

## **Deterioração da memória episódica no envelhecimento saudável e sua relação com a presença de beta-amiloide no hipocampo: uma revisão integrativa da literatura**

Tainá Lacerda Gomes Lima<sup>1</sup>, Pedro Emmílio de Lima Marinho<sup>2</sup>, Thiago Paiva Fernandes<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal Rural de Pernambuco: tainalacerda\_@hotmail.com

<sup>2</sup>Universidade Federal da Paraíba: pedro.elm@hotmail.com; thiagompfernandes@gmail.com

**Resumo do artigo:** Evidências a partir de vários estudos mostram que a proteína beta-amiloide (A $\beta$ ) tem papel fundamental na etiopatogenia da doença de Alzheimer (DA), uma condição caracterizada por mudanças neurodegenerativas que são associadas com prejuízos precoces de memória. Prejuízos de memória, especificamente memória episódica (ME) são comuns no envelhecimento, tendo a ME sido associada com a conversão à DA. Conduzimos uma revisão integrativa da literatura para identificar e avaliar os dados disponíveis acerca da presença de A $\beta$  no hipocampo de indivíduos com envelhecimento saudável e sua relação com declínio da memória episódica. Uma busca abrangente da literatura foi realizada até junho de 2017. Os critérios de inclusão foram artigos que reportaram (1) mensuração da A $\beta$  no hipocampo de indivíduos com envelhecimento normal; (2) relação entre prejuízos da memória episódica na presença de A $\beta$ ; (3) declínio da memória episódica na presença de A $\beta$  em indivíduos com envelhecimento normal. No total, 12 artigos foram incluídos nesta revisão. Os resultados indicam que o envelhecimento na ausência de deposição de beta-amiloide tem influência no declínio da atividade tanto no hipocampo quanto no córtex entorrinal. Indivíduos com envelhecimento normal e elevada deposição de beta-amiloide apresentam anormalidades funcionais no córtex entorrinal e as demais conexões da memória episódica. Este padrão sugere que o declínio da ME em idosos saudáveis pode ser causado pela deposição de A $\beta$  e atrofia hipocampal.

**Palavras-chave:** beta-amiloide; envelhecimento; memória episódica; revisão sistemática

### **INTRODUÇÃO**

O envelhecimento tem sido associado com declínio funcional no lobo temporal medial e na memória episódica (ME). Avaliar o envelhecimento normal pode ser uma ferramenta importante, pois a doença de Alzheimer (DA) tende a ser diagnosticada apenas quando os prejuízos de memória aparecem. Aproximadamente 30% dos adultos com envelhecimento normal acima de 60 anos apresentam elevados níveis de deposição de beta-amiloide (A $\beta$ ) no hipocampo (1). Pesquisas indicam que estas populações de adultos tendem a ser mais propensas a desenvolver a DA (2).

Prejuízos na memória, especialmente a memória episódica, são comuns no envelhecimento, e a ME tem sido associada com a conversão em DA. A memória episódica pode ser caracterizada como a integração dos componentes 'o que', 'quando' e 'onde', tendo papel importante na vida social do indivíduo. A consolidação e evocação destes componentes permite uma orientação em relação aos eventos da vida e corresponde a conteúdos integralizados da memória de longo prazo. Alterações na ME afetam diretamente a qualidade de vida.

No entanto, não está claro se a atrofia do volume hipocampal no envelhecimento saudável está relacionada com a presença de  $A\beta$  (3). Isto porque existem elementos do neocórtex que também estão presentes na ME, e estudos indicam que a conexão padrão para a ME é fortemente conectada ao córtex entorrinal do que ao hipocampo. Desta forma, faz-necessário compreender, primeiramente, a relação do hipocampo com a  $A\beta$  para, então, destrinchar as demais áreas relacionadas a ME (4).

O modelo hipotético de biomarcadores para a cascata da DA permite investigar a hipótese que a presença de  $A\beta$  está influenciando sistemas vasculares. Este modelo descreve uma concatenação espacial e temporal de biomarcadores de DA, que podem refletir uma sequenciação fisiopatológica subjacente: a presença de  $BETA_{42}$  no líquido cefalorraquidiano (LCR) e as alterações de  $A\beta$  em tomografias são detectáveis em primeiro lugar, seguido pela observação da presença exacerbada de proteína tau no LCR, hipometabolismo de [18F]-fludesoxiglicose, atrofia observada em ressonância magnética e, finalmente, declínios cognitivos. Esta ordenação sugere que a relação entre  $A\beta$  e comprometimento cognitivo não é tão próxima, e por isso deve ser menos evidente do que a relação entre os biomarcadores neurodegenerativos e comprometimento cognitivo. Ainda, o acúmulo de  $A\beta$  antes do diagnóstico clínico de DA é um desafio, uma vez que pode ser observada pouca, ou nenhuma, relação entre declínio na cognição no envelhecimento saudável e deposição de  $A\beta$  no hipocampo. Assim, fica evidente que a espessura cortical tem total influência com a deposição de  $A\beta$  e consequente declínio da memória episódica (5).

A demência relacionada com a idade tipicamente tem um início lento e gradual, com manifestação de atrofia antes dos sintomas clínicos (6–8). Alguns autores sugeriram que o declínio cortical no envelhecimento é causado por doenças não detectadas e não é uma característica do envelhecimento normal (9). Uma implicação importante do intervalo temporal aparente entre a expressão encefálica e cognitiva detectável da demência é que os casos com doença não detectada em amostras presumivelmente normais podem influenciar as inferências sobre o envelhecimento normal do cérebro (10). Esta é uma preocupação particular, uma vez que a proporção de idosos com doença neurodegenerativa não detectada deverá aumentar com a idade da população, levando potencialmente a conclusões inválidas de declínio acelerado relacionado com a idade nas áreas corticais vulneráveis à patologia da doença, especialmente o córtex entorrinal e o hipocampo (11).

Então, a contribuição da patologia latente para o declínio relacionado com a idade em um envelhecimento saudável, portanto, continua a ser uma questão aberta. No entanto, as diferenças

nos biomarcadores de DA, como padrões de atrofia e deposição de A $\beta$ , podem esclarecer essa questão. Baseamos nosso estudo na premissa de que a presença de A $\beta$  em pessoas com envelhecimento saudável pode representar estados prodromais da DA. Assim, estas observações poderiam servir como biomarcadores do transtorno.

O presente estudo objetiva analisar a partir da literatura científica, a influência da proteína A $\beta$  no hipocampo e sua relação com o declínio da ME em idosos saudáveis.

## **METODOLOGIA**

As diretrizes do PRISMA foram utilizadas para direcionar esta revisão de literatura (12,13). Uma busca eletrônica abrangente foi conduzida em artigos publicados desde a primeira data disponível até 10 de junho de 2017 nas seguintes bases de dados: MEDLINE, Scopus, SciELO e LILACS.

A seguinte estratégia de busca foi utilizada na MEDLINE:

1. Para identificar artigos relevantes acerca da beta-amiloide- foram utilizadas as palavras-chaves '*amyloid-beta*' OR '*amyloid- $\beta$* ' OR '*amyloid  $\beta$ -peptide*'. Esta busca resultou em 1.749 referências.

2. Para identificar artigos relevantes acerca do envelhecimento cognitivo normal - foram utilizadas as palavras-chaves '*default network*' OR '*preclinical Alzheimer's disease*' OR '*normal aging*' OR '*hippocampus*' OR '*episodic memory*'. Esta busca resultou em 5.175 referências.

3. Após isso, estes termos (dos primeiro e segundo passos) foram buscados em conjuntos usando o termo booleano "AND". Nós identificamos 17 referências.

Editoriais e estudos investigando outros transtornos neurodegenerativos foram excluídos. Todos os estudos, independente do delineamento, foram adicionados desde que satisfazendo os critérios de interesse. De cada artigo retirado, as referências foram observadas para encontrar mais artigos relacionados que não estivessem utilizando os descritores supracitados. As palavras-chave foram escolhidas mesmo na ausência do termo específico (de acordo com o MESH) objetivando priorizar a sensibilidade sobre o tema especificado.

Na realização da busca dos artigos não foi definido um intervalo de anos, abrangendo todos os artigos publicados até o momento da coleta de dados, isto é, junho de 2017. A busca dos artigos foi realizada por meio do Programa de Acesso à Informação Eletrônica e do Portal de Periódicos Capes.

Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram: artigos publicados em inglês, espanhol e português, além de serem publicados e indexados nos referidos bancos de dados, serem originais, completos e disponíveis nas bases de dados de forma gratuita e dispostos na íntegra para acesso. O critério de exclusão dos artigos foram estudos que não atendessem os critérios de inclusão mencionados.

Após examinados, os artigos foram analisados quanto ao delineamento de estudo, metodologia utilizada e achados cruciais. Caso existissem informações insuficiente nos estudos, o respectivo autor seria contatado.

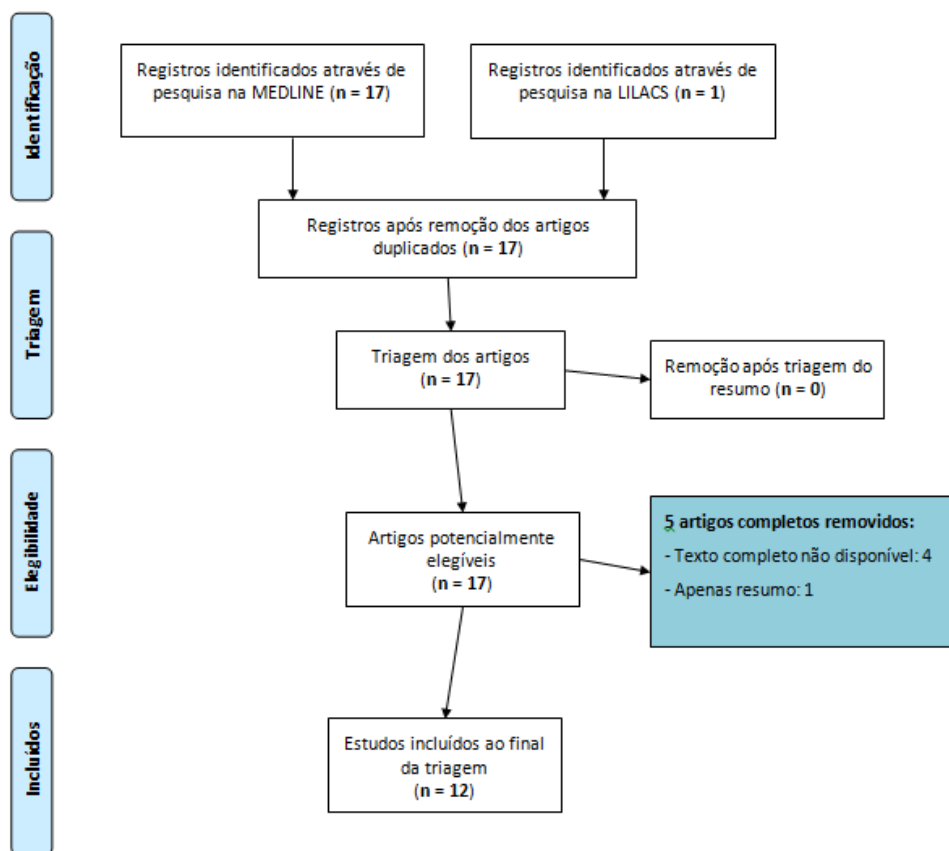
Durante a primeira análise, dois revisores (TL ou PE) avaliaram os títulos e resumos de cada estudo e excluíram os que não se adequassem aos critérios delimitados. Para cada estudo em potencial, dois revisores (PL e TP) examinaram o artigo completo e avaliaram se estes, de fato, encaixavam-se no escopo da pesquisa. Na presença de discordância, um terceiro avaliador seria contatado.

Os artigos foram avaliados a partir da validade interna (viés de seleção ou viés de atrito) e do construto de validade (adequação dos critérios operacionais utilizados). De modo geral, a qualidade e evidência dos estudos foram avaliadas através de três medidas principais: (a) limitações (delineamentos mal planejados, por exemplo); (b) consistência dos resultados; e, (c) precisão (capacidade de generalização dos achados e fornecimento de dados suficientes). Falhas ou lacunas nestes pontos caracterizaram o estudo como inadequado ao escopo desta pesquisa.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A busca inicial das bases de dados identificou 17 artigos. Após triagem de resumos e referências dos artigos, consideramos 12 de acordo com os critérios de elegibilidade para esta revisão (Figura 1)

**Figura 1 - Fluxograma do processo de revisão dos artigos**



**Fonte:** elaborado pelos autores

Dentre os artigos selecionados, a maior parte avaliou a presença de A $\beta$  através de métodos *post-mortem*, o que dificultaria um pouco a transição para biomarcador. No entanto, outros estudos apontaram a possibilidade disso ocorrer através de técnicas de imageamento *in vivo*. Assim, a presença de A $\beta$  no hipocampo de idosos saudáveis, pode servir como um potencial biomarcador e instrumento de triagem ou diagnóstico para fases prodromais da DA.

Um episódio pode ser classificado como "o quê" acontece "onde", com informações contextuais (temporal "quando" ou circunstancial "qual") que fomentam critérios comportamentais contextuais, espaciais e temporais (14,15). Deste modo, a formação hipocampal é necessária para o aprendizado e memória (16,17), particularmente para componentes de natureza espacial (18). O gatilho entre neurônios piramidais das regiões de CA1 e CA3 está claramente correlacionado com a localização no espaço (19,20). A ablação da formação hipocampal, por sua vez, prejudica a habilidade de navegação espacial.

A discrepância entre idade e pleno funcionamento pode estar enraizada no lobo temporal medial (LTM), área do cérebro responsável pela memória de reconhecimento. O LTM (caracterizado por estruturas interligadas do hipocampo/giro denteado, córtices peri- e entorrinal e giro parahipocampal) passam por um período prolongado de desenvolvimento pós-natal em humanos, primatas não humanos e roedores, tendo suas diferentes estruturas de maturação ao longo de diferentes continuum de tempo e funções de aprendizagem e memória emergindo de forma diferente no tempo (21).

Estas áreas têm papel fundamental em processos mnemônicos mais gerais, especificamente na memória episódica, em humanos e ratos. Vem sendo sugerido que o papel do hipocampo é integrar detalhes de evento que foram experienciados, incluindo localizações espaciais, juntamente para formar memórias episódicas (22).

Além disso, existem fortes evidências de que o receptor glutamatérgico *N-methyl-D-aspartate* (NMDA) tem papel fundamental para indução da plasticidade sináptica e formação de memória para diversas tarefas em roedores (23) que envolvem condicionamento aversivo (24), treinamento da memória espacial (25), não espacial e tarefas não aversivas (26). Estes estudos forneceram evidências de que a deposição de A $\beta$  neocortical e hipocampal em idosos com envelhecimento cognitivo normal está associada com alterações funcionais na memória episódica (5,27). De modo geral, o envelhecimento está associado com redução da capacidade de modular a atividade do LTM de modo geral, isto é, com o envelhecimento o hipocampo apresenta diminuição na ativação e o córtex entorrinal diminuição na inibição durante uma tarefa de memória episódica. Além disso, entre idosos, a deposição de A $\beta$  foi associada com redução nas regiões do córtex entorrinal associadas com o funcionamento da rede padrão (20,21)

O declínio relativamente rápido na memória episódica em idosos saudáveis com alta concentração de A $\beta$  pode ser observado já a partir dos 12 primeiros meses (de observação) na fase adulta. Sugere-se fortemente que, em idosos com alta concentração de A $\beta$ , os processos pré-clínicos de DA começaram apesar do funcionamento cognitivo normal, mesmo na ausência de alteração do quadro clínico. É importante mencionar que isto pode ser detectado durante um curto período de tempo através de repetidas medidas neuropsicológicas (28).

Tanto a idade quanto a deposição de beta-amiloide contribuem para o colapso na rede entre hipocampo e regiões do neocórtex, sugerindo que existem prejuízos na memória episódica.

A demência relacionada com o envelhecimento normalmente tem um início lento e gradual, com a atrofia hipocampal sendo manifestada após vários anos de início dos sintomas clínicos. A deposição de A $\beta$  é parte da fisiopatologia da DA e, portanto, muito mais foco é dado a A $\beta$  como biomarcadores da DA. Sabe-se que o papel da A $\beta$  na neurodegeneração culmina em uma cascada de eventos prejudiciais como demência e DA. Entretanto, esta revisão observou que mesmo na presença do envelhecimento cognitivo, existe deposição de A $\beta$  em alguns indivíduos. Os fatores ou questões que tornam indivíduos a risco de desenvolver DA ainda não estão esclarecidos (1,3,29).

Uma forma de conciliar estes achados é hipotetizar que a A $\beta$  reflete processos relacionados às mudanças encefálicas no envelhecimento mesmo na ausência de DA, mas apenas quando esses tem impacto no LTM e causam declínio cognitivo. Como descrito, o LTM tem papel especial na aprendizagem e memória, com importância na plasticidade e neurogênese requerida para estas funções cognitivas (1,3,5,29).

Por fim, estudos pré-clínicos demonstraram que altas doses de A $\beta$  em roedores afetam o funcionamento encefálico, prejudicando modulação da maturação e plasticidade da neurogênese hipocampal. Ainda, o impacto da A $\beta$  nos lobos temporais causa disfunções que não podem ser compensadas por mecanismos de plasticidade neural. A atrofia hipocampal pode estar relacionada à presença de A $\beta$  (3).

Um elemento-chave na compreensão das fronteiras entre o envelhecimento normal e os estágios iniciais da DA pode estar relacionado à neuroplasticidade e quando o declínio cognitivo resulta da não compensação a acumulação de insultos. O principal fator de risco genético para AD, apolipoproteína  $\epsilon$ 4 (APOE), está relacionado à plasticidade neural. Os níveis mais altos de reserva cognitiva, conforme indicado pelo nível de escolaridade e nível socioeconômico, protegem o diagnóstico de DA (30), uma vez que indivíduos com maior reserva podem manter a função cognitiva frente a níveis mais elevados de A $\beta$  cerebral (31). As correlações fracas entre o nível de A $\beta$  e a função cognitiva sugerem que outros mecanismos, como a compensação funcional, influenciam a capacidade cognitiva. A visão de que a função cognitiva pode ser mantida no envelhecimento por processos cognitivos compensatórios e esse declínio é visto quando uma pessoa já não é capaz de compensar o funcionamento reduzido das estruturas e circuitos primários do cérebro, tem muitos apoiadores na pesquisa contemporânea (32–34).

## CONCLUSÕES

Nesse contexto, destaca-se a necessidade de novas pesquisas nesta área, visto que é necessária a abordagem dessa temática para a compreensão dos sintomas prodromais da DA e, se possível, surgimento de práticas ou técnicas de mapeamento e investigação da A $\beta$  durante envelhecimento saudável.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Huijbers W, Mormino EC, Wigman SE, Ward AM, Vannini P, McLaren DG, et al. Amyloid deposition is linked to aberrant entorhinal activity among cognitively normal older adults. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 9 de abril de 2014;34(15):5200–10.
2. Mormino EC, Smiljic A, Hayenga AO, Onami SH, Greicius MD, Rabinovici GD, et al. Relationships between  $\beta$ -amyloid and functional connectivity in different components of the default mode network in aging. *Cereb Cortex N Y N 1991*. outubro de 2011;21(10):2399–407.
3. Fjell AM, McEvoy L, Holland D, Dale AM, Walhovd KB, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. What is normal in normal aging? Effects of aging, amyloid and Alzheimer's disease on the cerebral cortex and the hippocampus. *Prog Neurobiol*. junho de 2014;117:20–40.
4. Mormino EC, Kluth JT, Madison CM, Rabinovici GD, Baker SL, Miller BL, et al. Episodic memory loss is related to hippocampal-mediated beta-amyloid deposition in elderly subjects. *Brain J Neurol*. maio de 2009;132(Pt 5):1310–23.
5. Villeneuve S, Reed BR, Wirth M, Haase CM, Madison CM, Ayakta N, et al. Cortical thickness mediates the effect of  $\beta$ -amyloid on episodic memory. *Neurology*. 4 de março de 2014;82(9):761–7.
6. Davatzikos C, Xu F, An Y, Fan Y, Resnick SM. Longitudinal progression of Alzheimer's-like patterns of atrophy in normal older adults: the SPARE-AD index. *Brain J Neurol*. agosto de 2009;132(Pt 8):2026–35.
7. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*. janeiro de 2010;9(1):119–28.
8. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol*. fevereiro de 2013;12(2):207–16.
9. Burgmans S, van Boxtel MPJ, Vuurman EFPM, Smeets F, Gronenschild EHBM, Uylings HBM, et al. The prevalence of cortical gray matter atrophy may be overestimated in the healthy aging brain. *Neuropsychology*. setembro de 2009;23(5):541–50.



10. Sliwinski M, Buschke H. Cross-sectional and longitudinal relationships among age, cognition, and processing speed. *Psychol Aging*. março de 1999;14(1):18–33.
11. Nyberg L, Salami A, Andersson M, Eriksson J, Kalpouzos G, Kauppi K, et al. Longitudinal evidence for diminished frontal cortex function in aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 28 de dezembro de 2010;107(52):22682–6.
12. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 21 de julho de 2009;339:b2700.
13. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 21 de julho de 2009;339:b2535.
14. Barbosa FF, Pontes IM de O, Ribeiro AM, Silva RH. Extending possible applications of an episodic-like memory task in rats. *Behav Brain Res*. 31 de dezembro de 2010;215(2):326–31.
15. Kart-Teke E, De Souza Silva MA, Huston JP, Dere E. Wistar rats show episodic-like memory for unique experiences. *Neurobiol Learn Mem*. março de 2006;85(2):173–82.
16. Eichenbaum H, Dudchenko P, Wood E, Shapiro M, Tanila H. The hippocampus, memory, and place cells: is it spatial memory or a memory space? *Neuron*. junho de 1999;23(2):209–26.
17. Eichelbaum S, Dannhauer M, Hlawitschka M, Brooks D, Knösche TR, Scheuermann G. Visualizing simulated electrical fields from electroencephalography and transcranial electric brain stimulation: a comparative evaluation. *NeuroImage*. 1º de novembro de 2014;101:513–30.
18. O’Keefe J, Nadel L. Précis of O’Keefe & Nadel’s *The Hippocampus as a Cognitive Map*. *Behav Brain Sci*. 1979;2(4):487–494.
19. Muller RU, Kubie JL, Ranck JB. Spatial firing patterns of hippocampal complex-spike cells in a fixed environment. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. julho de 1987;7(7):1935–50.
20. O’Keefe J. Place units in the hippocampus of the freely moving rat. *Exp Neurol*. 1º de janeiro de 1976;51(1):78–109.
21. Alvarado MC, Bachevalier J. Revisiting the Maturation of Medial Temporal Lobe Memory Functions in Primates. *Learn Mem*. 9 de janeiro de 2000;7(5):244–56.
22. Burgess N, Barry C, O’Keefe J. An oscillatory interference model of grid cell firing. *Hippocampus*. 2007;17(9):801–12.
23. Castellano C, Cestari V, Ciamei A. NMDA Receptors and Learning and Memory Processes. *Curr Drug Targets*. 1º de setembro de 2001;2(3):273–83.
24. Fanselow MS, Kim JJ. Acquisition of contextual Pavlovian fear conditioning is blocked by application of an NMDA receptor antagonist D,L-2-amino-5-phosphonovaleric acid to the basolateral amygdala. *Behav Neurosci*. fevereiro de 1994;108(1):210–2.

25. Ahlander M, Misane I, Schött PA, Ogren SO. A behavioral analysis of the spatial learning deficit induced by the NMDA receptor antagonist MK-801 (dizocilpine) in the rat. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. setembro de 1999;21(3):414–26.
26. Baker KB, Kim JJ. Effects of stress and hippocampal NMDA receptor antagonism on recognition memory in rats. *Learn Mem Cold Spring Harb N*. abril de 2002;9(2):58–65.
27. de Chastelaine M, Mattson JT, Wang TH, Donley BE, Rugg MD. The relationships between age, associative memory performance and the neural correlates of successful associative memory encoding. *Neurobiol Aging*. junho de 2016;42:163–76.
28. Lim YY, Pietrzak RH, Ellis KA, Jaeger J, Harrington K, Ashwood T, et al. Rapid decline in episodic memory in healthy older adults with high amyloid- $\beta$ . *J Alzheimers Dis JAD*. 2013;33(3):675–9.
29. Mattsson N, Insel PS, Aisen PS, Jagust W, Mackin S, Weiner M, et al. Brain structure and function as mediators of the effects of amyloid on memory. *Neurology*. 17 de março de 2015;84(11):1136–44.
30. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer’s disease. *Lancet Neurol*. novembro de 2012;11(11):1006–12.
31. EClipSE Collaborative Members, Brayne C, Ince PG, Keage HAD, McKeith IG, Matthews FE, et al. Education, the brain and dementia: neuroprotection or compensation? *Brain J Neurol*. agosto de 2010;133(Pt 8):2210–6.
32. Cabeza R, Anderson ND, Locantore JK, McIntosh AR. Aging gracefully: compensatory brain activity in high-performing older adults. *NeuroImage*. novembro de 2002;17(3):1394–402.
33. Park DC, Reuter-Lorenz P. The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding. *Annu Rev Psychol*. 2009;60:173–96.
34. Grady C. The cognitive neuroscience of ageing. *Nat Rev Neurosci*. 20 de junho de 2012;13(7):491–505.