos e a própria excitotoxicidade contribuem para uma disfunção neuronal e para uma deterioração cognitiva (DeLeo e Yezierski, 2001; Gemma and Bickford, 2007), que são sintomas dos pacientes portadores da DA.

Uma outra hipótese que pode explicar o papel da neuroinflamação na fisiologia e desenvolvimento da DA é a que envolve as placas neuríticas, também chamadas de placas senis, que são placas extracelulares com acúmulo da proteína beta-amiloide e a presença dessas placas é uma das características da DA. A hipótese é de que as placas senis atuam como agente pró-inflamatórios, estimulando a ativação

e proliferação da microglia. A estimulação da microglia pela presença das placas senis foi relacionada com o aumento da atividade fagocítica da microglia e também com um aumento na secreção de citocinas pró e antiinflamatórias, tudo com o objetivo de diminuir a quantidade de placas senis (Bhamra and Ashton, 2012). A ativação da microglia com consequente liberação de citocinas promove um aumento no estresse oxidativo, gerando disfunção e morte neuronal, que são características presentes e documentadas em pacientes com DA (HOLMES et al, 2009).

Existe também a hipótese de que a neuroinflamação pode ser induzida por fatores que estão presentes fora do sistema nervoso central, como a própria inflamação periférica. Um exemplo é o dano causado na barreira hematoencefálica pelo acúmulo da proteína beta-amiloide entre os vasos sanguíneos, gerando uma inflamação vascular e impactando na comunicação entre o encéfalo e o sistema imune periférico (TAKEDA et al, 2014).

Em 2010, o custo anual e global de pacientes com demência foi estimado em 604 bilhões de dólares (PRICE et al, 2014) e o mesmo só vem aumentando com o passar dos anos. Levando em consideração que em 2016 existiam 44 milhões de pacientes portadores de demências e que esse número deve dobrar até 2030 e até mesmo triplicar até 2050 (VENKATARAMAN et al, 2016), uma conscientização sobre os riscos do consumo de álcool e o desenvolvimento ou progressão de DA é necessária.

Atualmente a DA não possui cura, mas alguns tratamentos são empregados para diminuir o avanço da doença ou então para tratar os sintomas apresentados pelos pacientes. A memantina, um fármaco aprovado para o tratamento da DA de grau moderado a grave, atua como um antagonista não competitivo dos receptores glutamatérgicos NMDA, modulando as concentrações altas de glutamato que podem levar a uma disfunção neuronal. Além da memantina, uma alternativa disponível atualmente são os quatro inibidores de colinesterases, a tacrina, donepezila, rivastigmina e a galantamina, que devem ser consideradas o tratamento padrão para DA (CUMMINGS, 2004). Dentre os inibidores disponíveis, a tacrina não é mais amplamente utilizada, devido a sua hepatotoxicidade acentuada. Os estudos realizados com esses medicamentos demonstraram que os pacientes que receberam inibidores de colinesterases apresentaram uma diminuição no declínio cognitivo e

puderam manter por maior tempo a capacidade de exercer atividades diárias e também apresentaram um número menor de mudanças de humor. Além disso, quando os inibidores de colinesterases foram utilizados em fases avançadas da DA, ocorreram melhoras nas funções cognitivas (CUMMINGS, 2004.)

## **2. OBJETIVO**

O objetivo desse trabalho é verificar a existência de uma relação entre o consumo de álcool e o desenvolvimento ou progressão da Doença de Alzheimer, visando identificar os mecanismos envolvidos que relacionam o consumo com o agravamento da doença ou apresentação de um maior risco para desenvolvê-la.

## **3. MATERIAL E MÉTODOS**

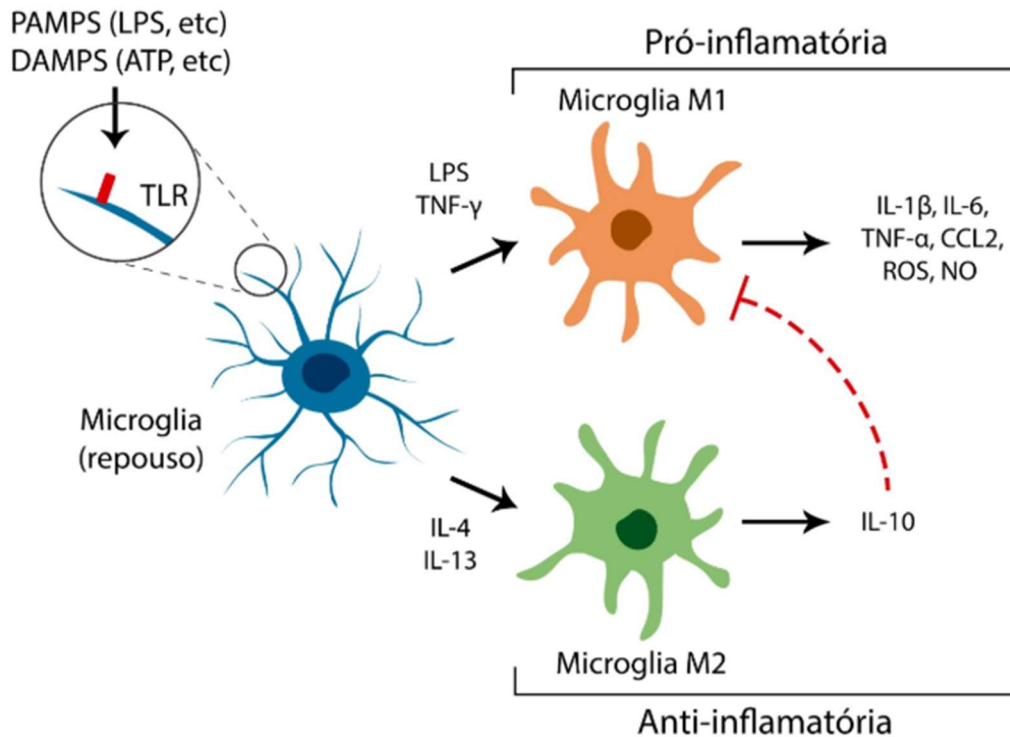
A revisão bibliográfica do tipo narrativa foi realizada com base em artigos publicados nos últimos 15 anos acerca do tema proposto. A busca foi realizada por meio de bases de dados científicos como *US National Library of Medicine - National Institutes of Health (PubMed)*, *Web of Science and Scientific Electronic Library OnLine (SciELO)*. As bases de dados escolhidas estão disponíveis para uso da comunidade da Universidade de São Paulo (USP) no formato de texto completo. Foram utilizados artigos pertinentes ao objetivo e ao tema do projeto, publicados nas línguas inglesa e portuguesa. Também foram utilizados, além dos artigos científicos, documentos disponibilizados em *sites* institucionais nacionais e internacionais que iam de encontro ao tema, como o site da Organização Mundial da Saúde (OMS).

A busca inicial nas bases de dados foi realizada utilizando os termos: “alcohol”, “Alzheimer’s disease”, “dementia”, “alcohol and alzheimer”, “alcohol abuse” “alcohol consumption”. Em ambas as buscas, inicialmente foram lidos os títulos, realizando-se uma primeira triagem e, em seguida, os resumos correspondentes para a seleção final dos artigos na íntegra que interessassem ao tema de estudo. Ainda, posteriormente, um estudo realizado pela OMS foi encontrado pela ferramenta *Google Scholar* por meio de uma pesquisa utilizando os termos “*alcohol*” e “*alcohol consumption*”.

#### 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Atualmente existem evidências que ligam o estado de neuroinflamação com um aumento na progressão da DA e também colocam esse quadro como um gatilho ou acelerador na formação de placas amiloides (VENKATARAMAN et al, 2016). É sabido que as ações mediadas pelo sistema imune contribuem diretamente com a patogênese da DA (HEPPNER et al, 2015). Pacientes diagnosticados com DA apresentam um quadro neuroinflamatório acentuado, causado pela própria doença via a ativação dos receptores TLR-4 e TLR-2 (VENKATARAMAN et al, 2016).

A ativação da microglia foi descrita como essencial para o processo de neuroinflamação causada tanto pela DA quanto pelo consumo excessivo de álcool. As células da microglia podem ser ativadas pela presença da proteína beta-amiloide, secretando uma grande quantidade de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6 e o TNF- $\alpha$ , além de aumentar também a produção de EROS, causando danos nas células neuronais mais próximas (CHERRY et al, 2014). Uma outra via de ativação das células da microglia é pelo *TLR-4*, como demonstrado na imagem a seguir, receptor que está expresso em abundância nestas células e que após ser ativado, também promove uma liberação de grandes quantidades de citocinas pró-inflamatória (HENEKA et al, 2005 AND SONG et al, 2011). A liberação de grandes quantidades de citocinas pró-inflamatórias induz o processo de apoptose das células neuronais, causando sua morte, intensificando os sintomas da DA e acelerando o curso da doença em si (VENKATARIMAN et al, 2016).

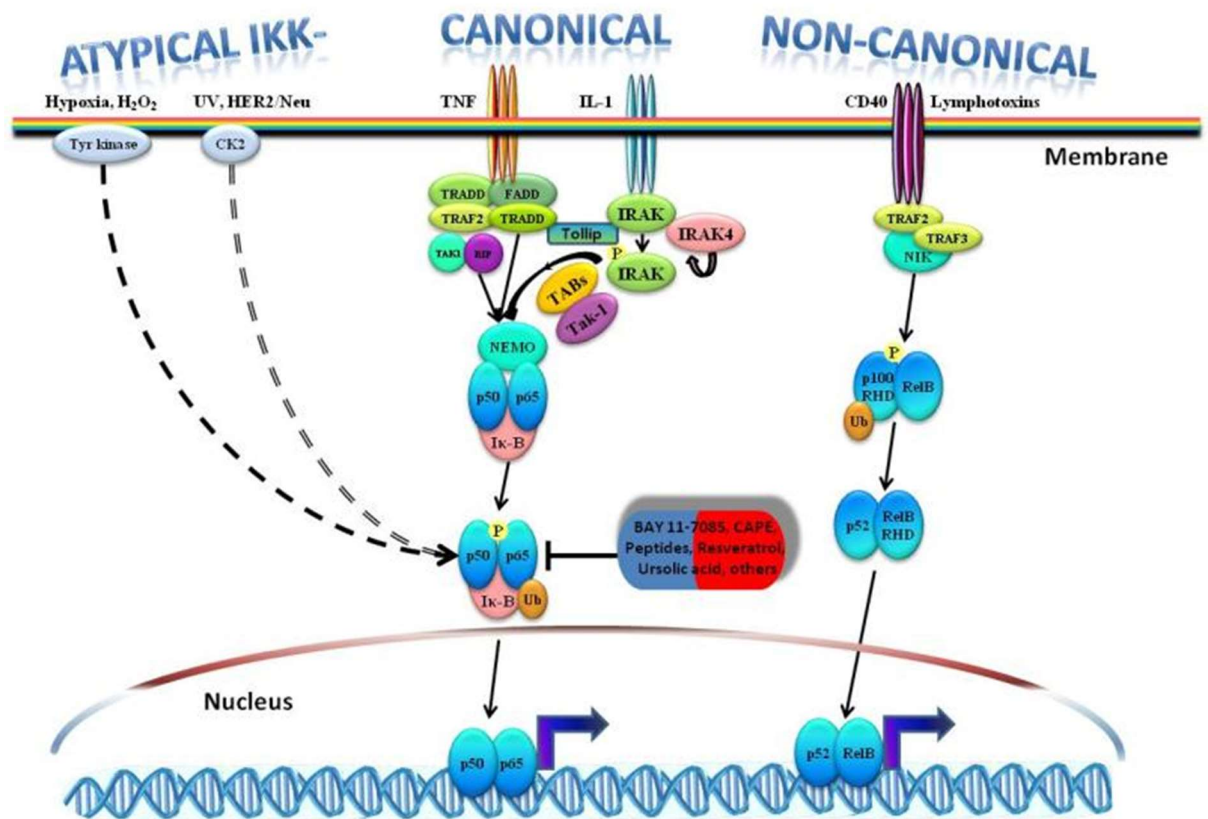


**Figura 4.** Ativação da microglia pelos receptores *TLR*. Retirado de Braga et al, 2019.

A cascata de inflamação intermediada pelo fator NF-κB é fundamental para entender o processo de neuroinflamação presente no encéfalo de pacientes portadores da DA. A ativação da via ocorre pela ligação do TNF-α, que como vimos anteriormente é liberado por meio da ativação da microglia, ao seu receptor presente na membrana celular de diversas células do corpo humano, inclusive no encéfalo. O receptor é dividido numa porção extracelular, que se liga ao TNF-α e uma porção intracelular, conhecida como *Death Domain* (DD) que está ligado a uma proteína chamada de SODD (Proteína Silenciadora do *Death Domain*).

Quando ocorre a ligação do TNF-α na porção extracelular do receptor, a SODD se desliga do DD, possibilitando a ligação de TRADD (proteína do *Death Domain* associada ao receptor de necrose tumoral do tipo 1) e a associação com outra proteína, TRAF-2 (Fator 2 associado ao receptor de TNF-α) que promove uma inibição da apoptose celular pela ligação da proteína inibidora da apoptose (IAP). Além de inibir a apoptose celular, TRAF-2 também recruta a proteína RIP (*Receptor-interacting protein*). A presença da proteína RIP promove a inativação do inibidor do NF-κB, pela fosforilação de seu inibidor pela proteína IKK.

Após a sua ativação, o NF- $\kappa$ B é levado até o núcleo celular e o mesmo desencadeia uma série de mudanças, dentre elas a produção em grandes quantidades de citocinas pró-inflamatórias. Vários estímulos podem ativar a via do NF- $\kappa$ B, dentre eles a proteína beta-amiloide, citocinas e glicocorticóides (Glezer et al., 2000).



**Figura 5.** Vias de ativação do NF- $\kappa$ B. Retirado de Trask et al., 2004.

É comprovado que o consumo de etanol produz um quadro neuroinflamatório por meio da ativação do fator de transcrição NF- $\kappa$ B, amplamente presente nas células da glia, que pode ser ativado pela presença das espécies reativas de oxigênio (EROS). O etanol aumenta a atividade do citocromo P4502E1 e sua metabolização provoca um aumento na concentração de EROS, ativando a cascata de inflamação do NF- $\kappa$ B (BASTÍAS et al, 2017). Somando-se a isso, a ativação da via do NF- $\kappa$ B provoca uma superexpressão da enzima NADPH oxidase, gerando uma concentração ainda maior de EROS dentro do encéfalo e provocando uma ativação

maior ainda da via inflamatória NF-kB, gerando uma inflamação via *loop* (BASTÍAS et al, 2017).

Além de proporcionar um quadro inflamatório, após ativada, a via do NF-kB bloqueia a ação dos receptores PPAR $\alpha$  (Receptores proliferadores ativados por peroxissomos) e PPAR $\gamma$ , inibindo as suas atividades anti-inflamatórias e causando ainda mais um aumento no quadro inflamatório causado pelo álcool no encéfalo (BASTÍAS et al, 2017). Foi comprovado também que o consumo de álcool causa um aumento na quantidade de citocinas inflamatórias no encéfalo, como a interleucina 1 (IL-1) e o fator tumoral de necrose alfa (TNF- $\alpha$ ) (VENKATARAMAN et al, 2016).

Tendo em vista que tanto o consumo de álcool quanto a DA causam um quadro de neuroinflamação, estudos foram realizados para verificar se o consumo de álcool, seja ele moderado ou intenso, pode provocar uma deterioração mais rápida dos pacientes diagnosticados com DA ou até se o consumo de álcool pode ser um fator de risco para o desenvolvimento da DA no futuro.

Em um estudo realizado com 38 pacientes diagnosticados com DA, os pacientes que pararam de beber após o diagnóstico tiveram uma progressão menos intensa quando comparados com aqueles que optaram por continuar ingerindo álcool após receber o diagnóstico (TODA et al, 2013). Com o objetivo de investigar melhor a relação entre o consumo de álcool e a DA, um estudo foi realizado com um total de 557 pacientes que foram diagnosticados com DA e estavam presentes nos seguintes lugares: Harvard University (Boston), John Hopkins University (Baltimore), Columbia University (Nova Iorque) e Hôpital de la Salpêtrière (Paris). Após a visita inicial, os pacientes recebiam um acompanhamento a cada seis meses (HEYMANN et al, 2017).

Uma *coorte* de participantes foi dividida em dois grupos, o primeiro foi denominado *Predictors 1* e possuía 252 pacientes, enquanto o outro grupo, denominado *Predictors 2* possuía 305 pacientes. Dentro de seus grupos, os pacientes foram classificados levando em conta a quantidade auto-declarada de álcool que era ingerida. A auto-declaração ocorreu pelos próprios pacientes ou por cuidadores responsáveis. Levando em conta a quantidade de álcool consumida, os pacientes foram divididos em três grupos distintos, aqueles que não consumiam álcool, aqueles que foram considerados consumidores moderados (de um a sete bebidas alcoólicas



por semana) e os considerados consumidores pesados de álcool, consumindo mais de oito bebidas alcoólicas por semana. Além da quantidade de álcool consumida pelos pacientes, o estudo também procurou avaliar o efeito de cada tipo de bebida, como cerveja, vinho e destilados na diminuição da cognição dos pacientes diagnosticados com DA (HEYMANN et al, 2017).

Ao final da análise dos critérios de inclusão, que levou em conta a quantidade de álcool ingerida e o estado atual da DA que o paciente se encontrava, de todos os pacientes avaliados, apenas 360 pacientes foram estudados durante um período de quatro anos e meio. Um total de 94 pacientes foram removidos do estudo devido às faltas nos acompanhamentos ou falta de dados referentes a quantidade de álcool consumida (HEYMANN et al, 2017).

A comparação entre os pacientes que se auto-declararam não consumidores de álcool com os que foram considerados consumidores pesados de álcool, mostrou um declínio muito mais acentuado naqueles que consomem mais de oito bebidas alcoólicas por semana. A comparação entre os consumidores moderados e os consumidores pesados de álcool, também indicou um declínio cognitivo muito mais acentuado naqueles que consomem uma maior quantidade de álcool por semana (HEYMANN et al, 2017).

Entretanto, quando os consumidores moderados foram comparados com os não consumidores de álcool, o declínio cognitivo foi menor, levantando uma possibilidade protetora de um consumo moderado de álcool frente à DA (HEYMANN et al, 2017). O consumo moderado de álcool foi descrito como um fator protetor e provocando uma diminuição nas chances do desenvolvimento da DA (NEAFSEY et al, 2011; ANSTEY et al, 2009; PETERS et al, 2008 e SOLFRIZZI et al, 2007).

Os resultados do estudo realizado demonstram que existe uma relação entre o consumo pesado de álcool e um declínio cognitivo mais acentuado nos pacientes portadores de DA. Já a observação de que os pacientes que possuem um consumo moderado de álcool por semana (de uma a sete bebidas) apresentaram um declínio menos acentuado quando comparados com os pacientes que não consomem álcool, levanta a necessidade de um estudo adicional para verificar se o álcool em

quantidades específicas pode levar a uma proteção no avanço do declínio cognitivo dos pacientes diagnosticados com DA (HEYMANN et al, 2017).

Vale a pena ressaltar que o declínio cognitivo mais acentuado dos pacientes que consomem grandes quantidades de álcool por semana também pode estar relacionado com uma forma mais agressiva da DA, provocando uma falta de controle na quantidade de álcool consumida e fazendo com que o grande consumo de álcool seja uma consequência do declínio acentuado e não a sua causa (HEYMANN et al, 2017).

Um estudo de *coorte* prospectivo com 321 pacientes diagnosticados com DA moderada foi realizado na Dinamarca em 2015 com o objetivo de verificar se o consumo de álcool tem alguma relação com a mortalidade dos pacientes recém diagnosticados. Do total de pacientes participantes do estudo, 8% não eram consumidores de álcool, 71% consumiam ocasionalmente (1 dose ou menos de uma dose por dia), 17% consumiam de duas a três doses por dia e 4% consumiam mais que três doses por dia (BERTSEN et al, 2015).

Após o término do estudo, foi possível concluir que ocorreu uma diminuição na mortalidade nos pacientes que consumiam de duas a três doses de álcool por dia (consumidores moderados) quando os mesmos foram comparados com os pacientes que não consumiam álcool. O consumo moderado de álcool mostrou-se benéfico para esses pacientes e foi capaz de diminuir significativamente a mortalidade num período de 36 meses. (BERTSEN et al, 2015).

Um estudo realizado em 2017 avaliou a dose-resposta do álcool frente ao risco de desenvolver DA. O estudo foi feito por uma meta-análise de estudos de *coorte* prospectivos, juntando e analisando resultados de mais de 31 estudos. Os estudos selecionados ocorreram na Europa, Estados Unidos e China e contavam em média com dezenas de milhares de pacientes (XU et al, 2017).

Após a análise de todos os estudos, uma dose-reposta foi avaliada e verificou-se que um consumo igual ou maior do que 23 doses por semana (equivalente a 38 gramas de álcool por dia) aumenta significativamente o risco de desenvolvimento de DA. Para pacientes com menos de 60 anos, a quantidade segura para o consumo de

álcool seria de menos que seis doses por semana e para os pacientes com mais de 60 anos o indicado seria de menos de duas doses por semana (XU et al, 2017).

O estudo também concluiu que o consumo de álcool pode ser tanto neurotóxico quanto neuroprotetor, dependendo da quantidade consumida pelo paciente. Os consumidores leve-moderados de álcool apresentaram uma quantidade menor de lesões graves na massa cinzenta do encéfalo e também uma diminuição nos marcadores neuronais inflamatórios, reduzindo a inflamação que está ligada a progressão e patologia da DA. Um consumo de álcool menor ou igual a 12,5 gramas por dia é associado com um risco reduzido no desenvolvimento da DA, sendo a quantidade de seis gramas por dia a que apresentou melhores resultados em relação a uma diminuição no risco do desenvolvimento da DA (XU et al, 2017).

Além da quantidade de álcool ingerida, outro fator que pode contribuir para uma neuroproteção ou neurotoxicidade é o tipo de bebida consumida pelos pacientes. Uma das bebidas que apresentou efeitos protetores é o vinho, e o efeito pode ser justificado pela presença de grandes quantidades de substâncias polifenólicas, como o resveratrol que atua na manutenção da função endotelial e possui também efeitos antioxidantes. Além do vinho, um consumo moderado de cerveja apresentou uma menor taxa de de agregação beta-amiloide no encéfalo. Entretanto, um consumo exagerado de ambos está possivelmente relacionado com um aumento no risco de desenvolvimento de DA (XU et al, 2017).

## **5. CONCLUSÃO**

Com esse estudo, demonstrou-se a relação entre o consumo de álcool e o desenvolvimento ou progressão da DA. Quando consumido em grandes quantidades, consideradas aquelas maiores que 38 gramas por dia ou mais que oito doses por semana, o álcool é um fator de risco para o desenvolvimento de DA em pacientes idosos e um fator agravante para os pacientes já diagnosticados, visto que é um potencializador da neuroinflamação e promove um declínio cognitivo mais acentuado e mais rápido. Entretanto, quando consumido em quantidades controladas e moderadas, o álcool demonstrou efeitos benéficos e neuroprotetores, adiando o aparecimento da DA em pacientes idosos e desacelerando o declínio cognitivo

naqueles que já a possuem quando comparados com pacientes que não realizam o consumo de álcool.

Levando em consideração o envelhecimento cada vez maior da população mundial e a prevalência da DA nos pacientes idosos, uma maior conscientização sobre o consumo de álcool e os seus riscos em idosos e portadores de DA é necessária, visto que o custo dessa doença para a economia global aumenta com o passar do tempo.

Entretanto, a realização de mais estudos sobre o assunto é necessária, visto que as quantidades que se enquadram como nocivas ou benéficas estão muito distantes, deixando um grande limiar entre elas que necessita de estudos futuros. Além disso, mais estudos devem ser realizados para verificar o impacto do consumo de cada tipo de bebida na progressão e desenvolvimento da DA, visto que algumas foram descritas como benéficas, mas não se sabe ao certo os motivos e mecanismos desse benefício.

## 6. REFERÊNCIAS

Cummings JL. Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2004;351(1):56-67.  
doi:10.1056/NEJMra040223

Skovronsky DM. et al. Neurodegenerative diseases: new concepts of pathogenesis and their therapeutic implications. *Annu Rev Pathol*. 2006;1:151-170.  
doi:10.1146/annurev.pathol.1.110304.100113

Gold BT. Lifelong bilingualism and neural reserve against Alzheimer's disease: a review of findings and potential mechanisms. *Behav Brain Res*. 2015;281:9-15.  
doi:10.1016/j.bbr.2014.12.006

Venkataraman A. et al. Alcohol and Alzheimer's Disease-Does Alcohol Dependence Contribute to Beta-Amyloid Deposition, Neuroinflammation and Neurodegeneration in Alzheimer's Disease?. *Alcohol Alcohol*. 2017;52(2):158.  
doi:10.1093/alcalc/agw101

SERENIKI, Adriana. et al. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. *Rev. psiquiatr. Rio Gd. Sul, Porto Alegre*, v. 30, n. 1, supl. 2008 .

FORLENZA, Orestes V. et al. Reduced phospholipid breakdown in Alzheimers brains: a 31P spectroscopy study. *Psychopharmacology*, Berlin, v. 180, n. 2, p. 359-365, 2005

Heymann D, et al. The Association Between Alcohol Use and the Progression of Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res*. 2016;13(12):1356-1362. doi:10.2174/1567205013666160603005035

Flores-Bastías O, et al. Neuroinflammation produced by heavy alcohol intake is due to loops of interactions between Toll-like 4 and TNF receptors, peroxisome proliferator-activated receptors and the central melanocortin system: A novel hypothesis and new therapeutic avenues. *Neuropharmacology*. 2018;128:401-407. doi:10.1016/j.neuropharm.2017.11.003

Di Rosa M, et al. Chitotriosidase and inflammatory mediator levels in Alzheimer's disease and cerebrovascular dementia. *Eur J Neurosci* 2006; 23(10): 2648-56.

Bossu P, et al. Interleukin-18 produced by peripheral blood cells is increased in Alzheimer's disease and correlates with cognitive impairment. *Brain Behav Immun* 2008; 22(4): 487-92.

Rubio-Perez JM, Morillas-Ruiz JM. A review: inflammatory process in Alzheimer's disease, role of cytokines. *ScientificWorldJournal* 2012; 2012: 756357.

DeLeo JA, Yezierski RP. The role of neuroinflammation and neuroimmune activation in persistent pain. *Pain* 2001; 90(1-2): 1-6.

Gemma C, Bickford PC. Interleukin-1beta and caspase-1: players in the regulation of age-related cognitive dysfunction. *Rev Neurosci* 2007; 18(2): 137-48.

Bhamra MS, Ashton NJ. Finding a pathological diagnosis for Alzheimer's disease: are inflammatory molecules the answer? *Electrophoresis* 2012; 33(24): 3598-607.

Holmes C, et al. Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease. *Neurology* 2009; 73(10): 768-74.

Takeda S, et al. Systemic inflammation, blood-brain barrier vulnerability and cognitive/non-cognitive symptoms in Alzheimer disease: relevance to pathogenesis and therapy. *Front Aging Neurosci* 2014; 6.

Price, M. et al. World Alzheimer Report 2014 - Dementia and Risk Reduction an analysis of protective and modifiable factors.

OMS. Global status report on alcohol and health 2018. Disponível em: [https://www.who.int/substance\\_abuse/publications/global\\_alcohol\\_report/en/](https://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/)

Heppner FL, et al. Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci*. 2015;16(6):358-372. doi:10.1038/nrn3880

Cherry JD, et al. Neuroinflammation and M2 microglia: the good, the bad, and the inflamed. *J Neuroinflammation*. 2014;11:98. Published 2014 Jun 3. doi:10.1186/1742-2094-11-98

Heneka MT, et al. Focal glial activation coincides with increased BACE1 activation and precedes amyloid plaque deposition in APP[V717I] transgenic mice. *J Neuroinflammation*. 2005;2:22. Published 2005 Oct 7. doi:10.1186/1742-2094-2-22

Song, M., et al. TLR4 mutation reduces microglial activation, increases A $\beta$  deposits and exacerbates cognitive deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation* 8, 92 (2011).

Braga, et al. Centro de Matemática, Computação de Cognição da Universidade Federal do ABC - Edição Vol.6 N.7, 12 de julho de 2019.

Glezer, I. et al. O fator de transcrição NF-kB nos mecanismos moleculares da ação de psicofármacos. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 22(1):26-30 (2000)

Toda A, et al. Changes in Mini-Mental State Examination score in Alzheimer's disease patients after stopping habitual drinking. *Psychogeriatrics*. 2013;13(2):94-98. doi:10.1111/psyg.12008

Neafsey EJ, et al. Moderate alcohol consumption and cognitive risk. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2011; 7:465–484.

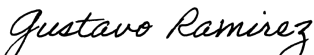
Anstey KJ, et al. Alcohol consumption as a risk factor for dementia and cognitive decline: meta-analysis of prospective studies. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009; 17:542–555.

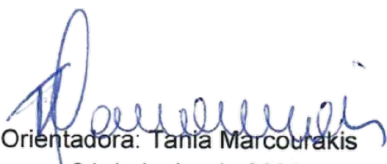
Peters R, et al. Alcohol, dementia and cognitive decline in the elderly: a systematic review. *Age Ageing*. 2008; 37:505–512.

Solfrizzi V, et al. Alcohol consumption, mild cognitive impairment, and progression to dementia. *Neurology*. 2007; 68:1790–1799.

Berntsen S, et al. Alcohol consumption and mortality in patients with mild Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *BMJ Open*. 2015;5(12):e007851. Published 2015 Dec 11. doi:10.1136/bmjopen-2015-007851

Xu, W. et al. Alcohol consumption and dementia risk: a dose–response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol* 32, 31–42 (2017).

  
Aluno: Gustavo Ramirez Arruda  
24 de junho de 2020

  
Orientadora: Tania Marcourakis  
24 de junho de 2020