

## Estratégias de Prevenção

Acredita-se que as alterações patológicas encontradas na doença de Alzheimer (DA) comecem uma ou duas décadas antes de aparecerem os sintomas. Portanto, vários pesquisadores tentaram encontrar meios farmacológicos de poder prevenir a mais terrível doença do século, aquela em que a pessoa vai embora, estando presente - até os dias de hoje não existe prevenção para a DA. Algumas tentativas têm sido propostas:

### Ácidos graxos insaturados ômega-3

A ingestão alimentar de ácidos graxos insaturados ômega-3 ( $\Omega$ -3), o ácido docosa hexaenóico e eicosapentaenóico, encontrados geralmente em peixes podem ter alguma relevância no tratamento de pacientes com doença de Alzheimer (DA) em fase muito leve. Esses achados sugerem que a ingestão de ácidos graxos insaturados  $\Omega$ -3 pode ser efetiva como estratégia de prevenção, mas têm pouca influência na progressão da doença.

### Antioxidantes

Os radicais livres são produtos comuns do metabolismo neuronal que consomem oxigênio e o seu excesso pode causar estresse oxidativo que leva à lesão celular. Há consideráveis evidências do estresse oxidativo na patogênese da doença de Alzheimer (DA), que possivelmente ocorreria antes do aparecimento dos sintomas e da formação dos marcadores típicos da DA. O uso profilático de antioxidantes como vitamina E, vitamina C,  $\beta$ -caroteno, ácido  $\alpha$ -lipóico, co-enzima Q-10, selênio e outros possivelmente protegeriam as células da lesão pelos radicais livres. Foi demonstrado que o uso da vitamina E em dose acima de 400 UI/dia aumenta a mortalidade. Embora, a vitamina E dos alimentos pode estar associada a um menor risco de DA em indivíduos que não apresentam a apolipoproteína-E com o alelo  $\Omega$ 4.

### Compostos polifenólicos

Uma menor prevalência de doença de Alzheimer (DA) foi correlacionada com o consumo regular de sucos de frutas e vinho tinto, que contêm polifenóis como: quercetina, catequina e o resveratrol, incluindo o consumo de curcumina que é encontrado na Índia, onde a incidência de DA é uma das mais baixas do Mundo. A curcumina tem atividades antiinflamatórias, antioxidantes, inibitórias sobre a formação de fibrilas de  $\beta$ -amilóide, reduz os níveis de peptídeo  $\beta$ -amilóide solúvel e insolúvel, e reduz a quantidade de placas amilóides em modelos de animais. O caril é uma especiaria indiana para preparar pratos de carne, peixes etc., e basicamente contém: gengibre, pimenta dedo-de-moça, pimenta vermelha, canela em rama, cominho, pimenta-do-reino, cardamomo, cravo, erva-doce, cúrcuma, e coentro em grãos. Tem estudo sendo realizado com curcumina em pacientes com DA em fase leve e moderada.

### Drogas antiinflamatórias não-hormonais

Numerosos estudos sobre as placas amilóides e os emaranhados neurofibrilares demonstraram a presença de marcadores inflamatórios, incluindo a micróglia ativada, proteínas envolvidas na resposta de fase aguda e de componentes da cascata do complemento. A resposta inflamatória danifica neurônios e pode contribuir para a perda gradual das funções sinápticas no hipocampo e no córtex cerebral na doença de Alzheimer (DA). Várias drogas como celecoxibe, rofecoxibe, nimesulida, diclofenaco, naproxeno e outras não conseguiram demonstrar um benefício significativo em pacientes com DA em fase leve a moderada. A possível eficácia parece estar mais relacionada com a sua atividade moduladora de secretases do que à sua ação antiinflamatória.

## **Estatinas**

O gene da apolipoproteína-E (APO-E) alelo  $\Omega 4$ , um importante fator de risco para doença de Alzheimer (DA) de início tardio, codifica a isoforma  $\Omega 4$  da APO-E, uma molécula envolvida no transporte do colesterol e o turnover da membrana neuronal. As pesquisas mostram que a APO-E  $\Omega 4$  está associada a um aumento quantitativo de  $\Omega$ -A no cérebro. Um estudo epidemiológico envolvendo 1000 idosos mostrou uma associação entre o aumento dos níveis de colesterol e o risco de DA em indivíduos que não possuem o alelo APO-E  $\Omega 4$ . Apesar de não se saber qual mecanismo as estatinas poderiam dificultar os sintomas da DA, algumas hipóteses podem ser levantadas como atuar na: sensibilidade da  $\Omega$ -secretase ao conteúdo de colesterol dos lipídios, menor disponibilidade de precursores isoprenóides bioativos do colesterol, alterações inflamatórias ou da ativação da micróglia em resposta ao tratamento com as estatinas. Três tipos de estatinas estão sendo estudadas para prevenção da DA: atorvastatina, rosuvastatina e simvastatina. Mais estudos estão sendo realizados para determinar qual o seu papel e se existe particularidades entre elas na prevenção da DA.

## **Ginkgo biloba**

Dados pré-clínicos indicam que o Egb-761 inibe a agregação de fibrilas  $\beta$ -amilóide, sugerindo que o ginkgo poderia proporcionar efeitos neuroprotetores. As evidências de achados pré-clínicos e clínicos sugerem que uma avaliação mais abrangente da eficácia do ginkgo na prevenção da DA deveria ser realizada.

## **Terapia cognitiva**

A partir dos 40 anos toda pessoa deveria iniciar uma nova atividade intelectual teórica e prática por cerca de cinco anos. Estratégias neuropsicológicas de estimulação podem ser realizadas, considerando as particularidades de cada paciente. As atividades devem ser programadas de forma não alheatória, mas de acordo com a patologia, a sintomatologia e a necessidade do paciente. O exercício mental e o aprendizado podem aumentar a rede de conexões no córtex cerebral. Os mesmos princípios também são empregados com relação às estratégias fonoaudiológicas, utilizando os caminhos da linguagem para facilitar a comunicação do pensamento lingüístico. Portanto, retardar o início da DA em cinco anos reduziria muito o número de pessoas doentes.

## **Terapia de reposição hormonal**

Ainda é um assunto controverso o uso da terapia de reposição hormonal (TRH) como tratamento preventivo de demência na menopausa. Mulheres que podem fazer TRH após a menopausa poderiam reduzir o risco de demência ou apenas manter suas funções hormonais. Por outro lado, a TRH aumenta o risco de: acidente vascular encefálico isquêmico, e estimula o crescimento do câncer de mama, e produz um risco discretamente maior de provável demência e declínio cognitivo em mulheres saudáveis na pós-menopausa. Por isso, a avaliação clínica da TRH como terapia adjuvante na prevenção da doença de Alzheimer (DA) em mulheres pós-menopausa foi interrompida. O especialista saberá informar se o uso da TRH pós-menopausa trará mais benefícios do que prejuízos. Entretanto, pesquisadores observaram que os receptores do hormônio luteinizante (LH), do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) e de ativinas estão presentes nos neurônios e a desregulação desse sistema pós-menopausa e andropausa poderia promover alterações na estrutura e função dos neurônios. Evidências experimentais e epidemiológicas revelaram que os níveis de LH estão elevados no soro e nos neurônios piramidais de pacientes com DA, e que o uso de agonista do GnRH (VP4896) em pacientes com câncer de próstata está associado a uma redução de processos neurodegenerativos.