

## Controle nutricional: o caminho para conter a perda cognitiva precoce em casos de hipercolesterolemia familiar

### *Nutritional care: the pathway for avoiding cognition loss in patients with familial hypercholesterolemia*

Priscila Côrrea Ferreira<sup>1</sup>, Bsc, Cyntia Danyeli da Silva Machado<sup>1</sup>, Bsc, Tayana Silva de Carvalho<sup>1,2</sup>, PhD

1 Centro Universitário do Pará / Faculdade de nutrição / Belém, Pará, Brasil;

2 Herz- und Diabeteszentrum / Bad Oeyenhausen, Alemanha.

### Resumo

A hipercolesterolemia familiar é uma doença genética que afeta o metabolismo de lipídios e que em longo prazo pode influenciar a atividade cerebral, causando sérios prejuízos, ainda não profundamente compreendidos, no processo de comunicação celular. Nesse sentido, o objetivo do trabalho foi discutir não somente como o controle do colesterol pode conter a perda de cognição precoce em casos de hipercolesterolemia familiar, mas como também discutir a urgência em promover uma intervenção dietoterápica desde as fases iniciais da vida. No entanto, a literatura sobre o tema é limitada, havendo apenas dez artigos que se enquadravam nas seguintes combinações: hipercolesterolemia familiar vs perda cognitiva e hipercolesterolemia familiar vs perda cognitiva vs dieta e/ou intervenção nutricional. Esses estudos indicaram que o descontrole dos níveis de colesterol e a ausência de tratamento precoce aceleram o processo de perda cognitiva ainda em adultos jovens com hipercolesterolemia familiar. Além disso, a falta de intervenções nutricionais e terapêuticas adequadas aumenta a vulnerabilidade das células nervosas, que perderão funcionalidade sob altos níveis lipídicos. Dessa forma, o presente estudo chama atenção para a urgência de se identificar precocemente pacientes com hipercolesterolemia familiar e de se estabelecer uma intervenção terapêutica e dietoterápica precoce. Tendo como intervenção primária a modificação do tipo de consumo lipídico, para resguardar as células nervosas por um período maior de tempo. Com isso, seria possível desacelerar o processo de perda cognitiva em pacientes com hipercolesterolemia familiar.

**Palavras-chave:** colesterol; intervenção nutricional; comunicação celular; memória.

## **Abstract**

*Familial hypercholesterolemia is a genetic disease that affects lipid metabolism and can influence brain activity in the long term, causing serious damage, not yet deeply understood, to the cellular communication process. Therefore, the aim of this review was to discuss not only how cholesterol control can prevent early cognitive loss in cases of familial hypercholesterolemia, but also to discuss the urgency of inducing dietary intervention from the early stages of life. However, the literature on the topic is limited. We found only ten studies that fell into the following combinations: familial hypercholesterolemia vs cognitive loss and familial hypercholesterolemia vs cognitive loss vs diet and/or nutritional intervention. These studies indicated that uncontrolled cholesterol levels associated with lack of early treatment can accelerate the process of cognitive loss, even in young adults with familial hypercholesterolemia. Moreover, inadequate nutritional and therapeutic interventions increase the vulnerability of brain cells, leading to less functionality under high lipid levels. Thus, the present study draws attention to the urgency of early identification and the application of therapeutic intervention in familial hypercholesterolemia's patients. In this sense, the primary intervention might be the modification of the type of lipid intake in order to rescue the brain cells for as long as possible. Consequently, the process of cognitive loss in HF patients can be prevented.*

**Keywords:** *cholesterol; nutritional intervention; cell communication; memory.*

## **INTRODUÇÃO**

A hipercolesterolemia familiar (HF) é caracterizada por ser uma desordem genética autossômica dominante, no qual os níveis plasmáticos da lipoproteína de baixa densidade (LDL) são elevados acima dos níveis padrão, desde a infância, e essa alteração pode ser encontrada em vários indivíduos de uma mesma família <sup>1, 2</sup>. A HF pode ser causada por alterações nos genes ligados ao transportador de LDL, ao receptor de LDL (apolipoproteína (Apo) B e a pró-proteína *convertase subtilisin/kexin 9*), e/ou na proteína adaptadora do receptor de LDL <sup>1</sup>.

O diagnóstico da HF ocorre após avaliação do histórico familiar e clínico do paciente (testes genéticos, exame físico e de sangue) <sup>1, 3</sup>. No qual, estima-se que a prevalência com mutação homozigótica é de um caso a cada milhão de pessoas, e com mutação heterozigótica de um caso em cada 500 pessoas <sup>4</sup>. Desde a infância, os pacientes com HF já apresentam elevados níveis de LDL no plasma, o que resultará mais tarde em alterações na morfologia vascular (calcificação na artéria coronária) e no tamanho da espessura da carótida. Posteriormente, outras regiões também podem ser afetadas como: tendões, pele e cérebro, elevando o risco para o desenvolvimento de aterosclerose e acidente vascular encefálico <sup>2, 5, 6</sup>. Porém, recentemente, Zambón e colaboradores (2010), identificaram que pacientes com HF

podem desenvolver problemas neurológicos associados a uma perda cognitiva leve e precoce, uma vez que esses pacientes reportaram falhas de memória frequentes e não usuais desde as fases iniciais da vida <sup>7</sup>.

Possivelmente essas alterações podem ser o resultado de uma terapia ineficiente ou inexistente e também da ausência de um controle nutricional efetivo <sup>8</sup>. Em geral, a terapia começa ainda na infância, utilizando baixas doses de Estatinas® (inibidor da 3-hidroxi-3-metil glutaril-coenzima A redutase; HMG-CoA redutase), ou em combinação com Colesevelam®, um seqüestrador do ácido da bile. Em pacientes adultos, a terapia é caracterizada pela combinação de elevadas doses de estatinas com Ezetimiba® (inibidor da absorção de colesterol em nível intestinal e hepático) ou a utilização de inibidores da PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) (inibidor da produção de LDL) <sup>5</sup>.

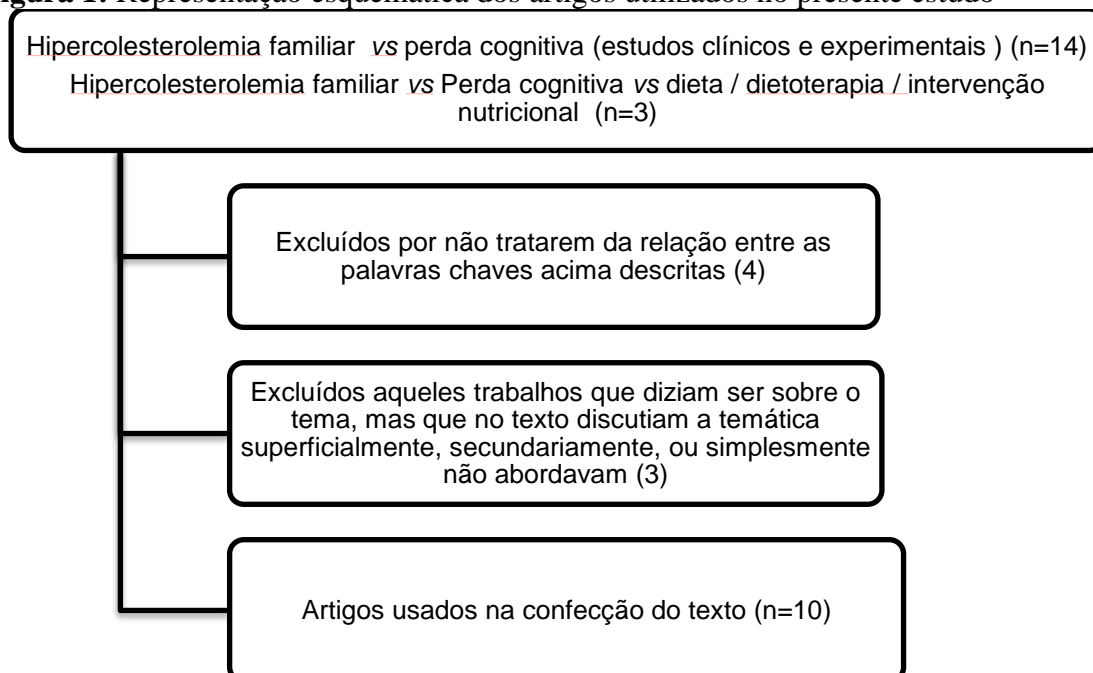
Contudo, somente as intervenções farmacológicas não são suficientes para controlar os altos níveis séricos de LDL e colesterol <sup>6</sup>. Uma vez que, esses pacientes têm elevadas chances de desenvolver severos prejuízos metabólicos e vasculares em longo prazo <sup>4,6</sup>. Logo, é importante compreender as alterações moleculares, principalmente em regiões mais complexas como o cérebro, entender sobre a urgência de se fazer uma intervenção dietoterápica precoce, traçar metas de mudança de vida e construção de novos hábitos e buscar meios de avaliar ao longo da vida os sinais de perda cognitiva <sup>9</sup>. Esse conhecimento poderia ajudar a eliminar ou controlar a formação de subprodutos provenientes do metabolismo lipídico, e conseqüentemente, preservar a atividade cerebral, principalmente no que concerne a manutenção da composição das membranas, sinapses, neurogênese, sinalização celular, e neurotransmissão <sup>4,10</sup>. Fatores esses que são primordiais para manter a comunicação saudável entre as células e evitar a perda da memória <sup>11</sup>. No entanto, essa temática ainda é pouco abordada mesmo dentro da comunidade médica e científica, limitando ainda mais o avanço do conhecimento sobre o tema. Sendo assim, o objetivo do trabalho foi incitar a discussão não somente sobre a importância do controle do colesterol (também por meio de dietético) para conter a perda cognitiva precoce em casos de hipercolesterolemia familiar, mas também sobre a urgência e necessidade de uma intervenção nutricional precoce.

## **METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão sistemática, que seguiu critérios de levantamento bibliográfico como: determinação da hipótese, seleção da literatura e análise e discussão dos

estudos encontrados. Foi baseado em artigos nos idiomas português, inglês e espanhol, publicados nas seguintes bases de dados: Portal de Periódicos da Capes, *PubMed*, *Lilacs*, *Scielo*, *MedLine* e *ScienceDirect*, nos últimos 20 anos. As palavras chaves utilizadas foram combinações dos seguintes termos: Hipercolesterolemia familiar vs perdas cognitivas vs intervenção nutricional/ dieta/ dietoterapia. Como critérios de inclusão, foram selecionados artigos que efetivamente apresentavam correlação entre os termos acima descritos. Porém, como critérios de exclusão, foram desconsiderados artigos que não efetivamente consideravam as correlações acima descritas. Além disso, foram excluídos artigos que não abordavam o tema de forma clara, apesar de contê-lo no título (**Figura 1**). Nesse contexto, após o cruzamento das palavras chaves foram obtidos dez artigos, resumos de congresso e/ou dissertações (**Figura 1**). Cada leitura foi realizada de forma analítica e comparativa, onde foi desenvolvida em duas etapas: (1ª) leitura de identificação, reconhecimento e familiarização com a temática e (2ª) leitura associativa e comparativa. Em suma, as características dos estudos clínicos e experimentais incluídos (testes cognitivos, avaliação nutricional e as conclusões gerais) foram, resumidamente, expostos nos quadros (**Quadros 1 e 2**, respectivamente) para melhor compreensão: 1) do que já se foi pesquisado sobre a temática, 2) das limitações dos estudos e 3) para melhor visualização do que é necessário ainda se pesquisar.

**Figura 1:** Representação esquemática dos artigos utilizados no presente estudo



## RESULTADOS E DISCUSSÃO

**Os elevados níveis de colesterol em casos de hipercolesterolemia familiar podem ser considerados um fator de risco para o declínio da função cognitiva.**

O **quadro 1** descreve estudos clínicos recentes que efetivamente identificaram que adultos jovens diagnosticados com hipercolesterolemia familiar apresentavam prejuízos cognitivos precoces e hiperlocomoção <sup>7, 12-15</sup>. Esses déficits foram observados em diferentes níveis de memória (espacial, episódica e verbal), indicando que não há um padrão de comprometimento das regiões cerebrais responsáveis pela cognição, mas claramente reforçam a vulnerabilidade das células nervosas frente à HF <sup>7, 12-15</sup>. Além disso, os testes comportamentais indicaram que o declínio cognitivo desses pacientes era similar aos resultados obtidos em pacientes nos estágios iniciais da doença de Alzheimer <sup>7, 12-15</sup>. Nesse contexto, é possível assumir que pacientes com HF têm uma elevada predisposição para desenvolver a doença de Alzheimer com o passar dos anos.

**Quadro 1** – Resumo dos estudos clínicos que avaliaram o efeito da hipercolesterolemia familiar no processo de perda cognitiva.

<b>Característica do estudo</b>	<b>Testes cognitivos</b>	<b>Avaliação Nutricional</b>	<b>Conclusões</b>	<b>Autores</b>
47 pacientes com sobrepeso e hipercolesterolêmicos diagnosticados com HF e com idade acima de 50 anos.	Mini-exame de estado mental; teste de escala de Inteligência <i>Wechsler</i> ; teste de escala da avaliação de demência; teste de recordação seletiva livre e guiada, e o teste de aprendizagem auditivo-verbal	O índice de massa corporal foi aferido no mesmo dia dos testes cognitivos.	Hipercolesterolemia precoce pode ser um fator de risco para o desenvolvimento da perda cognitiva leve	Zambon, et al (2010) <sup>7</sup>
70 pacientes com diagnosticados com HF e com idade acima de 50 anos.	13 testes neuropsicológicos seguidos por exames de imagem	Ausente	Apresentaram perda cognitiva leve com déficits de memória, orientação viso-espacial e função executora	Pappola, et al (2008) <sup>12</sup>

43 pacientes diagnosticados com HF, idade acima de 65 anos e que faziam uso de estatina há mais de 15 anos	Testes de fluência verbal, de memorização de palavras ( <i>Word List Learning, WLL</i> ) e de reconhecimento tardio de palavras ( <i>Word List Delayed Recall, WLDR</i> )	Ausente	Longo consumo de estatinas melhoravam a memória espacial	Hyttinen, et al (2010) <sup>13</sup>
18 pacientes diagnosticados com HF, entre 18 a 40 anos de idade, e que usavam estatinas por pelo menos 68 meses	Teste de aprendizagem de Califórnia e o teste de memória visual	Apenas dados sobre os níveis de colesterol sérico	Apresentavam déficits na memória episódica	Mauri et al (2016) <sup>14</sup>
18 pacientes com HF, entre 18 a 40 anos de idade, e que usavam estatinas por pelo menos 68 meses	Teste de aprendizagem de Califórnia; teste de memória visual e exploração visual, de velocidade motora, de atenção e flexibilidade mental, de fluência semântica e verbal, e de memória de trabalho	O índice de massa corporal foi aferido e o histórico familiar foi avaliado.	Apresentavam déficits na memória verbal	Ariza, et al (2016) <sup>15</sup>

Contudo, o diagnóstico ainda é um dos desafios mais elementares observados na prática clínica, uma vez que muitos desses pacientes não são diagnosticados no tempo certo, sendo que na maioria dos casos apenas após os 30 anos de idade <sup>16</sup>. Além disso, muitos deles desconhecem a causa, a origem e a gravidade da doença <sup>16</sup>, contribuindo para o início tardio (em média após os 40 anos) do tratamento. Valendo ressaltar, que muito desses casos permanecem ao longo de toda vida sem um diagnóstico fechado de HF. Portanto, nota-se que essa longa exposição, principalmente, dos neurônios hipocâmpais, a elevados níveis de LDL resultará na redução da polarização celular e conseqüentemente na diminuição da formação de sinapses <sup>17</sup>.

Além disso, esses estudos clínicos revelaram uma tendência maior de perda nas memórias episódica e verbal, indicando que a HF não induz uma perda lateralizada, e que pode estar atingindo regiões além do nível hipocâmpal, como áreas do córtex pré-frontal, por exemplo (**Quadro 1**) <sup>14, 15, 18, 19</sup>. Outro ponto importante é que o uso precoce de estatinas não somente reduziu os níveis séricos de colesterol, como também desacelerou o processo de

perda cognitiva<sup>13-15</sup>. Isso é mais uma prova que o controle metabólico precoce evita que o excesso de colesterol altere as estruturas celulares cerebrais e induza processos neurodegenerativos. Porém, os mecanismos responsáveis pela neuroproteção induzida pelas estatinas não foram devidamente explicados nos estudos citados acima, indicando uma necessidade de desenvolver pesquisas mais profundas que elucidem as alterações moleculares envolvidas nessa proteção<sup>7, 13</sup>.

Destaca-se ainda, que os dados clínicos obtidos nos estudos do **quadro 1** apresentaram várias limitações como: baixo número de participantes, curto tempo de observação, avaliação nutricional incompleta e ausência do diagnóstico precoce da HF. Ou seja, não foram encontrados estudos de coortes que pudessem avaliar quais foram os danos desde o diagnóstico da HF nas fases iniciais da vida até o aparecimento da perda cognitiva leve. Assim como, nenhum dos estudos incluídos relacionou a dieta como fator de risco para perda cognitiva em pacientes com HF<sup>7, 12-15, 20</sup>.

Outra limitação foi que o consumo alimentar dos pacientes não foi quantificado em nenhum dos estudos, sendo apenas o encontrado dados sobre o índice de massa corporal, em dois artigos. Porém, esses dois artigos indicaram que o sobrepeso estava atrelado aos altos níveis de colesterol, sendo este mais um potencial fator a ser controlado durante as intervenções dietéticas<sup>7, 15</sup>.

Portanto, na tentativa de mimetizar e entender sobre as alterações moleculares, estruturais e morfológicas produzidas pela HF, estudos experimentais foram realizados, utilizando animais jovens e/ou adultos com o receptor de LDL silenciado como um modelo de HF<sup>17, 20-22</sup>. Observou-se que esses animais apresentavam dano neuronal, psicomotor e cognitivo seguido de perda acentuada de neurônios hipocâmpais, distrofia neurítica, dano oxidativo, astrogliose, e  $\beta$ -amiloidose vascular (**Quadro 2**)<sup>21, 22</sup>. Além disso, Engel e colaboradores (2019) foram mais além e observaram que essas alterações estavam fortemente associadas com mudanças no metabolismo endógeno do colesterol, principalmente nas regiões de células precursoras neuronais<sup>20</sup>. Eles identificaram que a formação de estoque de lipídios em endolisossomos reduziu os níveis de “synaptophysin” (vesícula sináptica) nas células precursoras neuronais, alterou a expressão de receptores ApoE e diminuiu os genes relacionados ao metabolismo de esteróides que são importantes para proliferação e diferenciação celular, e sinalização intracelular<sup>20</sup>. Porém, recentemente, descobriu-se que no contexto da HF, as proteínas apoptóticas como Bax (*Bcl-2-associated X protein*) e *caspase-3*

apresentam uma expressão elevada, principalmente no hipocampo e no córtex pré-frontal <sup>19</sup>. Logo, essa descoberta indica que a hiperativação da via apoptótica poderia justificar a perda da comunicação celular de forma precoce <sup>19</sup>.

Curiosamente, alguns desses estudos também indicaram um efeito protetor das estatinas sob a perda cognitiva, reforçando ainda mais a idéia de que o controle dos níveis de colesterol seria uma forma de resguardar o processo de comunicação celular em longo prazo <sup>21, 22</sup>.

Outra semelhança observada é que os estudos experimentais contidos no **quadro 2** não forneceram nenhuma informação sobre o consumo alimentar, estado nutricional, peso corporal e alterações metabólicas dos animais <sup>21, 22</sup>. No entanto, essa ausência de dados sobre alterações em biomarcadores nutricionais é comum entre os estudos experimentais, uma vez que não há um método de avaliação nutricional padronizado e internacionalmente reconhecido para ser aplicado em modelos animais <sup>21, 22</sup>. Porém, essa escassez de dados impede que se faça uma análise mais profunda e consistente, correlacionando alterações metabólicas em nível molecular com mudanças nos biomarcadores nutricionais. Por conseguinte as intervenções dietoterápicas permanecem ainda inconclusivas.

**Quadro 2** – Resumo dos estudos experimentais que avaliaram o efeito da hipercolesterolemia familiar no processo de perda cognitiva.

<b>Característica do estudo</b>	<b>Testes cognitivos</b>	<b>Avaliação nutricional</b>	<b>Conclusões</b>	<b>Autores</b>
Camundongos C57BL/6 com o receptor de LDL silenciado (LDLr <sup>-/-</sup> ) tratados com Donepezil por 20 dias	Testes de reconhecimento de objeto. (Avaliação da memória espacial)	Ausente	Donepezil pode ser usado precocemente para prevenção da perda cognitiva e também para o combate a Doença de Alzheimer	Lopes, et al (2015) <sup>21</sup>
Camundongos jovens ou adultos com o receptor de LDL silenciado (LDLr <sup>-/-</sup> ) tratados com genfibrozila e Aβ1-40	Testes de realocação de objeto, alternância espontânea e labirinto em cruz elevado	Ausente	Elevados níveis de colesterol plasmáticos resultaram em maior déficit de memória espacial e operacional seguido por uma baixa polarização de neurônios hipocampais	Oliveira, (2015) <sup>17</sup>
Modelo murino de HF em animais jovens (camundongo transgênico)	Testes de Desempenho da atividade motora,	Quantificação dos níveis séricos de	Distrofia neurítica, dano oxidativo, astrogliose,	Ramirez, et al (2011) <sup>22</sup>



expressando apo B100 e com o receptor de LDL silenciado, LDLr <sup>-/-</sup> )	força muscular e memória espacial	lipídios e frações e medição da força muscular	β-amiloidose vascular, dano neural, psicomotor e cognitivo	
Modelo murino de HF em animais jovens com o receptor de LDL silenciado, LDLr <sup>-/-</sup>	Testes para avaliar métrica espacial, reconhecimento de objetos. Avaliação morfológica, molecular, e genética.	Ausente	Redução da neurogênese hipocampal e da proliferação de NPC no hipocampo	Engel et al 2019 <sup>20</sup>
Camundongos jovens ou adultos com o receptor de LDL silenciado (LDLr <sup>-/-</sup> )	Testes para avaliar a memória especial e medição da expressão da proteína Aβ, dos níveis moleculares dos receptores de LDL, e das proteínas relacionadas a apoptose nas regiões hipocampus e do córtex pré-frontal.	Ausente	Prejuízo cognitivo relacionado com o aumento da apoptose, mas não com a deposição de proteínas Aβ	Oliveira, et AL 2020 <sup>19</sup>

### **Intervenção nutricional como forma de conter a progressão da perda cognitiva.**

Indivíduos com HF, normalmente, apresentam níveis séricos elevados de LDL-c desde a infância, em torno de 150 mg/dl (classe IIB, nível B, de acordo com a I Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar) <sup>6</sup>. Isso significaria que desde as fases iniciais da vida, o cérebro terá o desafio de tentar metabolizar a grande oferta de lipoproteínas circulantes.

Logo, considerando o quadro clínico dos pacientes com HF, seria necessário um controle precoce na variação de peso corporal, e na ingestão alimentar <sup>6</sup>. Sendo que para crianças, o perfil lipídico da dieta deveria ser minuciosamente avaliado para evitar deficiências nutricionais e retardo no desenvolvimento <sup>23, 24</sup>.

De acordo com a Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar, seria importante dar preferência aos ácidos graxos monoinsaturados (oléicos) e poliinsaturados (linolênicos) por serem, não somente, essenciais ao homem, mas também por aumentar a proporção de HDL-c, e não LDL-c, em relação ao colesterol <sup>6</sup>. Gorduras “trans” deveriam ser

expressamente evitadas por favorecerem a formação de LDL-c <sup>6</sup>. Dessa forma, em substituição (principalmente no tratamento de crianças com HF), seria possível aumentar o consumo de fitoesteróis, já que estes podem bloquear a formação de micelas por terem estruturas semelhantes ao do colesterol<sup>6</sup>. Porém no geral, para melhor controle da hipercolesterolemia, deve-se recomendar um consumo menor que 300mg de colesterol ao dia <sup>6</sup>. Outras intervenções dietéticas como elevar consumo de fibras (>7 a 8g/dia) e diminuir o consumo de carboidratos simples, também teriam uma implicação positiva no controle do metabolismo lipídico <sup>6</sup>.

Interessantemente, algumas vitaminas também têm demonstrado um papel positivo no controle do perfil lipídico e na prevenção do declínio cognitivo em pacientes adultos sem HF <sup>25, 26</sup>. Uma vez que, estudos recentes indicaram que a suplementação de niacina (Vitamina B3) associado ao tratamento farmacológico foi apontado como uma alternativa para reduzir os níveis de LDL-C <sup>5</sup>. A vitamina B12 (presente em peixes, carnes, ovos e queijo) também induziu resultados promissores nesse sentido <sup>25, 26</sup>.

Porém, Ronald e colaboradores (2005), testaram a vitamina E em pacientes com perda cognitiva leve e não encontraram nenhuma evidência de que o tocoferol possa diminuir a progressão da doença <sup>27</sup>. Porém, é válido ressaltar que a ausência de dados positivos pode estar relacionada com a isoforma utilizada, uma vez que os compostos farmacêuticos disponíveis usam apenas a isoforma alfa, que não é completamente ativa.

A prática de exercícios físicos e a ausência do uso de cigarro seria um estilo de vida que deveria ser adotado desde cedo para o controle indireto do lipídico plasmático <sup>5, 28</sup>. Najamand (2015) destacou a importância do acompanhamento do paciente com HF por nutricionista, educador físico e psicólogo <sup>23</sup>. Uma vez que, o tratamento consiste em adaptar três objetivos primários: mudança na dieta, exercício e terapia comportamental ao longo de toda vida do paciente <sup>23</sup>.

Outros estudos têm avaliado a relação de diferentes tipos de dietas em processos de perdas cognitivas. Dentre esses tipos de dietas, tem-se como exemplo a dieta do mediterrâneo que apresentou resultados promissores, pois essa dieta foi associada com um lento declínio cognitivo, redução da progressão da doença de Alzheimer e melhorias na função cognitiva <sup>28, 29</sup>. Outra dieta que vem ganhando destaque são as abordagens dietéticas para controlar a hipertensão (*Dietary Approaches to Stop Hypertension – DASH*), por ser um plano alimentar

baseado em alimentos que reduzem o risco cardiovascular e que tem forte impacto na melhora cognitiva<sup>25</sup>. Contudo, em termos de dieta padrão para pacientes com HF, ainda não há nenhuma intervenção alimentar específica, mas alguns alimentos como a gordura do cacau puro e óleo de coco, são exemplos de gorduras que podem ser cautelosamente adicionadas na dieta<sup>6</sup>.

Sendo assim, se considerarmos somente as características da doença, entende-se que a intervenção dietética e farmacológica precoce para controle dos níveis lipídicos plasmáticos, seja a forma mais efetiva de prevenir as alterações moleculares e teciduais em longo prazo. Além disso, é importante que as intervenções dietéticas sejam direcionadas para cada região, e realidade socioeconômica e cultural dos pacientes. Uma vez que, os alimentos base diferem para cada região e em muitos casos podem ter uma composição elevada de colesterol.

## **PERSPECTIVAS FUTURAS**

Diante dos dados obtidos observou-se que nenhum dos estudos acima contribuiu para o entendimento sobre o papel da dietoterapia no processo de preservação da memória em pacientes com HF. Além disso, observamos que a intervenção é feita de forma tardia, e muitas das vezes após o aparecimento da exaustão metabólica cerebral, que provavelmente ocorre junto com o aparecimento dos primeiros sintomas.

Parte dessa ausência de dados na literatura se deva pelo fato de que os estudos se direcionaram mais em elucidar o efeito da HF nas doenças cardiovasculares e acidente vascular encefálico. Uma vez que, o conhecimento sobre os efeitos teratogênicos do colesterol está mais avançado.

Contudo, recentes observações feitas por Ramires e colaboradores (2011) sinalizam uma semelhança entre as vias ativadas pela HF e pela doença de Alzheimer<sup>22</sup>. Em ambos os modelos de doença os animais apresentavam alteração nos níveis de colesterol seguidos por atraso psicomotor e cognitivo, atrofia cerebral, dano neural e aumento na produção de espécies reativas de oxigênio, de marcadores pró-inflamatórios, e deposição de  $\beta$ -amilóide<sup>22</sup>. Outro estudo indicou que elevados níveis séricos de colesterol ao longo da vida pode desencadear o polimorfismo da TGF- $\beta$ 1 (fator de crescimento transformador beta 1), uma proteína responsável pelo desenvolvimento da doença de Alzheimer, e que se caracteriza por gerar fibroses vascular, alterar a sinalização cerebral e aumentar a atividade neurotóxica da proteína  $\beta$ -amilóide<sup>30</sup>. Portanto, é possível que em pacientes com HF essa proteína também

esteja tendo o mesmo comportamento, sendo, portanto, uma possível via responsável pela perda cognitiva precoce.

Sendo assim, há necessidade de melhor compreender o comprometimento cognitivo a partir da hipercolesterolemia de fator genético, utilizando modelos experimentais de HF, ou até estudos clínicos-observacionais em pacientes com HF. Da mesma forma, ainda subsiste o desafio quanto ao controle dos níveis lipídicos, que deve ser baseado na intervenção farmacológica precoce, no acompanhamento nutricional e na inclusão de hábitos alimentares direcionados a este grupo <sup>23</sup>.

Adicionalmente com a avaliação nutricional e física, seria necessário realizar frequência alimentar completa e também um recordatório alimentar semanal, para poder acompanhar o consumo do paciente, principalmente na fase inicial do tratamento. Diversos aplicativos têm sido desenvolvidos para quantificar o consumo calórico, sendo uma ferramenta importante na prática da avaliação nutricional em um futuro próximo. Mas, especificamente, em relação à frequência alimentar já existem questionários múltiplos como o de *Willett* desenvolvido em Harvard e o *Block* que permitem realizar uma frequência alimentar por inúmeros meses e anos. Esses questionários poderiam ajudar muito nos estudos de perdas cognitivas e poderiam elevar a compreensão da relação dieta, estilo de vida, perfil alimentar e cognição <sup>25</sup>. No entanto, seria necessário adaptar esses questionários para realidade brasileira. Além disso, pessoas com renda familiar baixa e com alto risco de insegurança alimentar e nutricional, seria o grupo de maior desafio. Uma vez que a dieta nessa classe social, muitas vezes é baseada em alimentos com caloria vazia e a frequência de consumo alimentar varia de acordo com a disponibilidade do alimento.

Em resumo, dentro os aspectos citados acima, o controle dos níveis plasmáticos, o conhecimento do histórico familiar e uma anamnese detalhada sobre o estilo de vida do paciente como: horas de sono, frequência da prática de atividade física, quantidade e tipo de alimento, horário da alimentação, de estudo e de leitura, assim como: perguntas sobre níveis de atenção ou memória, devem ser informações imprescindíveis para tratar um paciente com HF. Essas informações ajudarão na compreensão do avanço da doença, na identificação dos primeiros sinais de perdas cognitivas e delimitar qual a influência da dieta nesse contexto.

## **CONCLUSÕES**

Baseado nos estudos clínicos e experimentais discutidos no presente estudo,

observou-se que a prolongada exposição das células cerebrais aos altos níveis de colesterol (principalmente LDL-c), podem induzir uma progressiva e precoce perda cognitiva. Deste modo, a alta concentração de lipoproteínas pode modificar a sinalização celular de forma a inibir o processo de neurogênese, diminuindo, por conseguinte a comunicação entre as células. Provavelmente, essa cascata de eventos é desencadeada desde as fases iniciais da vida, e se acentua mediante a ausência de tratamento com o passar dos anos. Isso dificulta a compreensão sobre quando o cérebro começa a dar sinais de exaustão metabólica e funcional. Além disso, ainda pouco se sabe sobre quais os componentes da dieta que devem ser modificados no sentido de evitar essa exaustão.

Contudo, essas conclusões se resumem a uma necessidade primária que é desacelerar a formação exacerbada de lipoproteínas de baixa densidade. Logo, as intervenções deverão priorizar a oferta de ácidos graxos que aumentem a proporção de HDL. Esse controle, no entanto, é desafiador, pois nem todos os indivíduos respondem ao tratamento de forma semelhante. Além disso, terapias isoladas (farmacológicas ou dietoterapia) têm baixa eficiência, principalmente quando o diagnóstico é tardio.

Portanto, com esse trabalho, queremos chamar atenção sobre a urgência de se discutir esses pontos, mesmo sendo um tópico novo. Sendo que, a ciência da nutrição tem um papel fundamental e chave, pois é conhecendo os alimentos e a fisiologia humana, que será possível ajudar a controlar o metabolismo de cada indivíduo diagnosticado com HF com maior eficiência e precisão. Além disso, a neuronutrição já tem provado que o cérebro é uma maquinaria que necessita de uma boa nutrição para suportar todas as atividades metabólicas que ocorrem nessa região, perdendo, portanto, sua funcionalidade quando a composição nutricional permanece em longo prazo inadequado. Logo, diante de níveis tóxicos de certos nutrientes, como o colesterol, vias de morte celular tenderão a serem ativadas mais frequentemente, comprometendo a condução da informação, que se traduzirá em algum momento em perda cognitiva.

## **AGRADECIMENTO**

Ao apoio financeiro concedido pelo CNPq na modalidade doutorado pleno no exterior para autora correspondente.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Sarraju A, Knowles JW. Genetic testing and risk scores: Impact on familial hypercholesterolemia. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:5.
2. Castro PS, Oliveira FL. Prevention of atherosclerosis and drug treatment of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J).* 2009;85:6-14.
3. Marais AD. Familial hypercholesterolaemia. *Clin Biochem Rev.* 2004;25:20.
4. Merchán A, Ruiz ÁJ, Campo R, Prada CE, Toro JM, Sánchez R, et al. Hipercolesterolemia familiar: artículo de revisión. *Rev Colomb Cardiol.* 2016;23:4-26.
5. McGowan MP, Hosseini Dehkordi SH, Moriarty PM, Duell PB. Diagnosis and treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e013225.
6. Santos RD, Gagliardi ACM, Xavier HZ, Casella Filho A, Araújo DB, Cesena FY, et al. I diretriz brasileira de hipercolesterolemia familiar (hf). *Arq Bras Cardiol.* 2012;99:44.
7. Zambon D, Quintana M, Mata P, Alonso R, Benavent J, Cruz-Sanchez F, et al. Higher incidence of mild cognitive impairment in familial hypercholesterolemia. *Am J Med.* 2010;123:267-74.
8. Leitão FRG. Estudo bioquímico e molecular de famílias com hipercolesterolemia familiar [dissertação]. Lisboa: Universidade de Lisboa; 2012. 129 f.
9. Rabelo LM. Fatores de risco para doença aterosclerótica na adolescência. *J Pediatr.* 2001; 77(Supl.2).
10. Bazinet RP, Layé S. Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease. *Nat Rev Neurosci.* 2014;15:771-85.
11. Don-Doncow N, Vanherle L, Matthes F, Petersen SK, Matuskova H, Rattik S, et al. Simvastatin therapy attenuates memory deficits that associate with brain monocyte infiltration in chronic hypercholesterolemia. *NPJ Aging Mech Dis.* 2021 Aug 4;7(1):19.
12. Pappolla MA, Ros E, Sambamurti K, Pocovi M, Nicholas J, Mata P, et al. O1-01-08: Cognitive impairment in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Alzheimer's & Dementia.* 2008;4:T108.
13. Hyttinen L, TuulioHenriksson A, Vuorio AF, Kuosmanen N, Härkänen T, Koskinen S, et al. Long-term statin therapy is associated with better episodic memory in aged familial hypercholesterolemia patients in comparison with population controls. *J Alzheimers Dis.* 2010;21(2):611-617.
14. Mauri M, Cuenca N, Borrallo RM, Romero E, Ottino J, García-García I, et al. Episodic memory performance in young adults with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2016:252.
15. Ariza M, Cuenca N, Mauri M, Jurado MA, Garolera M. Neuropsychological performance of young familial hypercholesterolemia patients. *Eur J Intern Med.* 2016:34.
16. Santos RD, Pereira C, Cesena F, Laurinavicius AG, Tabone V, Bittencourt MS. Percepção inadequada do risco cardiovascular e baixo conhecimento sobre

- hipercolesterolemia familiar em indivíduos com hipercolesterolemia grave Arq Bras Cardiol. 2021;116:706–12.
17. Oliveira Jd. Mecanismos moleculares que relacionam a hipercolesterolemia familiar à doença de Alzheimer [tese]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 2015. 150 f.
  18. Fletcher PC, Shallice T, Dolan RJ. The functional roles of prefrontal cortex in episodic memory. I. Encoding. *Brain*. 1998;123:9-48.
  19. Oliveira Jd, Engel DF, Paula GCd, Melo HM, Lopes SC, Ribeiro CT, et al. Ldl receptor deficiency does not alter brain amyloid- $\beta$  levels but causes an exacerbation of apoptosis. *J Alzheimers Dis*. 2020;73:585-96.
  20. Engel DF, Grzyb AN, Oliveira Jd, Pöttsch A, Walker TL, Brocardo PS, et al. Impaired adult hippocampal neurogenesis in a mouse model of familial hypercholesterolemia: A role for the ldl receptor and cholesterol metabolism in adult neural precursor cells. *Mol Metab*. 2019;30:1-15.
  21. Lopes JB, de Oliveira J, Engel DF, de Paula GC, Moreira EL, de Bem AF. Efficacy of donepezil for cognitive impairments in familial hypercholesterolemia: Preclinical proof of concept. *CNS Neurosci Ther*. 2015;21:964-6.
  22. Ramirez C, Sierra S, Tercero I, Vazquez JA, Pineda A, Manrique T, et al. Apob100/ldlr-/- hypercholesterolaemic mice as a model for mild cognitive impairment and neuronal damage. *PLoS One*. 2011;6:e22712.
  23. Najam O, Ray KK. Familial hypercholesterolemia: A review of the natural history, diagnosis, and management. *Cardiol Ther*. 2015;4:25-38.
  24. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, et al. Familial hypercholesterolemia: Screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: Clinical guidance from the national lipid association expert panel on familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5.
  25. Smith PJ, Blumenthal JA. Dietary factors and cognitive decline. *J Prev Alzheimers Dis*. 2016;3:53-64.
  26. Clarke RHG, Richards S. Effect of vitamins and aspirin on markers of platelet activation, oxidative stress and homocysteine in people at high risk of dementia. *J Intern Med*. 2003;254.
  27. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S, et al. Vitamin e and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med*. 2005.
  28. Arden R, Barry, Deirdre E. O'Neill, Graham MM. Primary prevention of cardiovascular disease in older adults. *Can J Cardiol*. 2016 Sep;32(9):1074-81.
  29. Hardman RJ, Kennedy G, Macpherson H, Scholey AB, Pipingas A. Adherence to a mediterranean-style diet and effects on cognition in adults: A qualitative evaluation and systematic review of longitudinal and prospective trials. *Front Nutr*. 2016;3:22.

30. Tong XK, Trigiani LJ, Hamel E. High cholesterol triggers white matter alterations and cognitive deficits in a mouse model of cerebrovascular disease: Benefits of simvastatin. *Cell Death Dis.* 2019;10:89.

**Como citar este artigo:**

Carvalho TS. Controle nutricional: o caminho para conter a perda cognitiva precoce em casos de hipercolesterolemia familiar. *SEMEAR.* 2021 jul-dez;3(4):13-28.