

Análise da correlação entre doenças cardiovasculares e demência: uma revisão abrangente

Analysis of the correlation between cardiovascular diseases and dementia: a comprehensive review

Análisis de la correlación entre enfermedades cardiovasculares y demencia: una revisión exhaustiva

DOI:10.34119/bjhrv7n3-395

Submitted: May 17th, 2024

Approved: Jun 07th, 2024

Antony Pereira de Faria Silva

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Endereço: Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

E-mail: antonypereiradefaria@gmail.com

Amanda Cristina Moraes Vieira

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Endereço: Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

E-mail: Vieira29amanda@gmail.com

Bruna Soares Rios Dias

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Endereço: Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

E-mail: brunasoaresd@outlook.com

Evilyn Almeida Barros de Araújo

Graduada em Medicina

Instituição: Centro Universitário de João Pessoa

Endereço: João Pessoa, Paraíba, Brasil

E-mail: evi.almeidab@gmail.com

Victor Henrique Pereira Cintra

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

Endereço: Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

E-mail: victorhenriquepc@gmail.com

RESUMO

Introdução: A demência é um declínio da função cognitiva de caráter insidioso e com consequência direta na qualidade de vida do indivíduo, em paralelo a epidemia de doenças cardiovasculares devido ao novo estilo de vida da população, com excesso de comidas industrializadas e sedentarismo. Dessa forma, ao buscar a associação entre esses dois

problemas, identificamos uma íntima relação entre o surgimento da demência e as doenças cardiovasculares. Objetivo: este estudo teve como objetivo avaliar a relação entre as doenças vasculares com o surgimento de demência na população, para que possa existir método de orientação e conscientização a fim de prevenir essas patologias. Métodos: Este estudo possui abordagem de revisão de literatura com a análise de 17 artigos escolhidos nas bases de dados PubMed e Lilacs no período de 2010 a 2014. Discussão: A demência diminui a qualidade de vida do paciente e sua autonomia, por continuidade ao estudar fisiopatologia dessas patologias, percebe-se que possuem um fator em comum na fisiopatologia: a presença de problemas vasculares. Logo, nas análises de cérebros com essa patologia foi identificado como efeito causador os infartos cerebrais, a hipoperfusão, inflamação vascular e hipóxia como indutores de acúmulo de substâncias nocivas associadas com o surgimento dessas doenças, como a proteína amilóide e a doença de alzheimer. Ademais, as moléstias cardiovasculares tornam-se cada vez mais prevalentes em nosso meio devido ao estilo de vida sedentário e sem hábitos alimentares saudáveis que aumentam a incidência de doenças como a hipertensão, diabetes mellitus tipo 2 e obesidade. Conclusão: O estudo identificou a relação entre a doença vascular e demência pela íntima relação entre a fisiopatologia associada com enfartes cerebrais, hipóxia cerebral, aumento de deposição amilóide, além de possuírem fatores de risco semelhantes como hábitos alimentares não saudáveis e sedentarismo, ademais, apresentou associação com doenças de pequenos vasos e deficiência do fator de crescimento endotelial vascular.

Palavras-chave: demência, doenças cardiovasculares, cérebro.

ABSTRACT

Introduction: Dementia is an insidious decline in cognitive function that has a direct impact on the individual's quality of life, in parallel with the epidemic of cardiovascular diseases due to the population's new lifestyle, with an excess of industrialized foods and a sedentary lifestyle. In this way, when looking for an association between these two problems, we identified a close relationship between the onset of dementia and cardiovascular diseases. Objective: The aim of this study was to assess the relationship between vascular diseases and the onset of dementia in the population, so that there can be a method of guidance and awareness in order to prevent these pathologies. Methods: This study has a literature review approach with the analysis of 17 articles chosen from the PubMed and Lilacs databases from 2010 to 2014. Discussion: Dementia reduces the patient's quality of life and their autonomy. When studying the pathophysiology of these diseases, it is clear that they have a common factor in their pathophysiology: the presence of vascular problems. Therefore, the analysis of brains with this pathology identified cerebral infarctions, hypoperfusion, vascular inflammation and hypoxia as the causative effect, inducing the accumulation of harmful substances associated with the onset of these diseases, such as amyloid protein and Alzheimer's disease. Furthermore, cardiovascular diseases are becoming increasingly prevalent in our environment due to sedentary lifestyles and unhealthy eating habits, which increase the incidence of diseases such as hypertension, type 2 diabetes mellitus and obesity. Conclusion: The study identified the relationship between vascular disease and dementia due to the close relationship between the pathophysiology associated with cerebral infarcts, cerebral hypoxia, increased amyloid deposition, in addition to having similar risk factors such as unhealthy eating habits and sedentary lifestyles, in addition, it showed an association with small vessel diseases and vascular endothelial growth factor deficiency.

Keywords: dementia, cardiovascular diseases, brain.

RESUMEN

Introducción: La demencia es un deterioro insidioso de la función cognitiva que repercute directamente en la calidad de vida del individuo, paralelamente a la epidemia de enfermedades cardiovasculares debida al nuevo estilo de vida de la población, con exceso de alimentos industrializados y sedentarismo. De esta forma, al buscar una asociación entre estos dos problemas, identificamos una estrecha relación entre la aparición de la demencia y las enfermedades cardiovasculares. **Objetivo:** El objetivo de este estudio fue evaluar la relación entre las enfermedades vasculares y el inicio de la demencia en la población, para que pueda haber un método de orientación y concienciación con el fin de prevenir estas patologías. **Métodos:** Este estudio adoptó un enfoque de revisión bibliográfica, analizando 17 artículos seleccionados de las bases de datos PubMed y Lilacs desde 2010 hasta 2014. **Discusión:** La demencia reduce la calidad de vida del paciente y su autonomía. Al estudiar la fisiopatología de estas enfermedades, queda claro que tienen un factor común en su fisiopatología: la presencia de problemas vasculares. Así, los análisis de cerebros con esta patología han identificado como efecto causal los infartos cerebrales, la hipoperfusión, la inflamación vascular y la hipoxia, que inducen la acumulación de sustancias nocivas asociadas a la aparición de estas enfermedades, como la proteína amiloide y la enfermedad de Alzheimer. Además, las enfermedades cardiovasculares son cada vez más frecuentes en nuestro entorno debido al sedentarismo y a los hábitos alimentarios poco saludables, que aumentan la incidencia de enfermedades como la hipertensión, la diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad. **Conclusión:** El estudio identificó la relación entre enfermedad vascular y demencia debido a la estrecha relación entre la fisiopatología asociada a infartos cerebrales, hipoxia cerebral, aumento del depósito de amiloide, además de tener factores de riesgo similares como hábitos alimentarios poco saludables y sedentarismo, así como una asociación con enfermedades de pequeños vasos y deficiencia del factor de crecimiento endotelial vascular.

Palabras clave: demencia, enfermedades cardiovasculares, cerebro.

1 INTRODUÇÃO

Demência é definida como um declínio na função cognitiva, causando prejuízo que interfere na função mental, que afeta a memória, o pensamento, o juízo e a capacidade de aprendizado do paciente. Nessa patologia, há uma deterioração grave das capacidades mentais de maneira progressiva que interfere diretamente nas atividades cotidianas.¹

A doença de Alzheimer (DA) e a demência vascular são as causas mais frequentes de demência na população idosa, responsáveis por cerca de 75% dos casos, seja de forma isolada ou combinada (DA com doença cerebrovascular associada). O comprometimento cognitivo vascular e a demência referem-se ao comprometimento cognitivo ou demência que resulta de lesão cerebral vascular, o qual refere aos danos ao parênquima cerebral resultantes mais comumente de isquemia, infarto e hemorragia².

A demência vascular é considerada a segunda causa mais comum de demência nos Estados Unidos com estudos com prevalência de 15% a 20% dos casos clinicamente

diagnosticados na América do Norte. Já na Ásia e outros países em desenvolvimento como o Brasil essa estimativa está próxima de 30% das demências diagnosticadas. Desse modo, é de suma importância correlacionar os fatores preditores da demência vascular com os fatores de risco cardiovascular, incluindo hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus tipo 2, tabagismo e fibrilação atrial³.

Além disso, estudos genéticos apresentaram a região do cromossomo 19 que determina a produção de apolipoproteína E (ApoE) associada à demência de Alzheimer, uma vez que presente esse alelo dobra o risco de desenvolvimento dessa patologia ao longo da vida. Novos estudos mostram que a presença do mesmo cromossomo está diretamente relacionada ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares⁴.

O diagnóstico da demência vascular é realizado por meio da história pregressa do paciente, dos fatores de risco associados e do exames de neuroimagem, como ressonância magnética, a qual apresenta múltiplos infartos corticais. Desse modo, sintomas cognitivos em associação com fatores de risco cardiovascular, torna a propedêutica médica mais direcionada em suas recomendações para que sejam tratados e monitorados fatores desencadeantes, seja por mudanças dietéticas, seja pela inclusão da prática de exercício no dia a dia, seja por acompanhamento com cardiologistas, a fim de que seja minimizado o risco de desenvolvimento futuro de déficits cognitivos mais graves⁵.

2 METODOLOGIA

Este estudo adota uma abordagem de revisão integrativa da literatura, iniciando com a seleção de um tema de relevância, seguido por várias etapas: identificação de bases de dados pertinentes e definição de descritores para a seleção de dados; estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão para a seleção de artigos relevantes; organização dos materiais selecionados; e, por último, apresentação e análise dos dados obtidos.

As bases de dados selecionadas foram o PubMed e Lilacs, e os descritores utilizados foram "Cardiovascular Diseases OR Heart Diseases", "Dementia OR Alzheimer Disease OR Vascular Dementia", e "Correlation OR Association". Utilizou-se o operador booleano AND para combinar os termos, resultando em 288 e 4 artigos, respectivamente. A análise começou com uma exploração dos conceitos gerais relacionados às doenças cardiovasculares e demências, seguida de uma investigação mais aprofundada sobre a correlação entre elas. Os critérios de inclusão abrangiam artigos publicados entre 2010 e 2024, escritos em português, espanhol ou inglês, disponíveis na íntegra e relevantes para o tema "A correlação entre doenças

cardiovasculares e demências". Foram excluídos estudos disponíveis apenas como resumos, publicados em revistas de baixo impacto ou com metodologia inconclusiva.

Após essa análise cuidadosa descrita, foram selecionadas 17 referências, incluindo ensaios clínicos de coorte e caso-controle, relatos de casos, revisões sistemáticas da literatura e metanálises.

3 DISCUSSÃO

A demência se caracteriza pela disfunção cerebral de causa orgânica com perda de capacidades cognitivas, dificultando atividades diárias e de evolução progressiva. Os processos crônicos de causa vascular e neurodegenerativa são causas de 90% dos pacientes portadores de demência. Por se caracterizar de uma síndrome clínica, o diagnóstico é feito através de uma anamnese bem detalhada e cuidado contínuo, além disso, para melhor desempenho e diagnóstico médico, é imprescindível que o profissional da saúde conheça as diferentes síndromes de alterações cognitivas que afetam os adultos e idosos ⁶.

A pesquisa pela literatura evidenciou a correlação entre doenças cardiovasculares (DCV) e demências. Notavelmente, foi demonstrado, em um estudo realizado na Dinamarca, que acompanhou 61.664 indivíduos, divididos entre 2 coortes prospectivos, conformidade entre o risco absoluto de demência e de fatores cardiovasculares. ⁶ Do mesmo modo, um relatório da comissão de Lancet, uma revista científica britânica, observou relação entre o surgimento de demência e a presença de DCV ⁷.

No que concerne aos fatores de risco de ambas condições, mostra-se sobreposição de diversos coeficientes, como, diabetes mellitus tipo 2, hipertensão, obesidade, hipercolesterolemia, tabagismo e sedentarismo ^{7, 8, 9}.

Os subtipos mais comuns de demência, na população americana, são, Alzheimer (43,5%), vascular (14,5%), com corpos de Lewy (5,4%) e frontotemporal (1,0%), entre outros. À título pragmático, serão discutidos apenas a relação entre DCVs e os mais prevalentes subtipos de demência ¹⁰.

3.1 DEMÊNCIA VASCULAR

A demência vascular é causada por defeitos na perfusão das artérias que irrigam o encéfalo, entre eles, redução do fluxo sanguíneo, disfunção da barreira hematoencefálica, falha trófica e desregulamento imunológico. A hipoperfusão cerebral crônica foi documentada em

vários estudos transversais com doenças isquêmicas microvasculares esporádicas e genéticas, acompanhada por menor fluxo sanguíneo global e diminuição das substâncias branca e cinzenta ¹¹.

Nesse sentido, as DCVs podem alterar a estrutura e o funcionamento do cérebro, incluindo aumento de lesões na substância branca e cinzenta, doenças de pequenos vasos, enfartes cerebrais, alterações estruturais regionais, hipoperfusão cerebral e aumento da disposição amilóide. Cada fator é um potencial catalisador e agravador patológico na iniciação e progressão dos sintomas cognitivos ¹².

Além disso, moléculas como o óxido nítrico sintase (NOS) e o óxido nítrico (NO), importantes sinalizadores que regulam o sistema nervoso e vascular, apresentam uma variedade de efeitos fisiológicos e patológicos. Fisiologicamente, o NO atua como vasodilatador endógeno e importante mensageiro intercelular no fluxo sanguíneo cerebral e periférico. Patologicamente, o NO pode reagir com ânions superóxido (O₂⁻) para formar peroxinitrito oxidante forte (ONOO⁻), podendo desencadear estresse oxidativo e, em seguida, causar danos celulares, como degeneração e inativação de proteínas, peroxidação lipídica e danos ao DNA ¹³.

3.2 DEMÊNCIA DE ALZHEIMER

A doença de Alzheimer (DA) caracteriza-se por uma síndrome multifatorial e complexa, atingindo hoje mais de 40 milhões de pessoas em todo o mundo. Esse número é ainda maior devido às características da evolução da patologia, em que começa a ser sintomática após, em média, 30 anos do início do quadro. Desde então, o interesse científico tanto por cientistas quanto por profissionais da saúde tem aumentado, com o objetivo na busca incessante pelos aspectos da doença ¹⁴.

Em relação à etiologia da DA, a hipótese mais preponderante está relacionada ao acúmulo de proteína amilóide. Postulada nos anos 90, a hipótese amilóide relaciona o acúmulo dessa proteína com um aumento da resposta inflamatória da microglia, resultando em estresse oxidativo, alteração da homeostase e, por fim, dano neuronal e sináptico. A deposição vascular e cardíaca, atrelada ao envelhecimento, de beta amilóide, induz inflamação tecidual e disfunção orgânica, componentes relacionados à hipótese amilóide da DA ^{14,15}.

A beta amilóide é criada pela clivagem da proteína precursora da amilóide (APP) pelas β e γ -secretases. Tais secretases são estimuladas pela hipóxia e o fator 1-alfa induzido por hipóxia (HIF 1 α) está envolvido nessa ativação. Quando o cérebro recebe oxigênio

propriamente, a proteína precursora de amilóide é clivada pelas α -secretases, de modo que menos β -amilóide seja produzido ³.

A hipótese amilóide tornou-se o modelo dominante da patogênese da DA, o que está direcionando o desenvolvimento de tratamentos de grande potencial. Dentre as descobertas que apoiam essa ideia, temos a mutação na presenilina 1 ou 2 (subunidade catalítica da γ -secretase), que leva a produção de espécies hidrofóbicas de peptídicos A β 42/43, que auto agregam-se propiciando a deposição de A β na meia-idade. Além disso, descobriu-se que o excesso de agregação de A β pode ocorrer devido a presença de ApoE4 em pacientes portadores, levando a neuropatologia típica da DA ¹⁴.

Descobriu-se, ainda, que a dilatação mediada por fluxo é menor em pacientes com DA, em comparação com os controles, sendo significativamente correlacionada diretamente com a função cognitiva global e inversamente a pontuação da Classificação Clínica de Demência. Da mesma forma, observou-se que a velocidade da onda de pulso é significativamente maior em pacientes com doença de Alzheimer, em comparação com controles sem comprometimento cognitivo ¹².

3.3 DEMÊNCIA POR CORPOS DE LEWY

Os corpos de Lewy, que são inclusões encontradas dentro dos neurônios, são frequentemente observados no cérebro do idoso. Quando essas inclusões estão presentes junto com uma perda significativa de neurônios na substância negra, considera-se o diagnóstico patológico da doença de Parkinson idiopática. Os corpos de Lewy podem estar presentes em neurônios corticais, onde estão intimamente associados a problemas cognitivos e demência. A proteína presente nos corpos de Lewy é a α -sinucleína fosforilada ¹⁶.

Nesse sentido, estudos relacionam a hipóxia e as alterações hemodinâmicas vasculares à demência por corpos de Lewy (DCL). Reduções no fluxo sanguíneo cerebral e diminuição da densidade de microvasos associadas à deficiência do fator de crescimento endotelial vascular, secundária ao acúmulo de α -sinucleína, foram descritas no córtex occipital de pacientes com DCL, em comparação com os controles. Evidenciando, portanto, correlação entre problemas vasculares com a DCL ¹⁷.

3.4 DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL

A demência frontotemporal (DFT) é uma síndrome clínica incomum, que cursa com comprometimento precoce do comportamento e/ou linguagem. A distribuição da patologia, como o nome indica, é frontal e temporal, poupando, por vezes, o hipocampo no início da doença, consistentemente com a preservação da memória em estágios iniciais. Pessoas com DFT geralmente apresentam atrofia focal grave dos lobos frontal e temporal. Subjacente a esta atrofia está a degeneração cortical grave com perda neuronal e gliose. A patologia mais conhecida da DFT é relacionada aos corpos de Pick, compostos de proteína tau anormalmente fosforilados ¹⁶.

Associadamente, um estudo de autópsias, observou degeneração e desmielinização da substância branca nos lobos frontal e temporal, associada a alterações relacionadas a doenças de pequenos vasos, em indivíduos com degeneração lobar frontotemporal com acúmulo de proteína Tau. Destarte, observa-se alterações vasculares em indivíduos com DFT ¹⁸.

4 CONCLUSÃO

As doenças cardiovasculares estão associadas com diminuição de fluxo sanguíneo e inflamações endovasculares associadas à hipóxia, portanto, pode ser associada com o surgimento de demências, visto que possuem como a fisiopatologia baixo fluxo de oxigênio, pequenos infartos vasculares, deposição de substâncias que favorecem o surgimento da demência induzida por estado de hipóxia. Dessa forma, ao prevenir ou controlar as doenças cardiovasculares presentes em indivíduos, há a redução, por consequência, da probabilidade de demência e assim, aumentando a expectativa e qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

1. Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IR, Neumann M, Lee VM, Hatanpaa KJ et al. Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol.* 2007; 114:5-22.
2. Herrera E, Caramelli P, Silveira ASB, Nitrini, R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2002; 16:103-8.
3. Nordestgaard LT, Christoffersen M, Frikke-Schmidt R. Shared Risk Factors between Dementia and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022 Aug 29;23(17):9777.
4. Alves TC de TF, Wajngarten M, Busatto Filho G. Fatores de risco cardiovascular, declínio cognitivo e alterações cerebrais detectadas através de técnicas de neuroimagem. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo).* 2005 Jun;32(3):160–9.
5. Chang Wong E, Chang Chui H. Vascular Cognitive Impairment and Dementia. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* [Internet]. 2022 Jun 1;28(3):750. Disponível em: https://journals.lww.com/continuum/Abstract/2022/06000/Vascular_Cognitive_Impairment_and_Dementia.8.aspx
6. Olazarán J. ¿Puede diagnosticarse la demencia en la Atención Primaria? *Atención Primaria.* 2011 Jul;43(7):377–84.
7. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the lancet commission. *The Lancet* [Internet]. 2020 Jul 30;396(10248):413–46. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30367-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30367-6/fulltext)
8. Juul Rasmussen I, Rasmussen KL, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Frikke-Schmidt R. Impact of cardiovascular risk factors and genetics on 10-year absolute risk of dementia: risk charts for targeted prevention. *European Heart Journal* [Internet]. 2020 Nov 1;41(41):4024–33. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/41/4024/5918338?login=true>
9. Sabia S, Fayosse A, Dumurgier J, Schnitzler A, Empana JP, Ebmeier KP, et al. Association of ideal cardiovascular health at age 50 with incidence of dementia: 25 year follow-up of Whitehall II cohort study. *BMJ.* 2019 Aug 7;14414.
10. Goodman RA, Lochner KA, Thambisetty M, Wingo TS, Posner SF, Ling SM. Prevalence of dementia subtypes in United States Medicare fee-for-service beneficiaries, 2011-2013. *Alzheimer's & Dementia.* 2016 May 9;13(1):28–37.
11. Iadecola C, Duering M, Hachinski V, Joutel A, Pendlebury ST, Schneider JA, et al. Vascular Cognitive Impairment and Dementia. *Journal of the American College of Cardiology* [Internet]. 2019 Jul;73(25):3326–44. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109719350053>

12. Stephan BCM, Harrison SL, Keage HAD, Babateen A, Robinson L, Siervo M. Cardiovascular Disease, the Nitric Oxide Pathway and Risk of Cognitive Impairment and Dementia. *Current Cardiology Reports*. 2017 Aug 11;19(9).
13. Zhu HY, Hong FF, Yang SL. The Roles of Nitric Oxide Synthase/Nitric Oxide Pathway in the Pathology of Vascular Dementia and Related Therapeutic Approaches. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 Apr 26;22(9):4540.
14. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO molecular medicine* [Internet]. 2016;8(6):595–608. Available from: <https://www.embopress.org/doi/full/10.15252/emmm.201606210>
15. Stakos DA, Stamatelopoulos K, Bampatsias D, Sachse M, Zormpas E, Vlachogiannis NI, et al. The Alzheimer's Disease Amyloid-Beta Hypothesis in Cardiovascular Aging and Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020 Mar;75(8):952–67
16. Schneider JA. Neuropathology of Dementia Disorders. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* [Internet]. 2022 Jun 1;28(3):834. Available from: https://journals.lww.com/continuum/Fulltext/2022/06000/Neuropathology_of_Dementia_Disorders.12.aspx
17. Raz L, Knoefel J, Bhaskar K. The neuropathology and cerebrovascular mechanisms of dementia. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* [Internet]. 2015 Jul 15;36(1):172–86. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4758551/>
18. Thal DR, von Arnim CAF, Griffin WST, Mrazek RE, Walker L, Attems J, et al. Frontotemporal lobar degeneration FTLT-tau: preclinical lesions, vascular, and Alzheimer-related co-pathologies. *Journal of Neural Transmission*. 2015 Jan 4;122(7):1007–18