

## **ARTIGOS COMENTADOS SETEMBRO 2018**

### ***Descoberta pode explicar por que ensaios clínicos na doença de Alzheimer falharam nos últimos anos***

***Pesquisadores do King's College, em Londres, descobriram um ciclo vicioso de feedback subjacente à degeneração cerebral na doença de Alzheimer, que pode explicar por que tantas tentativas de drogas falharam. O estudo também identifica uma droga clinicamente aprovada que quebra o ciclo vicioso e protege contra a perda de memória em modelos animais da doença de Alzheimer.***

A superprodução da proteína beta-amilóide está fortemente ligada ao desenvolvimento da doença de Alzheimer, mas muitos fármacos dirigidos ao beta-amilóide falharam nos ensaios clínicos. O beta-amilóide ataca e destrói as sinapses - as conexões entre as células nervosas do cérebro - resultando em problemas de memória, demência e, finalmente, morte.

No novo estudo, publicado na revista *Translational Psychiatry*, os pesquisadores descobriram que quando a beta-amilóide destrói uma sinapse as células nervosas produzem mais beta-amilóide, provocando ainda mais sinapses a serem destruídas.

"Nós mostramos que existe um ciclo vicioso de feedback positivo no qual o beta-amilóide impulsiona sua própria produção", diz o autor sênior Dr. Richard Killick, do Instituto de Psiquiatria, Psicologia e Neurociência (IoPPN). "Acreditamos que, uma vez que esse ciclo de feedback fique fora de controle, é tarde demais para que as drogas direcionadas à beta-amilóide sejam efetivas, e isso poderia explicar por que tantos testes de drogas de Alzheimer falharam".

"Nosso trabalho revela a ligação íntima entre a perda de sinapses e a beta-amilóide nos primeiros estágios da doença de Alzheimer", diz a principal autora, Christina Elliott, da IoPPN. "Este é um grande passo em frente na nossa compreensão da doença e destaca a importância da intervenção terapêutica precoce". Os pesquisadores também descobriram que uma proteína chamada Dkk1, que estimula potencialmente a produção de beta-amilóide, é fundamental para o feedback positivo. Pesquisas anteriores feitas pelo Dr. Killick e seus colegas identificaram o Dkk1 como um ator central na doença de Alzheimer, e embora o Dkk1 seja pouco detectável no cérebro de adultos jovens, sua produção aumenta à medida que envelhecemos.

Christina Elliott et al, A role for APP in Wnt signalling links synapse loss with  $\beta$ -amyloid production, *Translational Psychiatry* (2018). DOI: 10.1038/s41398-018-0231-6

## ***Novo método permite o diagnóstico preciso da doença de Alzheimer***

***Diagnosticar a doença de Alzheimer pode ser difícil, pois várias outras condições podem causar sintomas semelhantes. Agora, um novo método de imagem cerebral pode mostrar a disseminação de depósitos específicos de proteína tau, que são exclusivos dos casos com Alzheimer.***

"O método funciona muito bem. Acredito que será aplicado clinicamente em todo o mundo em apenas alguns anos", diz Oskar Hansson. O professor de pesquisa na Universidade de Lund, na Suécia, liderou um grande estudo internacional sobre o novo método. Existem duas proteínas que são conhecidas por estarem ligadas à doença de Alzheimer - a beta-amilóide, que forma o que é conhecido como placa no cérebro, e a tau, que forma emaranhados nas células do cérebro. A beta-amilóide se espalha por todo o cérebro em um

estágio inicial, décadas antes de o paciente perceber sinais da doença. Tau, por outro lado, começa a se espalhar em um estágio posterior, dos lobos temporais para outras partes do cérebro. "É quando a tau começa a se espalhar que os neurônios começam a morrer e o paciente experimenta os primeiros problemas com a doença. Se escaneamos um paciente com dificuldades de memória e ele demonstra ter muito tau no cérebro, sabemos com um alto grau de certeza de que é um caso de Alzheimer", diz o pesquisador Rik Ossenkoppele, da Universidade de Lund e do Centro Médico da Universidade de Amsterdã.

O artigo foi publicado recentemente na conceituada revista médica JAMA (Revista da Associação Médica Americana) e apresenta um estudo de mais de 700 pacientes. Além de Lund-Malmö no sul da Suécia, pesquisadores de São Francisco e Seul participaram do estudo, e os pacientes foram diagnosticados em clínicas geriátricas dessas regiões.

A presença de tau no cérebro foi revelada por um PET Scan, uma tecnologia de imagens médicas que usa marcadores radioativos que chegam a diferentes áreas do corpo.

"Nós administramos o marcador de tau especial por via intravenosa ao paciente. Se o paciente tem tau em certas partes do cérebro, o marcador irá detectá-lo. O resultado é um exame que diz se o Alzheimer está presente ou não", diz Oskar Hansson. O estudo internacional mostrou que o novo método tau-PET tinha grande sensibilidade e especificidade: detectou 90-95% de todos os casos de Alzheimer e deu poucos resultados falso-positivos em pacientes com outras doenças. O método tau-PET teve acurácia diagnóstica claramente superior em relação à ressonância magnética, e menos resultados falso-positivos que o beta-amilóide PET. A Tau-PET deve, portanto, ser de grande utilidade na investigação de pacientes com problemas de memória, assim que o método for aprovado para uso clínico.

Discriminative Accuracy of [<sup>18</sup>F]flortaucipir Positron Emission Tomography for Alzheimer Disease vs Other Neurodegenerative Disorders. *JAMA*. 2018;320(11):1151-1162. DOI: 10.1001/jama.2018.12917

# ***Pensar além de si mesmo pode torná-lo mais aberto a escolhas saudáveis de estilo de vida***

***As mensagens na saúde pública costumam dizer às pessoas coisas que não querem ouvir: os fumantes devem parar de fumar. Pessoas sedentárias precisam se mexer. Troque sua pizza e cachorro-quente por uma salada com proteína magra. Para muitas pessoas, essas mensagens acionam nossas defesas naturais. Elas nos fazem sentir mal sobre nós mesmos e nossas escolhas, levando nosso subconsciente a rejeitar um aconselhamento saudável.***

No entanto, um novo estudo publicado na PNAS descobriu que um simples exercício de preparação em que as pessoas sedentárias pensam além de si mesmas antes de ver as mensagens de saúde podem tornar essas mensagens mais eficazes. Não apenas a atividade cerebral dos participantes mostrou que eles estavam mais receptivos às mensagens, mas eles realmente se tornaram mais ativos fisicamente nas semanas seguintes.

O estudo envolveu 220 adultos sedentários que estavam acima do peso ou obesos - pessoas cuja falta de atividade física as coloca em risco aumentado para uma variedade de desfechos negativos na saúde.

"Uma das coisas que ficam no caminho das pessoas mudando seu comportamento é a defensividade", explica a autora sênior Emily Falk, professora associada de Comunicação, Psicologia e Marketing da Annenberg School of Communication da Universidade da Pensilvânia.

"Quando as pessoas são lembradas de que é melhor estacionar o carro mais longe e andar mais alguns passos, ou se levantar e se movimentar no trabalho para diminuir o risco de doenças cardíacas, elas frequentemente apresentam razões pelas quais essas sugestões podem ser relevante para outra pessoa, mas não para elas.", conta.

Para combater esses sentimentos defensivos, os pesquisadores envolveram os participantes em uma das duas tarefas de

autotranscendência e compararam suas respostas àquelas de um grupo de controle não transcendente. As tarefas de autotranscendência exigiam que os participantes pensassem em valores maiores que eles - como pessoas que amavam e se importavam - e faziam isso enquanto os sujeitos estavam em uma máquina de ressonância magnética funcional, permitindo aos pesquisadores ver sua atividade cerebral em tempo real.

O primeiro grupo de autotranscendência refletia sobre as coisas que mais importavam para eles. Se eles escolhessem "amigos e família", eles poderiam ser convidados a pensar em tempos no futuro, quando poderiam se sentir próximos de seus amigos e familiares. Se eles escolherem "espiritualidade", podem ser solicitados a pensar em momentos em que possam se conectar com Deus ou outras fontes de poder superior.

Um segundo grupo de auto-transcendência foi solicitado a fazer repetidos desejos positivos tanto para as pessoas que conheciam como para os estranhos. Isso incluía a esperança de que seus amigos ficariam felizes ou que os outros ficariam bem.

"As pessoas costumam relatar que a autotranscendência é uma experiência intrinsecamente gratificante", diz Yoona Kang, autora de pós-doutorado da Escola Annenberg de Comunicação da Universidade da Pensilvânia.

Yoona Kang et al., "Effects of self-transcendence on neural responses to persuasive messages and health behavior change," *PNAS* (2018). [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1805573115](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1805573115)

## ***Sucralose afeta resposta à carga oral de glicose em obesos***

***Para adultos obesos que não usam adoçante não nutritivo (ANN), a sucralose afeta as respostas glicêmicas e insulínicas a uma carga oral de glicose, de acordo com um estudo publicado online em 30 de abril no Diabetes Care.***

M. Yanina Pepino, Ph.D., da Escola de Medicina da Universidade de Washington em St. Louis, e colegas examinaram os efeitos agudos da ingestão de sucralose na resposta metabólica à carga oral de glicose em 17 indivíduos obesos que não usaram ANN e eram sensíveis à insulina. Em um estudo randomizado de desenho cruzado, os participantes foram submetidos a um teste oral de tolerância à glicose modificado por cinco horas em duas ocasiões, 10 minutos após o consumo de sucralose ou água.

Os pesquisadores descobriram que a ingestão de sucralose causou aumentos incrementais significativamente maiores nas concentrações máximas de glicose plasmática e na área de insulina sob a curva, bem como uma maior taxa de secreção de insulina, e causou reduções significativas na depuração de insulina e sensibilidade à insulina, em comparação com a condição controle. Para o péptido 1 tipo glucagon ativo, o polipéptido insulínico dependente da glucose, a área incremental do glucagon sob a curva, ou os índices de sensibilidade à resposta da célula à glucose, não houve diferenças significativas entre as condições.

"Em conclusão, os resultados do nosso estudo demonstram que a Sucralose afeta as respostas glicêmicas e hormonais a uma carga de glicose oral em pessoas obesas que normalmente não consomem ANN", escrevem os autores. "Estes achados suportam a noção de que a Sucralose não é metabolicamente inerte, mas tem efeitos fisiológicos".

M. Yanina Pepino et al Sucralose Affects Glycemic and Hormonal Responses to an Oral Glucose Load Diabetes Care 2013 Apr; DC\_122221.<https://doi.org/10.2337/dc12-2221>