

Dieta Mediterrânica e Doença de Alzheimer

Resumo

Introdução: A doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa cuja característica clínica principal é a perda de memória que interfere com as actividades diárias, conduzindo a debilitação física e morte. É uma doença cuja prevalência está a aumentar e que acarretará graves custos aos sistemas de saúde. Existe actualmente um grande interesse nas fases prodrómicas da doença, nomeadamente no defeito cognitivo ligeiro, definido como um défice da memória e de outras funções cognitivas mas que não interfere com as actividades diárias que pode preceder a doença de Alzheimer. O principal factor de risco para a doença de Alzheimer é a idade, mas estão implicados outros factores genéticos e ambientais. A dieta mediterrânica é o padrão alimentar praticado nos países da bacia do Mar Mediterrâneo. Caracteriza-se pela ingestão abundante de cereais integrais, frutas e legumes, pela ingestão moderada de peixe, ovos, lacticínios e carnes brancas e pela ingestão escassa de carnes vermelhas, batatas, cereais refinados, doces e também pela prática regular de exercício físico. O azeite é a principal fonte de gordura e o vinho é consumido em quantidades moderadas. A dieta mediterrânica é um padrão alimentar cujo potencial protector de doenças cardiovasculares e cancro está bem documentado. Intervenções na área da prevenção da doença de Alzheimer e no atraso da conversão do defeito cognitivo ligeiro em doença de Alzheimer estão a ser estudadas.

Objectivo: Revisão do conhecimento científico actual sobre a relação entre dieta mediterrânica e a doença de Alzheimer.

Desenvolvimento: O stress oxidativo, a inflamação, o metabolismo da homocisteína e o metabolismo lipídico são mecanismos implicados na doença de Alzheimer. Portanto é

admissível que certos padrões alimentares como a mediterrânica que promovem um bom perfil lipídico, boa disponibilidade de vitaminas e anti-oxidantes e até de substâncias anti-inflamatórias possam ter um papel protector da doença de Alzheimer.

Conclusão: Começa a existir alguma informação credível que apoie a relação entre dieta mediterrânica e a doença de Alzheimer, no entanto são necessários estudos de larga escala e sobretudo ensaios clínicos randomizados para que se possam fazer recomendações específicas aos indivíduos em risco e aos doentes de Alzheimer. É razoável recomendar à população em geral exercício físico e a dieta mediterrânica pois está largamente provado que é um estilo de vida que prolonga e melhora a qualidade de vida.

Palavras-chave: *Mediterranean diet, Alzheimer's disease, dementia, mild cognitive impairment, omega-3 fatty acids, vitamins, vitamin D, red wine, nutrition, glycemic load.*

Mediterranean Diet and Alzheimer's Disease

Abstract

Introduction: Alzheimer's disease is a neurodegenerative disorder whose main clinical feature is memory loss that interferes with daily activities, leading to physical debilitation and death. It is a disease whose prevalence is increasing and it would entail serious costs to the health systems. The main risk factor for Alzheimer's disease is age, but genetic and environmental factors are also implicated. Mild cognitive impairment is a deficit of memory that does not interfere with daily activities and it may precede Alzheimer's disease. The Mediterranean diet is the diet practiced in the countries of the Mediterranean basin. It is characterized by regular exercise, by eating plenty of whole grains, fruits and vegetables, by the moderate ingestion of fish, eggs, milk and white meat and low intake of red meat, potatoes, refined grains and sweets. Olive oil is the main source of fat and wine is consumed in moderate amounts. The Mediterranean diet is a dietary pattern which has potentially protective of cardiovascular disease and cancer is well documented. Interventions in the prevention of Alzheimer's disease and delay of the conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease are being studied.

Objective: To review the existing scientific knowledge on the relationship between Mediterranean diet and Alzheimer's disease.

Development: Oxidative stress, inflammation, homocysteine and lipid metabolism are part of the pathophysiology of Alzheimer's disease. Therefore it is conceivable that the Mediterranean diet once it promote a good lipid profile, good availability of vitamins and antioxidants and even anti-inflammatory elements may have a protective role in Alzheimer's disease.

Conclusion: There are some credible information to support the connection between Mediterranean diet and Alzheimer's disease, but lack large-scale studies and especially randomized clinical trials are needed to make specific recommendations for individuals at risk and to Alzheimer's patients. It is reasonable to recommend to the general public to practice physical exercise and Mediterranean diet once it is widely established that it is a lifestyle that extends and improves quality of life.

Key-words: *mediterranean diet, Alzheimer's disease, dementia, mild cognitive impairment, omega-3 fatty acids, vitamins, vitamin D, red wine, nutrition, glycemic load.*

Lista de abreviaturas

AA – Ácido araquidónico

AGPICL – Ácidos gordos polinsaturados de cadeia longa

AG ω 3 – Ácidos gordos ómega-3

AINEs – anti-inflamatórios não esteróides

ApoE – Apolipoproteína E

DA – Doença de Alzheimer

DCL – defeito cognitivo ligeiro

DCV – Doenças cardiovasculares

DHA – Ácido docosahexanóico

EPA - Ácido ecosapentanóico

Gama GT- gama-glutamil transpeptidase

HDL – Lipoproteína de alta densidade

Dieta Mediterrânica e Doença de Alzheimer

1. Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa cuja principal manifestação clínica é o defeito de memória, mas que acaba por afectar outras áreas da função cognitiva como a atenção, aprendizagem, linguagem, compreensão, orientação espacial, julgamento e resolução de problemas, com um impacto progressivo nas actividades diárias. Segundo um estudo publicado em 2005 para determinar a prevalência global de demência, no ano de 2001 havia 24 milhões de pessoas com demência em todo o mundo (1). Tendo em conta o envelhecimento populacional, estima-se que a cada 20 anos estes números dupliquem, ou seja, prevê-se que haja 40 milhões de pessoas com demência em 2020 e 80 milhões em 2040 (1). Actualmente a DA é considerada a principal causa de demência, sendo responsável por cerca de 60% de todos os casos (2). Não há estratégias curativas ou preventivas comprovadas para DA, o que se deve ao facto de ainda não se conhecer na globalidade a fisiopatologia desta doença. Por outro lado, pelas suas características clínicas a DA, mais do que qualquer outra doença crónica, causará graves encargos ao sistema de saúde pública. Os tratamentos farmacológicos têm um efeito sintomático e limitado no tempo e não estão disponíveis em todo o mundo. Compreende-se assim a importância de conhecer os hábitos que possam prevenir o aparecimento de demência e por outro lado quais as condutas que têm levado ao aumento da prevalência da DA nos últimos anos. O envelhecimento populacional reforça a necessidade de uma estratégia preventiva e de tratamento para doenças crónicas como a DA, que envolve sofrimento, stress e angústia tanto para os doentes como para os cuidadores.

Os mecanismos fisiopatológicos que condicionam os danos neuronais na DA sugerem que a doença é causada por factores ambientais comuns aos envolvidos no envelhecimento dos

restantes órgãos do corpo. No entanto, apesar de a demência estar associada à idade, ela não é uma consequência inevitável do envelhecimento (3), algumas pessoas chegam aos 90 anos com funções cognitivas adequadas, enquanto outras desenvolvem doenças neurodegenerativas pouco depois dos 50 anos. As explicações para tais diferenças são complexas e implicam interações entre o potencial genético e o ambiente (4). O tratamento da DA foca-se nestes dois aspectos do envelhecimento cerebral. Nesta revisão focar-me-ei nos factores ambientais, nomeadamente a dieta. A manipulação dos factores ambientais pode ser usada para promover um envelhecimento saudável do cérebro, usando quer produtos farmacológicos, quer nutrientes que contrariem os efeitos negativos da idade e que promovam a integridade neuronal. Estas estratégias poderão evitar tanto o aparecimento da doença como a progressão da doença. Admite-se que padrões alimentares ricos em gorduras saturadas e álcool (5) e deficientes em antioxidantes e vitaminas possam promover o aparecimento da doença, enquanto padrões alimentares ricos em gorduras não saturadas, vitaminas, antioxidantes e vinho (especialmente o vinho tinto), em quantidades moderadas parecem diminuir o risco de DA (6).

A dieta mediterrânica é um padrão alimentar que comprovadamente traz benefícios para a saúde e diminui a mortalidade, não só nos países que culturalmente praticam dieta mediterrânica, mas também nos Estados Unidos da América e no norte da Europa (7).

Tendo em conta que a prevalência de DA aumenta com a idade, estima-se que se se pudesse retardar o aparecimento da DA em cinco anos, através da dieta ou de novos fármacos, poder-se-ia diminuir o número de pessoas com DA em 50% no ano de 2050 (8).

Sendo a DA uma doença com elevada prevalência, com impacto socioeconómico tão considerável e para a qual não há cura conhecida, é urgente conhecer os mecanismos causais e preventivos desta doença. É nesta procura que se insere este artigo de revisão.

2. Métodos

A pesquisa na literatura teve início no dia 21 de Abril de 2010 até 18 de Janeiro de 2011. As bases de dados utilizadas na pesquisa incluíram PubMed Central e Cochrane Database of Systematic Reviews.

As palavras-chave usadas foram: *Mediterranean diet, Alzheimer's disease, dementia, mild cognitive impairment, omega-3 fatty acids, vitamins, vitamin D, red wine, nutrition, glycemic load*. Também se usaram junções de palavras como *Mediterranean diet and Alzheimer disease* para reduzir a procura.

Foram usados novos artigos recorrendo às referências dos artigos inicialmente encontrados, usando quer os nomes dos artigos, quer os autores ou os nomes dos seus projectos.

3. Objectivo

Revisão do conhecimento científico existente sobre a relação entre dieta mediterrânica e DA.

4. A Doença de Alzheimer (DA)

A DA foi descrita pela primeira vez pelo psiquiatra e neuropatologista alemão Alois Alzheimer em 1906, que observou os marcadores histopatológicos típicos da doença (placas senis e tranças neurofibrilares) numa doente de 51 anos de idade que apresentava defeito de memória a curto prazo, problemas de linguagem e comportamentos imprevisíveis. Desde a sua primeira descrição, esta doença inicialmente rara transformou-se numa das doenças mais frequentes e incapacitantes dos mais idosos (9). A DA é uma doença neurodegenerativa progressiva e fatal; desde o diagnóstico inicial a duração mediana da sobrevivência é de 4,2

anos para homens e 5,7 anos para as mulheres. O defeito cognitivo ligeiro (DCL) pode preceder a DA; este conceito tem evoluído ao longo do tempo, mas essencialmente refere-se a uma perturbação da memória, relativamente ao esperado para a idade, suficientemente grave para ser notada por outros e confirmado em testes de função cognitiva, mas que não interfere com as actividades diárias (9). Já a demência, como a DA, é definida como um declínio da função em áreas múltiplas da função cognitiva, que inclui obrigatoriamente a memória e pelo menos um domínio como a atenção, aprendizagem, linguagem, compreensão, orientação espacial, julgamento e resolução de problemas, com agravamento progressivo e com impacto obrigatório nas actividades diárias. A DA, relativamente a outras formas de demência, caracteriza-se clinicamente por defeito da memória mais precoce e mais severo e acompanhado de outras perturbações de forma gradativa. O DCL é precisamente esta fase mais precoce da DA, em que o defeito é puramente da memória sem implicação nas actividades da vida diária. A prevalência de DCL é estimada entre 14-18% da população com mais de 70 anos, o que significa que na Europa cerca de 14 milhões de pessoas sofrem deste problema. Em cinco anos, aproximadamente metade dos doentes com DCL convertem em DA ou noutra forma de demência, assim é fundamental determinar quais os factores que possam atrasar ou prevenir a conversão (10).

4.1 Factores de risco da Doença de Alzheimer

A idade é o factor de risco mais importante para a DA. Outros factores de risco conhecidos para a DA são genéticos: história familiar, síndrome de Down, mutações nos cromossomas 14, 1 e 21 (associadas a formas precoces e autossómicas dominantes da doença), e polimorfismo da Apolipoproteína E ϵ 4 no gene da Apolipoproteína E (ApoE) situado no cromossoma 19. Este último é o factor de risco mais significativo nas formas familiares tardias (2).

Embora a genética tenha um papel primordial no risco de aparecimento de DA precoce, na maioria dos doentes com DA, a doença apresenta-se de forma tardia e tem por base a interligação entre múltiplos factores genéticos e ambientais. Os factores de risco cardiovasculares são cada vez mais reconhecidos como factores de risco para DA. A aterosclerose, hipertensão arterial, obesidade, acidentes vasculares isquémicos, estenose carotídea, diabetes, tabaco, dislipidémia, consumo de álcool, síndrome anti-fosfolipídica e fibrinogénio elevado, são factores de risco referidos como prováveis (5,11). Frequentemente estes factores de risco são cumulativos num mesmo doente.

Estima-se que alguns factores de risco vasculares, particularmente o enfarte cerebral e a hipertensão, estarão envolvidos em metade dos casos de demência (DA, demência vascular e demência mista) (2). Outros factores de risco sugeridos são outros polimorfismos de susceptibilidade situados no cromossoma 6 e 12, sexo feminino, baixa escolaridade, traumatismo craniano, tóxicos ambientais (alumínio) e profissionais (solventes orgânicos) (2). São ainda propostos na literatura factores protectores da doença como genotipo $\epsilon 2$ da apolipoproteína, escolaridade elevada, vida social activa, anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), estrogénios, anti-hipertensores, consumo de ácidos gordos ómega-3 (AG $\omega 3$) e antioxidantes (2,3). Alguns destes factores de protecção têm sido estudados como estratégias terapêuticas. Demonstrou-se em múltiplos modelos animais que os AINEs reduzem a deposição de substância amilóide, mas o seu uso foi contrariado pela sua toxicidade, incluindo hemorragias gastro-intestinais e risco aumentado de eventos cardiovasculares. No que diz respeito à segurança as estratégias nutricionais poderão ser mais indicadas como prevenção (3). Por outro lado, tendo em conta o carácter multifactorial da doença e o poder de alguns factores de risco (idade), parece improvável que esta possa ser prevenida apenas através de intervenções nutricionais.

4.2 Fisiopatologia da Doença de Alzheimer e os mecanismos protectores através da Dieta

A alteração patológica mais importante na DA no cérebro são os depósitos amilóides beta (A β) extracelulares em placas difusas e em placas contendo neurites distróficas – placas senis (2). A proteína amilóide β é formada a partir da clivagem da proteína precursora amilóide pela gama-secretase e pela beta-secretase.

A nível intracelular a alteração histopatológica mais característica são os depósitos de proteína Tau hiperfosforilada na forma de tranças neurofibrilares intraneuronais (2). Enquanto a A β parece iniciar a patogénese, a patologia da proteína Tau parece relacionar-se melhor com a neurodegeneração e progressão da doença (3). No entanto, à luz do conhecimento actual, é a deposição A β que leva à perda das sinapses, à destruição neuronal e ao declínio cognitivo.

A formação de placas amilóides e de tranças neurofibrilares determinam o processo de atrofia cerebral, inicialmente no lobo temporal, hipocampo e córtex etorrinal – áreas associadas ao processamento da memória recente. Mais tarde a atrofia acaba por envolver todo o córtex, determinando o declínio das funções cognitivas restantes e distúrbios de comportamento. Nos estágios finais da doença aparece perda neuronal profusa e a formação de tranças neurofibrilares no neocórtex e no córtex cerebral, essencialmente nos neurónios piramidais e nas suas sinapses (8).

Do ponto de vista farmacológico o tratamento actual é sintomático e consiste na prescrição de anticolinesterásicos (rivastigmina, donezepil e galantamina) e de antiglutamatérgicos (memantina), tanto para o declínio cognitivo como para os distúrbios de comportamento, para além disso são utilizados psicotrópicos no tratamento sintomático das alterações psicológicas.

Várias intervenções não farmacológicas têm apresentado resultados favoráveis, entre eles a dieta, exercício físico, informação e treino dos cuidadores, estimulação cognitiva, terapia ocupacional etc.

Os factores da dieta que afectam a DA podem estar relacionados por um lado com o efeito na cascata da amiloide e por outro no controlo dos factores de riscos cardiovasculares (12).

Petot *et al.* (13) propõem que as alterações que ocorrem no cérebro na DA são resultado não só de processos patogénicos, mas também devido à falha de mecanismos protectores, podendo o padrão alimentar contribuir para o sucesso destes mesmos mecanismos. Estes mecanismos podem explicar porque animais como nos humanos com formas genéticas de DA só têm doença relativamente tarde na vida, especulando-se que devem existir factores protectores responsáveis pelo atraso no início da doença (13).

4.3 O stress oxidativo

O cérebro é um órgão com elevada actividade metabólica que produz moléculas de radicais livres e moléculas de oxigénio com electrões desemparelhados que são extremamente reactivos e tóxicos para as células (14). O stress oxidativo tem sido apontado como um dos mecanismos principais na fisiopatologia da DA. A produção de radicais livres na DA surge como consequência da peroxidação lipídica, do dano proteico e do ácido desoxirribonucleico e da fosforilação da proteína tau potenciada pelos iões metálicos. Infecções, danos celulares por traumatismos e toxinas ambientais, como as provenientes do tabaco e da poluição, também produzem moléculas de radicais livres (14). Existem antioxidantes endógenos não enzimáticos e enzimáticos, como a superóxido dismutase, o glutatião redutase e a catalase que minimizam os efeitos do stress oxidativo. As fontes de antioxidantes não enzimáticos são o glutatião, o ácido úrico, os ácidos α - lipóicos, a L-acetil-carnitina, a melatonina e a deshidroepiandrosterona. (15) A vitamina E é um antioxidante pois neutraliza os radicais

livres nas membranas celulares. Para além disso a vitamina E também tem propriedades anti-inflamatórias. A vitamina C é um antioxidante menos potente do que a vitamina E, no entanto restitui à vitamina E as suas propriedades antioxidantes. O stress oxidativo e também a inflamação parecem contribuir para o início da doença, mas também como reforço do ciclo, amplificando-se mutuamente. Os estudos epidemiológicos apoiam estas hipóteses indicando que substâncias anti-inflamatórias, antioxidantes e neuroprotectoras (tais como as provenientes da dieta), possam proteger do risco de vir a desenvolver DA. Os mecanismos intermediários poderão ser a redução do stress oxidativo, mas também através da promoção da diminuição da expressão de citocinas. (15)

Muitos estudos em animais e *in vitro* demonstraram que o stress oxidativo e a inflamação são processos activos na DA, mas ainda não está esclarecido se são causa ou consequência da doença ou ambos. No final é a disfunção neuronal e dos mecanismos de sinalização que leva à morte das células neuronais e à doença (14).

5. Dieta Mediterrânica – definição

Historicamente foi nas décadas de 50 e 60 que alguns estudos chave evidenciaram que um padrão alimentar presente na ilha grega de Creta estava particularmente associados à saúde e longevidade dos seus habitantes. Este padrão alimentar veio a chamar-se dieta mediterrânica e estendendo-se esta denominação ao padrão alimentar praticado nos países em torno do Mar Mediterrâneo que produziam azeite, visto que na alimentação cretense o azeite é a principal fonte de gordura. Assim, dieta mediterrânica é o termo utilizado para o padrão alimentar semelhante aos da ilha de Creta (11) e que é caracterizado pela ingestão de grandes quantidades de alimentos provenientes de plantas como as frutas, vegetais, cereais, leguminosas e frutos secos. Como disse, o azeite é a principal fonte de gordura

monoinsaturada. Inclui também o consumo de quantidades moderadas de queijo ou iogurte e de pequena a moderada quantidade de peixe (dependendo da proximidade com o mar), o consumo de quantidades pequenas a moderadas de aves, bem como quatro ovos, no máximo, por semana. Inclui ainda o consumo de pequenas quantidades de carne vermelha e o vinho é ingerido em quantidades pequenas a médias e normalmente durante as refeições.

Na verdade, não há uma só definição de dieta mediterrânica pois os hábitos dietéticos variam bastante consoante o país em causa (16). No entanto, dieta mediterrânica já é conhecidamente um padrão alimentar protector de várias doenças. Uma meta-análise realizada por Sofi *et al.* (17) indica que a adesão à dieta mediterrânica pode diminuir a mortalidade global (9%), a mortalidade por doença cardiovascular (9%), a incidência e a mortalidade por cancro (6%) e a incidência de doença de Parkinson e DA (13%). Com base nos estudos do projecto HALE (The Healthy Ageing: a Longitudinal study in Europe population), Knoop *et al.* (18) concluíram que nos indivíduos entre os 70 e os 90 anos de idade a adesão ao padrão de dieta mediterrânico e a um estilo de vida saudáveis diminui em 50% a mortalidade global e a mortalidade de causa específica. Os componentes da dieta que se pensa contribuir mais para a protecção contra a perda cognitiva associada à idade são as gorduras monoinsaturadas, peixe, cereais, o azeite e o vinho tinto. A elevada quantidade de antioxidantes combinada com a contenção calórica associada à dieta mediterrânica é a explicação proposta por Panza *et al.* para a diminuição do risco de DA (11). Como se pode ver abaixo na nova pirâmide dos alimentos, na base da pirâmide encontramos água e exercício físico, também eles componentes da dieta mediterrânica.

NOVA PIRÂMIDE ALIMENTAR o novo conceito de alimentação saudável (Walter C. Willett)

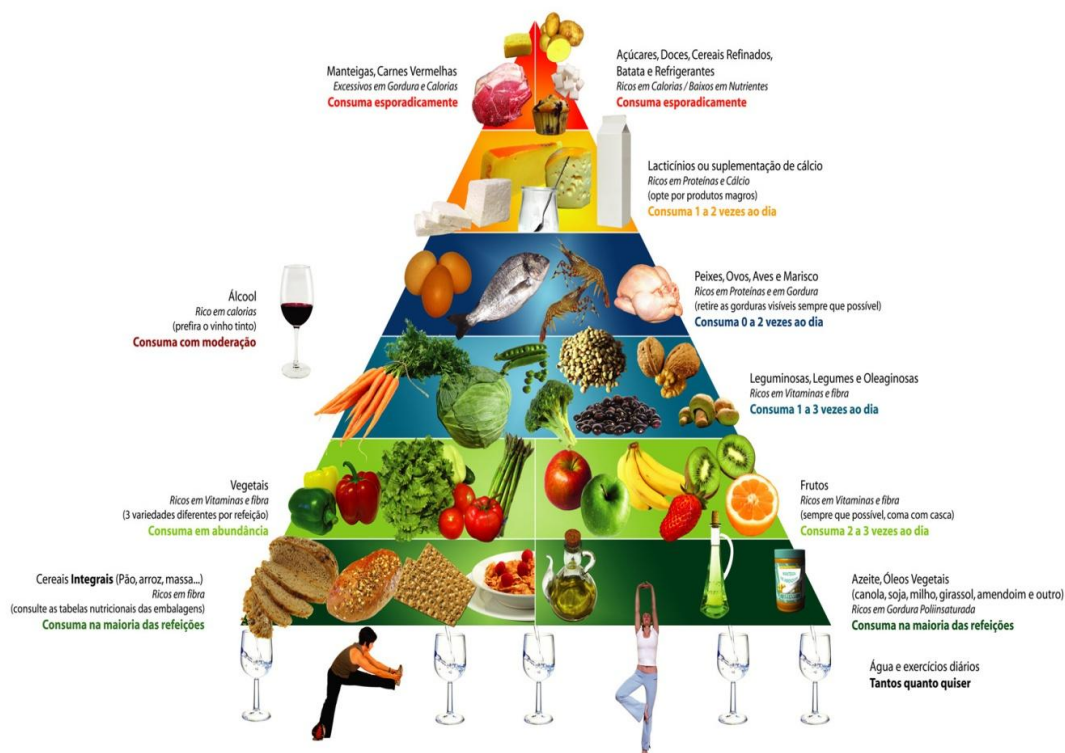


Figura 1: Nova pirâmide dos alimentos, de acordo com a dieta mediterrânea (19).

6. Micronutrientes

6.1 Antioxidantes

Os neurónios são as células humanas mais vulneráveis ao stress oxidativo no decurso do envelhecimento. O stress oxidativo está associado a um aumento de produção e a deposição de A β na DA. Surgiu assim a hipótese de que antioxidantes presentes na dieta poderiam prevenir a DA. Os micronutrientes específicos mais estudados foram a vitamina E, a vitamina C e os carotenos. O efeito presumivelmente protector dos anti-oxidantes pode também ser explicado através do mecanismo indirecto de protecção do risco cardiovascular. Já foram realizados alguns estudos farmacológicos e epidemiológicos para avaliar a eficácia do uso de suplementos vitamínicos, mas os resultados são contraditórios.

Na actualidade a decisão de tomar ou não suplementos vitamínicos depende essencialmente da indicação do médico e da opinião do doente. Alguns médicos argumentam que se não for suficientemente eficaz, pelo menos não é deletério, no entanto, de acordo com alguns estudos esta conduta não se deve aplicar pois os suplementos de antioxidantes podem não ser seguros. Assim, a abordagem mais conservadora é a de não recomendar o uso de antioxidantes na prevenção da DA (20). Deve ainda ser referido que a suplementação com antioxidantes não parece ser igual à ingestão alimentos com antioxidantes pois estes serão mais biodisponíveis do que nos suplementos.

6.2 Vitamina E, vitamina C e Doença de Alzheimer

A vitamina E é um antioxidante. O termo vitamina E é um termo lato para 8 compostos presentes nos alimentos: tocoferol (alfa, beta, gama e delta) e tocotrienol (alfa, beta, gama e delta). No padrão alimentar ocidental a forma de vitamina E mais prevalente é o tocoferol gama, mas a forma mais estudada nas patologias demenciais é o tocoferol alfa, pois é a forma utilizada nos suplementos (21). Os estudos realizados com os suplementos de vitamina E têm

sido controversos, mas tudo aponta para que a ingestão de vitamina E através da dieta seja mais benéfica do que em suplementos. Estes contêm tocoferol alfa que parece ser mais eficaz na redução de radicais livres e espécies reactivas de oxigénio mas o tocoferol gama presente nos alimentos possui ainda propriedades anti-inflamatórias, um mecanismo activo na DA (14). Estudos *in vitro* e estudos em modelos animais mostraram o papel promissor da vitamina E na prevenção da DA, exactamente através da protecção das células neuronais da oxidação e da inflamação. No entanto, os estudos clínicos realizados não foram tão promissores nem consistentes. Petersen *et al.* não encontraram qualquer benefício no tratamento de doentes com DCL relativamente ao grupo placebo (22). Já Devore *et al.* concluíram que a ingestão elevada de alimentos ricos em vitamina E pode reduzir modestamente o risco de demência a longo termo, bem como o risco de DA (23). Um ensaio clínico randomizado recente sobre vitamina E não mostrou evidência de que este factor possa alterar o aparecimento da DA (9). Estudos mais recentes parecem indicar que o uso combinado das oito formas diferentes de tocoferol reduz o stress oxidativo e a inflamação num grau maior do que o suplemento só com tocoferol alfa, mas a possibilidade de sobredosagem é um problema real (14). Em conclusão, actualmente não há evidências que justifiquem o uso da vitamina E na prevenção primária ou secundária da doença (24).

A melhor evidência quanto à protecção anti-oxidante contra a DA parece ser um padrão alimentar rico em vitamina E. Os alimentos mais ricos em vitamina E são os óleos vegetais, margarinas, amêndoas e sementes, especialmente as sementes de girassol. Os cereais integrais, a gema de ovo, azeitonas, alguns vegetais (couve) e algumas frutas (abacate, peras e melão) contêm quantidades moderadas de vitamina E (14).

Quanto à vitamina C, apesar dos riscos de sobredosagem de vitamina C serem significativamente menores do que com a vitamina E, não existem, à data, dados suficientes que justifiquem o uso de suplementos de vitamina C como prevenção ou tratamento da DA,

mas é fundamental que a alimentação assegure as necessidades diárias desta vitamina, uma vez que o organismo humano não tem capacidade para o seu armazenamento (25). A vitamina C abunda em frutas (especialmente cítricos e frutos vermelhos), hortaliças (principalmente tomate e pimentos), crucíferas (couve, couve-flor, couves de Bruxelas) e batatas.

6.3 O metabolismo da homocisteína

A homocisteína é um aminoácido de enxofre derivado do metabolismo da metionina, proteína da dieta. A homocisteína pode seguir duas vias no seu metabolismo, a de remetilação e a de transulfuração. A primeira dá origem à regeneração de metionina e a segunda à formação de cisteína. Devido à sua rápida utilização metabólica a homocisteína encontra-se em baixas concentrações no plasma. No entanto, no caso de deficiências genéticas nalgumas enzimas do metabolismo da homocisteína ou de deficiência nutricional em ácido fólico, vitamina B₆ e B₁₂, produz-se um aumento significativo da concentração deste aminoácido no plasma (26).

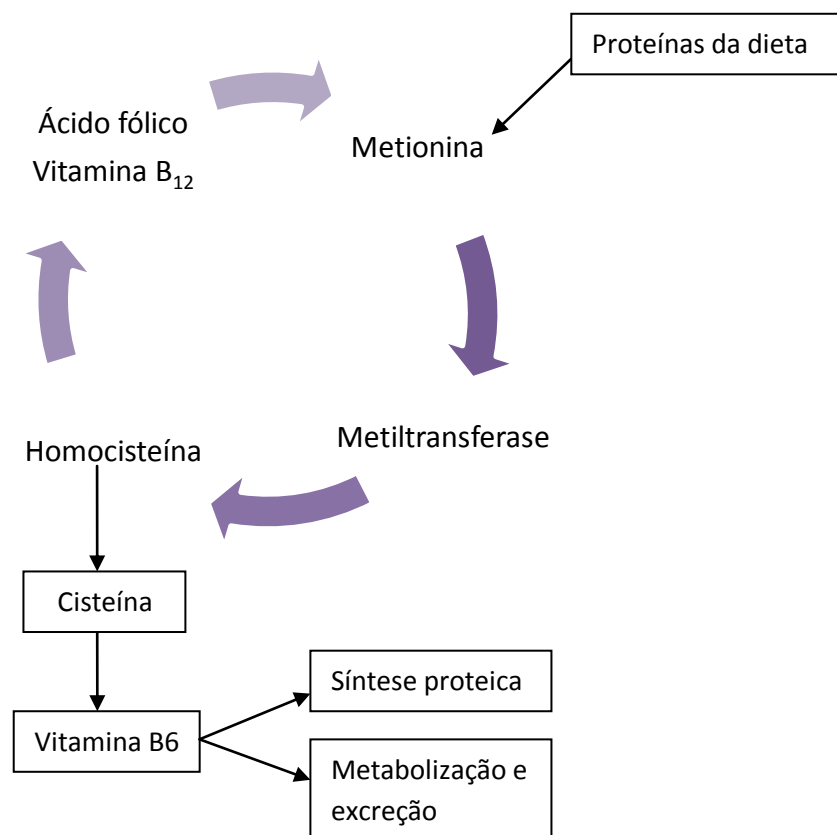


Figura 2: Metabolismo da homocisteína, adaptado de 26.

As referidas vitaminas são cofactores implicados no metabolismo da homocisteína e em processos de metilação essenciais para a síntese de ácido nucleicos e para a função cerebral. A hiperhomocisteinemia (homocisteína plasmática $>15\mu\text{mol/L}$) pode ser corrigida com um consumo elevado destas vitaminas. A homocisteína elevada é neurotóxica, exercendo efeitos directos sobre a função cognitiva. Para além disso é aterogénica e pró-trombótica e actualmente a concentração de homocisteína é considerado um factor independente de risco cardiovascular. Por outro lado, a deficiência de vitamina B₁₂ e ácido fólico pode alterar os processos de metilação, os potenciais de oxidação-redução, promover o influxo de cálcio e a acumulação de proteínas amilóides, da proteína tau e assim promover a apoptose e a morte neuronal. Estes efeitos neurotóxicos da homocisteína podem ser bloqueados com folatos e antioxidantes (26). Foi já proposto por vários autores a utilização da concentração plasmática da homocisteína como marcador de doenças neurodegenerativas relacionadas com a idade.

6.4 O ácido fólico

Os vegetais verdes, os citrinos e os cereais integrais (presentes em quantidades abundantes na dieta mediterrânica) contêm ácido fólico. A deficiência em ácido fólico pode causar demência, razão pela qual é de doseamento obrigatório no diagnóstico diferencial de síndrome demencial. A ingestão de alimentos ricos em ácido fólico parece diminuir o risco de DA, no entanto o mecanismo ainda não está esclarecido (8). Admite-se que poderá ser através da redução da homocisteinémia. Postula-se que níveis elevados de homocisteína aumentam o risco de várias doenças associadas à idade, impedindo a reparação do ácido desoxirribonucleico e subsequentemente a morte celular (24).

6.5 Vitamina B₁₂

A deficiência vitamínica mais frequente como causa de demência é a de vitamina B₁₂ (cianocobalamina). A associação de anemia megaloblástica e de sinais neurológicos é

sugestiva de défice de vitamina B₁₂. Visto tratar-se de uma causa tratável de demência, o doseamento plasmático desta vitamina é praticamente imprescindível aquando do diagnóstico diferencial de uma síndrome demencial. Os estudos existentes sobre uma possível associação entre a cianocobalamina e a DA relacionam frequentemente o seu défice com o metabolismo da homocisteína, tal como já foi explicitado. Relativamente à distribuição desta vitamina na dieta, é de salientar que a vitamina B₁₂ encontra-se exclusivamente em produtos de origem animal: carne, peixe, ovos e produtos lácteos. Visto que a DA surge principalmente numa população idosa, que frequentemente não pratica uma alimentação equilibrada, é fundamental alertar os profissionais de saúde para a deficiência de vitamina B₁₂ nesta população mais susceptível que pode ser facilmente prevenida através de uma alimentação saudável e equilibrada.

6.6 Vitaminas do Complexo B e o metabolismo da homocisteína

Como consequência normal do envelhecimento o cérebro sofre uma atrofia progressiva, no entanto em doentes com DA o processo de atrofia é muito mais grave. Um estadio intermédio de atrofia é encontrado em doentes com DCL, sendo que destes doentes, os que se convertem para DA, sofrem um processo mais acelerado de perda de volume cerebral (10). Assim, a presença de atrofia pode ser estudada como um indicador da evolução para demência. Aparentemente níveis elevados de homocisteína total no plasma sanguíneo estão associados a um maior risco de demência e de DA. As concentrações de homocisteína plasmáticas são grandemente determinadas pela disponibilidade em vitaminas do complexo B, nomeadamente ácido fólico, vitamina B₆ e vitamina B₁₂. Estas enzimas são cofactores ou substratos enzimáticos no metabolismo da homocisteína.

Relacionando estes dois aspectos, atrofia e metabolismo da homocisteína, foram publicados em 2010 os resultados de um ensaio clínico randomizado (10) que visava determinar se a

suplementação com vitaminas do complexo B permitia reduzir a taxa de atrofia cerebral em indivíduos com DCL. O estudo envolveu 168 indivíduos com mais de 70 anos com DCL, 85 doentes sob tratamento e 83 doentes sob placebo. Os doentes foram seguidos durante dois anos, com realização de uma ressonância magnética nuclear no início e no final do estudo.

As vantagens deste estudo foram o uso de um instrumento sensível e preciso para a determinação da taxa de atrofia cerebral, o doseamento das vitaminas plasmáticas e dos seus marcadores. No entanto, este estudo teve como principal limitação a utilização de três vitaminas, não sendo possível no final do estudo concluir sobre a relevância real das diferentes substâncias. Outra limitação foi o desenho do estudo não ter permitido avaliar a eficácia no domínio cognitivo através de testes neuropsicológicos. Ainda assim, os autores puderam concluir que um tratamento com vitaminas do complexo B parece reduzir a taxa de atrofia cerebral em doentes com DCL.

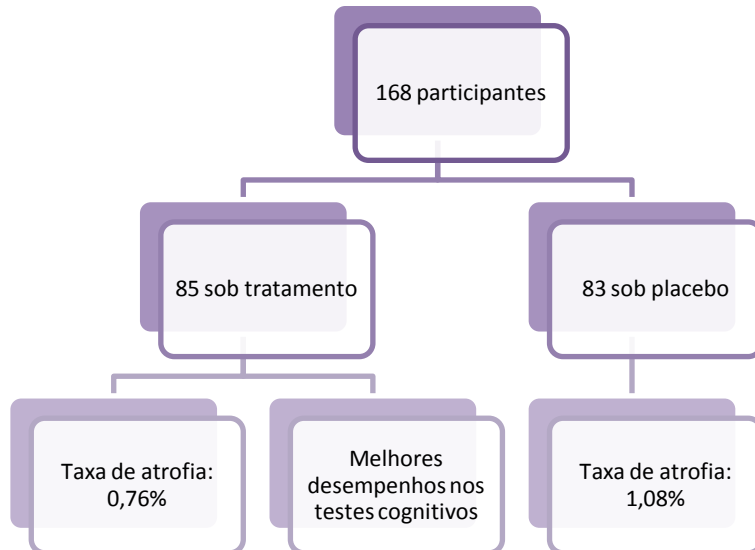


Figura 3: Taxa de atrofia encontrada nos doentes do estudo (10) sob tratamento e sob placebo.

A vitamina B6 (ou piridoxina) encontra-se nas carnes, aves, ovos, cereais integrais, gérmen de trigo, ameixas secas, abacate e banana (26).

6.7 Vitamina D

A pesquisa científica intensa sobre as acções da vitamina D no metabolismo do cálcio e do osso acabou por ocultar os efeitos da vitamina D noutros sistemas, tal como o sistema nervoso central. A deficiência em vitamina D é relativamente comum em muitas populações e o papel desta vitamina no neurodesenvolvimento e nas doenças neurodegenerativas tem sido negligenciado (27). O último passo da via de síntese da forma activa da vitamina D: 1,25-dihidroxicolecalciferol ocorre no cérebro. Estão identificados receptores para a vitamina D no cérebro humano. A vitamina D induz a expressão genes no sistema nervoso central e para além disso, a vitamina D é um dos mais potentes indutores da estimulação do factor neurotrófico cerebral.

A vitamina D tem um papel importante na regulação da homeostasia óssea, assegurando os níveis de cálcio e fosfato sanguíneos em níveis que permitem a mineralização do colagénio de tipo I no esqueleto. Historicamente os clínicos assumiam que os níveis de vitamina D eram adequados desde que não se desenvolvesse raquitismo. A osteomalácia era rara e assumia-se também que a necessidade de vitamina D dos adultos era inferior à das crianças. Dados epidemiológicos mostram que poderá não ser assim. A osteopenia e a osteoporose são cada vez mais frequentes, sobretudo nos idosos.

A insuficiência em vitamina D nos adultos dos EUA é de cerca de 9%, mas os valores são muito maiores em países do norte (25% dos canadianos tem deficiência em vitamina D) (27). Os idosos, indivíduos hospitalizados ou institucionalizados, obesos e os indivíduos de raça negra (a melanina, os protectores solares e a roupa impedem a penetração dos raios solares) são populações em risco (27), uma vez que a idade, a exposição à luz solar (latitude e estação do ano) e a pigmentação afectam a fotossíntese de vitamina D. Ainda que haja um consumo apropriado de leite e de gorduras de peixe, como a presente nos suplementos, estes não foram

considerados suficientes para fazer face às necessidades. A pele tem a capacidade para produzir 80-100% das necessidades de vitamina D, sendo que as fontes alimentares suprem apenas 5% das necessidades. As principais fontes de vitamina D são o leite e seus derivados, peixe e óleos de peixe e suplementos. Como pró-hormona também é conhecida como “soltrioI”, devido à etapa limitante na sua produção ser a luz solar. Actualmente pensa-se que a luz solar poderá ter mais benefícios para a produção de vitamina D do que o risco de vir a desenvolver cancro da pele (27).

O equilíbrio homeostático do corpo humano, a força muscular e a imunidade dependem de níveis adequados de vitamina D. A deficiência em vitamina D foi genericamente associado a um maior risco de doença, vários tipos de cancro, doenças auto-imunes e DCV. A vitamina D também parece regular mecanismos importantes na fisiopatologia de doenças neurológicas tais como a Esclerose Múltipla e a Doença de Parkinson (28).

6.7.1 A vitamina D no cérebro

A presença de receptores da vitamina D no cérebro sugeria já que esta teria alguma função cerebral. Os receptores para a vitamina D₃ existem nos neurónios e células da glia, localizam-se no núcleo, mas também estão distribuídos no citosol. O hipocampo e a substância nigra têm particularmente elevadas concentrações de vitamina D e dos seus receptores. Os genes que codificam enzimas envolvidas no metabolismo da vitamina D são expressas nas células cerebrais. A forma activa da vitamina D liga-se aos seus receptores cerebrais e regula aproximadamente 200 genes envolvidos na proliferação celular, diferenciação e apoptose. (28).

Ainda que a vitamina D não seja um verdadeiro esteróide, pois não possui a estrutura química das hormonas esteróides, é um derivado do colesterol e a sua actividade a nível neuronal no sistema nervoso central e periférico assemelha-se a de uma hormona esteróide. A vitamina D

induz a síntese de factores neurotróficos e de pelo menos uma enzima envolvida na síntese de neurotransmissores. Os metabolitos da vitamina D₃ inibem a síntese do óxido nítrico, e aumentam os níveis da glutathione, o que sugere que seja uma hormona envolvida nas vias de desintoxicação cerebral e de stress oxidativo. A vitamina D está ainda envolvida no ciclo da glutathione e no transporte da cisteína. Uma vez que a gama-glutamyl transpeptidase do cérebro (gama GT), uma enzima importante no metabolismo da glutathione, é regulada nos astrócitos pela vitamina D₃ e que aumenta depois da administração de vitamina D, pensa-se que esta enzima está envolvida na remoção de espécies reactivas de oxigénio. Os astrócitos têm um papel primordial nas vias de desintoxicação do sistema nervoso central, onde a glutathione está envolvida na eliminação das espécies reactivas de oxigénio e espécies reactivas de nitrogénio, tais como o óxido nítrico. Pensa-se que a expressão do gene da gama GT seja potenciada pela vitamina D₃. A vitamina D₃ também aumenta os níveis de glutathione intracelulares e reduz significativamente a produção de nitritos induzida pelos lipopolisacáridos. A vitamina D₃ não parece influenciar outras enzimas da desintoxicação como a superóxido dismutase ou a glutatoína peroxidase fundamentais às vias de desintoxicação nos astrócitos.

Estas acções aqui descritas sumariamente podem explicar em parte o mecanismo eventualmente neuroprotector da vitamina D em doenças neurodegenerativas como a DA.

Evatt et al. (28) encontraram uma maior prevalência de hipovitaminose D em doentes com DA (36%) do que em indivíduos saudáveis da mesma idade (41%) (28). Buell et al. (29) estudaram uma população de 318 indivíduos idosos em Boston e encontraram uma relação entre a insuficiência de vitamina D e demência, DA e indicadores na ressonância magnética nuclear de doença cerebrovascular. Ainda assim, ficou por esclarecer se a vitamina D tem efeitos neuroprotectores ou que seja uma das causas da elevada prevalência de demência na população idosa ou se são simplesmente dois fenómenos frequentes mas independentes na

fisiopatologia. Neste estudo a maior parte dos doentes com DA tinham níveis de vitamina D inferiores ao desejado, inferiores a 20 ng/mL.

6.8 Carotenóides e vitamina A

Os carotenóides encontram-se nas verduras e frutas de coloração vermelha (licopeno), amarela-alaranjada (α e β carotenos), vegetais de cor verde escuro (luteína) e marisco (zeaxantina) (26). Os carotenóides são precursores dos retinóides e constituem o grupo onde se inclui a vitamina A, o ácido retinóico, o retinal e o retinil palmitato, todos anti-oxidantes em diferentes graus. A vitamina A (ou retinol) é há muito considerada um antioxidante e não é produzida pelo corpo humano, pelo que tem que ser obtida através da dieta. Ainda não existem estudos que permitam com certeza afirmar que a vitamina A possa ter um papel na protecção do risco de DA, no entanto o ácido retinóico exerce múltiplos efeitos neuroprotectores: exerce efeitos antiapoptóticos e antioxidantes regulando a expressão de genes nos seus receptores nucleares. Ao se ligar ao seu receptor no núcleo o ácido retinóico estimula a fosfolipase A_2 que gera o ácido araquidónico (AA) e os seus metabolitos. Estes metabolitos controlam processos fundamentais incluindo o crescimento neuronal, a neurotransmissão e a potenciação de longa duração. A vitamina A protege os neurónios embrionários do stress oxidativo e da apoptose inibindo a depleção da glutatona e previne a diminuição dos níveis de superóxido dismutase de cobre, zinco e manganês. Estes efeitos do ácido retinóico protegem os neurónios reduzindo o dano oxidativo mitocondrial que é um factor importante na fisiopatologia da DA (30).

A produção de AA em excesso resulta em stress oxidativo, inflamação e neurodegeneração. A actividade da fosfolipase A_2 mostrou estar alterada nos estágios iniciais da DA, daí advém o potencial do ácido retinóico como anti-inflamatório. Outros mecanismos eventualmente

protectores da vitamina A na DA já foram descritos, no entanto a sua explicitação exaustiva não faz parte do âmbito deste trabalho.

6.9 Outros micronutrientes

Para além das vitaminas A, B₆, B₁₂, C, D, E e do ácido fólico outros micronutrientes são também importantes na função cognitiva. O ferro e o iodo modulam o desenvolvimento cerebral e o seu fornecimento adequado é fundamental, especialmente durante a gravidez e a lactação. Por outro lado, há estudos que mostram que o cérebro de DA apresenta uma acumulação excessiva de ferro e cobre e que se produz uma interacção anormal do ferro e do cobre com proteínas transportadoras de metais, como o péptido β amilóide ou a sua proteína precursora, conduzindo a um aumento do stress oxidativo a nível neuronal.

O selénio o zinco e o manganês podem reduzir o dano neuronal inibindo a formação de espécies reactivas de oxigénio, a peroxidação lipídica, a apoptose, a oxidação proteica, e assim o dano das membranas celulares e do ADN e a acumulação de proteína β amilóide. Estudos de modelos animais transgénicos para DA mostram que a intervenção mediante antioxidantes pode reduzir significativamente o depósito de proteína β amilóide e melhorar o comportamento. O selénio encontra-se tanto em alimentos de origem animal (carnes, vísceras, peixe, ovos), como nas verduras, hortaliças, frutas e cereais, sendo muito variável o seu conteúdo em função da riqueza do solo.

No caso do zinco parece haver efeitos sinérgicos, pois a absorção do zinco melhora na presença de vitamina D e vitamina A (31), e o mesmo acontece com o ferro cuja absorção é melhorada na presença de vitamina C. Na DA foram encontrados níveis baixos de zinco plasmáticos, mas também níveis cerebrais *pós-mortem* baixos, especialmente no hipocampo, uma região precocemente afectada. O zinco encontra-se na carne, especialmente vermelha, vísceras, peixe, mariscos, ovos, cereais integrais e legumes.

Haverá ainda outras vitaminas e outros micronutrientes possivelmente protectores da DA, mas os estudos existentes são escassos e a sua não referência neste trabalho prendem-se também com dificuldades metodológicas impostas, nomeadamente o número limite de palavras-chave.

7. Macronutrientes

7.1 Aporte calórico

O sucesso da dieta mediterrânica na prevenção de várias doenças está relacionado não só com a moderação no consumo de alimentos menos saudáveis como também na contenção calórica. As necessidades energéticas do ser humano vão diminuindo com a idade, por um lado com a paragem do crescimento, por outro com a diminuição do metabolismo basal e com a diminuição da actividade física. Países como a China, o Japão e a Nigéria (cujo consumo calórico por dia ronda as 1600 a 2000 Kcal) têm uma taxa de DA cerca de 50% menor do que nos Estados Unidos da América (EUA) e na Europa Ocidental, em que a ingestão de gorduras e o consumo calórico é bastante superior (2500 a 3000 Kcal por dia) (8). Demonstrou-se também que a ingestão reduzida de calorias diárias diminui o metabolismo basal, diminuindo a temperatura corporal, o consumo de oxigénio e a formação de espécies reactivas de oxigénio (8), demonstrou-se também que pode reduzir a produção de espécies reactivas de oxigénio em modelos animais, através da modulação da inflamação neuronal e do stress oxidativo (15). A contenção calórica mostrou ter efeitos neuroprotectores em modelos de roedores com doença neurodegenerativa. Para além disso, a contenção calórica activa a sinalização neurotrófica promovendo assim a neuroprotecção. A contenção calórica potencia o efeito de moléculas neuroprotectoras na resistência a danos oxidativos, metabólicos, excitotóxicos e apoptóticos. O factor neurotrófico derivado do cérebro mostrou ter um papel na melhoria da memória, estimulando a neurogénese, protegendo os neurónios contra os danos oxidativos e

metabólicos (32). Alguns estudos (33) mostram que há níveis reduzidos de factor neurotrófico derivado do cérebro na DA e na doença de Parkinson.

Extrapolando os resultados dos estudos animais para humanos observou-se que uma contenção moderada do aporte calórico total por dia para 1800-2000 Kcal pode reduzir a incidência e da severidade da DA, de doença de Parkinson e de enfartes cerebrais (4). A contenção calórica também mostrou em modelos animais reduzir a substância β -amilóide e as tranças neurofibrilares, envolvendo directamente a fisiopatologia da DA (15). Não se conhecem completamente os mecanismos que medeiam esta relação, mas são apontadas algumas hipóteses: aumento da plasticidade sináptica, mecanismos anti-inflamatórios e indução da produção de factores neuroprotectores. Pasinetti *et al.* (34) realizaram uma revisão da literatura sobre nutrição e DA e concluíram que o alto aporte calórico baseado em gorduras saturadas promove a DA, enquanto uma padrão alimentar mais restrito com redução no aporte em hidratos de carbono pode ter um efeito protector no aparecimento da doença. No entanto, neste campo ainda não se poderão fazer recomendações, sobretudo aos doentes com DA, uma vez que a anorexia e a perda de peso fazem parte da história natural da doença, o que poderia ter efeitos contraproducentes.

7.2 Lípidos e ApoE

O transporte dos lípidos no sangue, cérebro e líquido cefalo-raquídeo é modulado pela ApoE. Sabe-se também que o alelo $\epsilon 4$ aumenta o risco de desenvolver DA de forma cumulativa. Duas cópias aumenta o risco para 12 a 15 vezes. A relação entre ApoE $\epsilon 4$ e a doença parece ser menos robusta em africanos, afro-americanos, hispânicos e árabes (13). Assim, foi proposto que algumas das diferenças na incidência de DA nestas comunidades sejam devidas em parte a factores relacionados com a dieta.

Tabela I: Doença de Alzheimer, APOE e variações da dieta no Mundo

Populações	Presença de ApoEε4*	Presença de DA*
Africanos	Elevada	Baixa
Afro-americanos	Elevada	Elevada
Árabes	Baixa	Elevada
Indianos	Moderada	Baixa

* Quando comparada com caucasianos. Adaptada de Petot *et al.* (13)

Os africanos praticam um padrão alimentar tradicionalmente com baixo teor de sal, alto consumo de anti-oxidantes, níveis elevados de exercício físico e a obesidade praticamente inexistente. Já os afro-americanos consomem mais sal, gorduras, têm o índice de massa corporal elevado e são sedentários. Estas diferenças estão já bem documentadas como mediadores de risco para doenças como a diabetes, enfarte cerebral, hipertensão arterial e doença coronária (13).

Outro estudo indicam também que os afro-americanos e japoneses idosos que vivem nos EUA têm uma prevalência mais elevada de DA (6,24% e 4,1%, respectivamente) do que os que não emigraram (menor de 2%), o que sugere que a expressão clínica de DA dependa mais de factores do padrão alimentar, estilo de vida, e ambiente do que de factores genéticos (11).

A segunda maior concentração de lípidos no organismo encontra-se no sistema nervoso central, logo a seguir ao tecido adiposo. Os lípidos cerebrais contêm uma quantidade muito elevada de ácidos gordos polinsaturados de cadeia longa (AGPICL), particularmente o ácido araquidónico (AA; 20:4 ω6) e o ácido docosahexanóico (DHA; 22:6 ω3). Estes dois AGPICL

devem ser obtidos directamente da dieta ou através dos seus precursores, o ácido linoleico (AL; 18:2 ω 6) e ácido α -linoleico (ALA; 18:3 ω 3) (35).

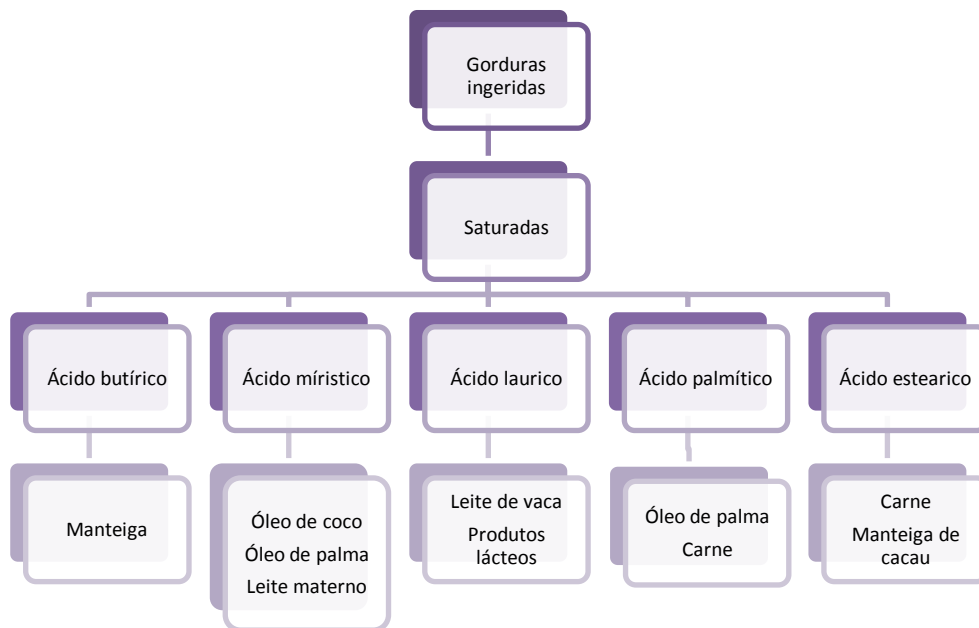


Figura 4: As gorduras saturadas e a sua origem.

Os AG ω 3 são um tipo de gordura obtido quase exclusivamente a partir de peixe. Entre os AG ω 3, o ácido docosahexanóico (DHA) é o principal componente da membrana fosfolipídica dos neurónios e vesículas sinápticas, e é particularmente abundante nas zonas metabolicamente mais activas do cérebro. O tecido nervoso contém níveis muito baixos de AL e de ALA. Os AGPICL são incorporados nos fosfolípidos na posição sn-2 para constituírem as membranas: o DHA é enriquecido em fosfatidiletanolamina e fosfatidilserina e o AA em fosfatidilinositol ou fosfatidilcolina. O DHA está presente no peixe, mas pequenas quantidades são também sintetizadas a partir do seu precursor, o ácido ecosapentanóico (EPA). O EPA também se pode obter directamente de peixe, mas o ácido alfa-linolénico (ALA) está presente em óleos vegetais e em frutos secos (14).

Dado que os mamíferos não conseguem produzir nem ácido linoleico, nem ácido α -linoleico, são por isso considerados essenciais e devem ser obtidos através da dieta (35).

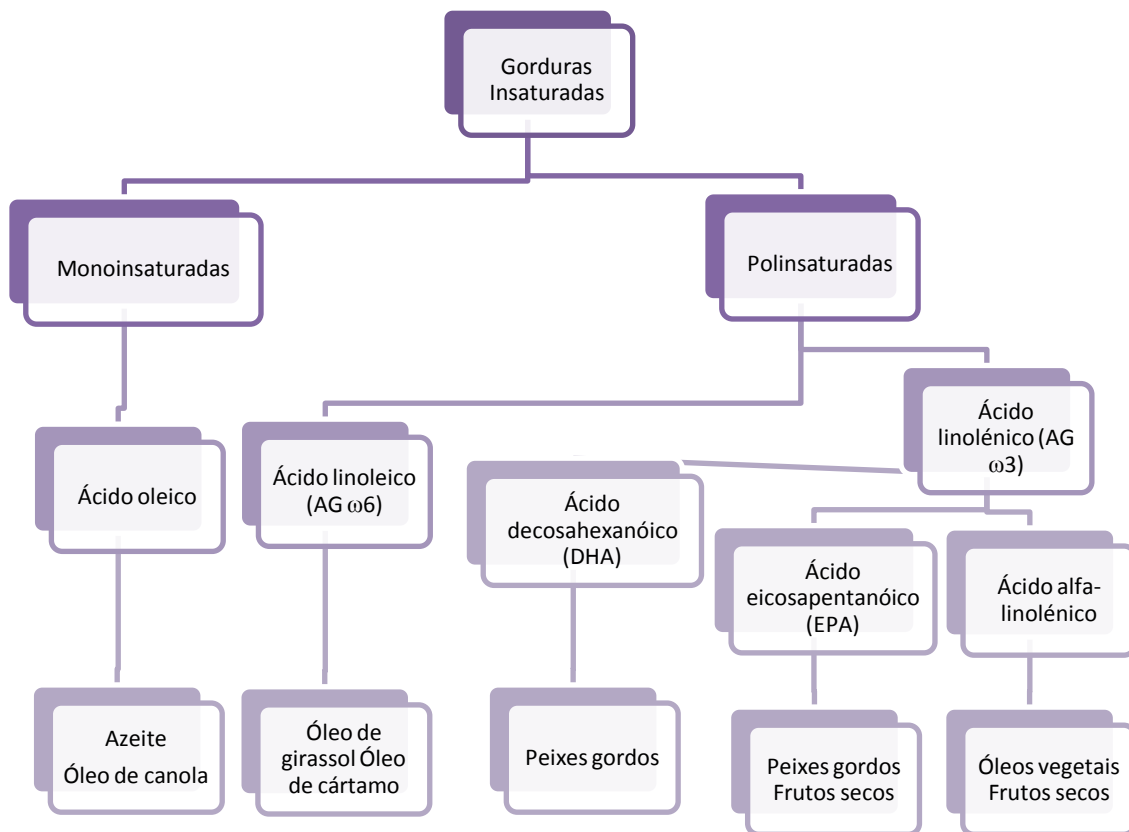


Figura 5: As gorduras insaturadas e a sua origem.

Por outro lado, as dessaturases e elongases são as enzimas que transformam os AGPI $\omega 3$ e $\omega 6$ expressam-se predominantemente no fígado, mas também nos astrócitos. Os neurónios não conseguem sintetizá-los pois não possuem actividade dessaturase. Quando a dieta não possui DHA suficiente, o metabolismo hepático dos AGPI $\omega 3$ determina a disponibilidade de DHA para o cérebro. A etapa limitadora é a primeira dessaturação feita pela delta-6-dessaturase. A actividade desta enzima diminui com a idade. Assim, a via sintética do DHA pode ser susceptível à influência dupla do próprio envelhecimento e a deficiências em nutrientes essenciais, devido à ingestão e/ou absorção reduzidas (35).

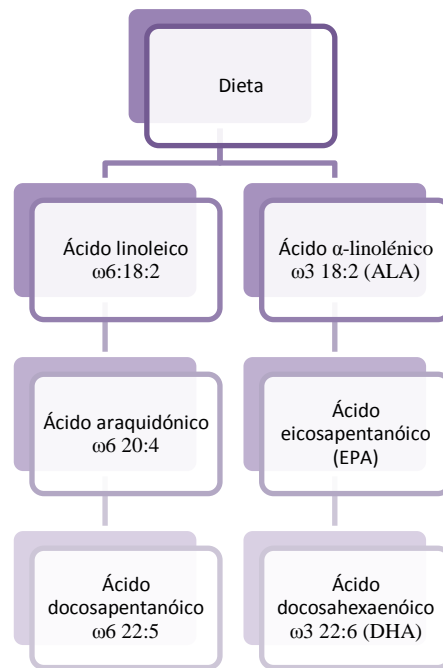


Figura 6: Vias de biossíntese de ácidos gordos polinsaturados.

É sabido que o tipo de gordura ingerida na dieta altera o perfil lipídico sanguíneo. Um padrão alimentar com uma razão gorduras saturadas/gorduras monoinsaturadas ou polinsaturadas elevada resultam num perfil lipídico menos favorável, com níveis elevados de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e baixos níveis de lipoproteína de elevada densidade (HDL). O consumo de gorduras transaturadas ou gorduras parcialmente desidrogenadas dos óleos vegetais, presentes em muitos produtos de produção industrial também são especialmente hipercolesteremiantes (14).

Apesar do mecanismo bioquímico ainda não estar completamente esclarecido, o colesterol também está relacionado na patogénese da DA, uma vez que está envolvido na geração e na deposição da proteína amiloide β (14). Estudos em animais mostram que um padrão alimentar hipercolesteremiante aumenta a produção de proteína $A\beta$ (14).

Em modelos animais experimentais, os ratos alimentados com nutrientes ricos em gorduras e colesterol apresentavam maior deposição de amiloide β no cérebro e maior perda neuronal e

experimentavam mais dificuldade na aprendizagem e na memória do que os animais com padrão alimentar mais controlado (14).

Indivíduos de meia-idade com hipercolesterolemia têm um risco três vezes maior de virem a desenvolver DA do que indivíduos com normocolesterolemia. Um estudo realizado na Finlândia (36) com 444 homens relatou que hipercolesterolemia (≥ 251 mg/dL) na meia-idade estava associado a um risco três vezes maior de desenvolver DA na idade sénior. Notkola *et al.* concluíram que o colesterol total pode ser um factor de risco independente para DA e que o efeito da ApoE $\epsilon 4$ no risco de DA pode ser mediado através do valor de colesterol sérico.

Alguns estudos prospectivos mostraram que os doentes medicados com estatinas para normalização dos valores do colesterol têm um menor risco de desenvolver DA do que os doentes não medicados com estatinas (37). Se a redução do risco se deve à redução do colesterol ou ao efeito anti-inflamatório destes fármacos ainda está por esclarecer.

No que se refere ao aporte da dieta, um estudo realizado em Chicago (38) sugeriu que os indivíduos que faziam apenas uma refeição de peixe por semana tiveram um risco diminuído de desenvolver DA. Este estudo também analisou o consumo específico de gorduras com AG $\omega 3$. O DHA foi o que revelou maior associação, enquanto o EPA e o ácido alfa-linoleico não estavam associados a um menor risco de desenvolver DA. Este estudo mostrou que o consumo de gorduras saturadas aumentou para duas vezes o risco de desenvolver DA e que o consumo moderado de gorduras transaturadas aumentou o risco em duas a três vezes de desenvolver a doença (38). Também está descrito que o elevado consumo de gorduras polinsaturadas e monoinsaturadas está associado a um menor risco de desenvolver DA (38).

Um estudo realizado em Nova Iorque (39) revelou resultados ainda mais expressivos, o risco de vir a desenvolver AD era cerca de quatro vezes maior nos indivíduos que consumiam

elevadas proporções de gordura saturada, mas não encontrou diminuição do risco para os que ingeriam proporcionalmente mais gordura polinsaturada.

7.2.1 Os ácidos gordos ómega-3/DHA e o risco de doença de Alzheimer

As gorduras polinsaturadas com AG ω 3 têm propriedades anti-agregantes, anti-trombóticas e anti-inflamatórias. Os AG ω 3 extraídos a partir do peixe podem promover uma redução de 36% da mortalidade atribuível a doença coronária e o seu consumo diminuído constitui um factor de risco cardiovascular. Os seus efeitos protectores cardiovasculares são suportados por sucessivos resultados positivos em ensaios clínicos, que levaram a recomendações práticas relativamente à suplementação dietética. Desde 2005 que existe evidência suficiente para permitir a realização de ensaios clínicos no tratamento e prevenção da DA com AG ω 3, mas os ensaios clínicos randomizados ainda estão a decorrer (3).

Vários estudos reportaram níveis mais baixos de AG ω 3 no plasma e no cérebro em doentes com DA, quando comparados com indivíduos controlo (14).

Estudos animais mostraram que roedores alimentados com dietas enriquecidas com AG ω 3 apresentavam melhores aptidões de aprendizagem, memória, quando comparados com roedores com dietas controlo (3).

Diversos estudos epidemiológicos suportam que o consumo de peixe na dieta está associado à redução do risco de declínio cognitivo ou demência. Vários destes estudos demonstram uma diminuição do risco em 40-50%, no entanto não foram observados benefícios para os indivíduos com um factor de risco genético major para DA, o alelo ϵ 4 da apolipoproteína E. Como a ApoE ϵ 4 está presente em cerca de 40 a 50% dos doentes com DA, este facto poderá explicar os doentes aparentemente “não respondedores” noutros estudos. Apesar disso, os resultados não são consensuais neste efeito genotípico ApoE ϵ 4 na resposta aos AG ω 3 (3).

Da mesma maneira que existem muitos estudos a relacionar um eventual efeito protector dos AG ω 3 também se encontram alguns estudos que relacionam o consumo de AG ω 6 com DA e/ou ao declínio da função cognitiva. Na sua maioria os estudos apontam para um efeito protector dos AG ω 3, confirmando os resultados baseados nas estimativas do aporte dietético: a razão ω 6/ ω 3 deve ser baixa para um efeito protector.

7.2.2 Neuroprotecção conferida pelo DHA – mecanismos

1. Redução do ácido araquidónico e dos seus metabolitos

O AG ω 3 DHA é preferencialmente captado pelo cérebro e é esterificado na segunda posição dos fosfolípidos. O AA e o DHA competem pela esterificação em fosfolípidos nos locais mais lábeis. Quando a razão do aporte ω 3/ ω 6 é maior, há mais DHA para ser esterificado nos fosfolípidos.

Na DA há um padrão global de inflamação cónica ligeira, bem como de actividade excitotóxica, o que resulta num aumento dos produtos do AA, prostaglandinas (nomeadamente PGE2), leucotrienos e tromboxanos, através da cicloxigenase-2 e da lipoxigenase. O aumento do aporte de DHA, diminui a disponibilidade de AA, sobretudo nos locais de maior metabolismo lipídico no cérebro. Assim, o DHA partilha de alguns mecanismos neuroprotectores dos AINEs (3).

Por outro lado o consumo de gorduras altera a produção de citocinas e a resposta às citocinas (13). Está certo que o consumo de peixes gordos reduz a produção de interleucina-1, interleucina-6 e de factor de necrose tumoral pelos leucócitos (13).

2. Sinalização através do factor trófico

O DHA aumenta a fosfatidilserina neuronal, o que indirectamente aumenta a sinalização neurotrófica e sub-regula os reguladores pró-apoptóticos das caspases, tais como a Bad que controlam a morte celular (3).

3. Defesas antioxidantes

A actividade antioxidante do DHA pode ser directa ou indirecta. Pensa-se que os ácidos AG ω 3 possuem a capacidade de reduzir os radicais livres e a peroxidação lipídica através do aumento da actividade de enzimas endógenas antioxidantes como a peroxidase do glutatião, a catalase e a superóxido dismutase (8). Os AG ω 3 são altamente insaturados, pelo que necessitam de peroxidação lipídica, o que indirectamente leva a activação de enzimas antioxidantes que passam a estar presentes no local (3).

4. Neuroprotecção D1 (NPD1)

Após a acção da lipoxigenase sobre o DHA forma-se um metabolito, a neuroprotectina D1 que sobre-regula mediadores antiapoptóticos e subregula mediadores apoptóticos que coordenam as caspases responsáveis pela morte celular. Este metabolito parece ser um agente neuroprotector bastante potente, com múltiplos efeitos (3).

5. Mecanismos específicos de protecção do DHA contra a DA

Os mecanismos descritos acima são importantes mecanismos neuroprotectores, no entanto não específicos da DA, interessando também a outras doença neurodegenerativas ou lesões cerebrais.

A SorLa, ou LR11 é uma proteína de associação do precursor amilóide com níveis de expressão diminuídos nos neurónios sobreviventes em fases iniciais de DA tardia, mas não na DA familiar precoce. O DHA parece reduzir a produção de A β através de vários mecanismos, incluindo a indução de sobreexpressão neuronal de SorLA /LR11 em modelos animais. Formas solúveis de LR11 podem ser detectadas no LCR humanos mas estão deficitárias nos doentes

com DA (3). O DHA também pode reduzir A β através da redução da expressão de presenilina-1 ou da actividade da γ -secretase (3).

6. Transtirretina

Os AG ω 3 também têm sido associados ao aumento da expressão de uma proteína de remoção/depuração da A β , a transtirretina. A transtirretina é uma proteína plasmática responsável pelo transporte das hormonas tiroideias mas que parece ligar-te também à proteína amilóide β , potenciando a sua depuração para a corrente sanguínea. Ratos transgénicos têm uma expressão aumentada de transtirretina e quando devidamente alimentados com AG ω 3 provenientes dos peixes gordos a expressão da transtirretina do hipocampo dos ratos aumenta (13). Outro factor que afecta a depuração da proteína amilóide β é o genótipo ApoE, a dieta pobre em gorduras e lipidémia baixa (13).

7. Anticorpos anti-A β

Os anticorpos anti-A β aumentam a depuração da proteína amilóide β do cérebro e a taxa de remoção da proteína parece influenciar o aparecimento e a progressão da doença (13).

8. Fluidez da membrana e Plasticidade sináptica

Estudos em animais mostraram que a qualidade de lípidos fornecida pela dieta influencia o tipo de lípidos presentes no cérebro, com implicações na fluidez da membrana e na plasticidade sináptica. Em humanos a constituição lipídica cerebral também se altera com o envelhecimento: com a idade parecem aumentar os níveis de AG monoinsaturados e diminuir os níveis de AG polinsaturados. Em modelos animais foi possível reverter esta proporção com suplementação de DHA. As alterações lipídicas típicas dos cérebros envelhecidos implicam uma redução da fluidez da membrana e redução da plasticidade sináptica. Em modelos animais foi possível reverter estes parâmetros com suplementação de DHA (35).

9. Potenciação de longo termo

A potenciação de longo termo no hipocampo, uma forma dependente da actividade de eficácia de transmissão aumentada nas sinapses é considerada a base dos processos de aprendizagem e de memória. O glutamato é o principal mediador da potenciação de longa duração no hipocampo e mostrou estar diminuído em modelos animais idosos. Uma dieta com suplementação de AGPI restaurou a capacidade de manter a potenciação de longa duração em animais idosos, restaurando uma libertação de glutamato semelhante à dos animais jovens (35).

10. Neurotransmissão

O envelhecimento é acompanhado por modificações na libertação de acetilcolina, dopamina e serotonina, que modulam funções cognitivas como a atenção, a memória e a motivação. Existem poucos estudos que abordem a influência dos AGPI no sistema colinérgico, principal modulador das funções cognitivas, no entanto, os estudos já realizados apontam para uma interacção entre o DHA e o sistema colinérgico. Em modelos animais, uma deficiência em AGPI ω 3 parece modificar a transmissão colinérgica exclusivamente no hipocampo.

No que se refere ao sistema dopaminérgico uma deficiência alimentar de longa duração em AG ω 3 reduziu significativamente a quantidade de dopamina e de receptores D2 da dopamina, especificamente no córtex cerebral (35).

11. Outros mecanismos de neuroprotecção

Outros mecanismos neuroprotectores foram propostos e estão a ser estudados, mas não se incluem no âmbito inicial deste trabalho, pelo que serão sumariamente referidos, como a promoção da neurogénesse, aumento de um transportador da glicose, adaptação do fluxo sanguíneo à utilização da glicose, aumento da fluidez da membrana sináptica, melhoria do acoplamento da proteína-G, ligando-se directamente a factores de transcrição relacionados com lípidos (3).

7.2.3 Ensaios Clínicos com ácidos gordos ômega-3

Os resultados de estudos epidemiológicos confirmados por ensaios pré-clínicos conduziram ao desenvolvimento de ensaios clínicos com AG ω 3, particularmente DHA, sobre tratamento e prevenção da DA. De referir que os estudos realizados não têm à data a duração e dimensão suficiente para a atribuição de significância estatística sobre a utilização de DHA no declínio cognitivo da DA (3). Não obstante, os resultados obtidos para as DCV são por si só suficientes para aconselhar como medida preventiva o aumento do consumo de AG ω 3 na generalidade das populações ocidentais.

Como comentário pode dizer-se que apesar de os estudos parecerem promissores, evidenciando que o consumo diário de peixe e AG ω 3 possa proteger da DA, é necessária mais investigação para que se possa estabelecer uma relação causal.

8. Índice glicémico, obesidade, diabetes tipo II e doença de Alzheimer

Há poucos estudos que relacionem o índice glicémico e a insulinémia com a DA. Nos estudos realizados não se encontrou relação entre padrões alimentares com alto índice glicémico e DA, no entanto, a diabetes e a hiperinsulinémia podem estar associados a um maior risco de DA (20).

Dados epidemiológicos sugerem que existe uma ligação entre obesidade, a diabetes tipo II e a DA e alguns autores defendem que a DA deve ser considerada a diabetes tipo III. Consideram que o cérebro utiliza a glicose (no ciclo de Krebs) de forma disfuncional daí se verificar a existência de hipometabolismo na tomografia por emissão de positrões. Os mecanismos de ligação entre as duas doenças estão em fase de investigação. De salientar que já foram realizados ensaios clínicos com antidiabéticos orais na DA. Independentemente dos resultados

parece razoável recomendar à população em geral, aos doentes com diabetes e aos indivíduos em risco de ter diabetes, práticas saudáveis como a dieta mediterrânica e exercício físico, mas também o tratamento dos factores de risco cardiovasculares quando estes aparecem, pois assim poderemos a dar passos para um envelhecimento mais saudável. Esta é uma área interessante onde provavelmente nos próximos anos teremos mais respostas.

9. Vinho tinto e doença de Alzheimer

Vários autores procuraram a relação entre as bebidas alcoólicas e a DA. O álcool tem um efeito paradoxal no cérebro, por um lado reduz o risco cardiovascular, por outro actua como neurotoxina (32). Muitos estudos epidemiológicos indicam que o consumo moderado de vinho tinto está associado a uma menor incidência de demência e de DA. O vinho tinto é rico em antioxidantes polifenólicos, potencialmente neuroprotectores. Apesar dos olhares mais cépticos quanto à biodisponibilidade destes compostos polifenólicos, dados *in vivo* demonstraram estas propriedades neuroprotectoras comparando roedores stressados e roedores doentes. Para além disso, estudos realizados em células de cultura começam a mostrar quais os mecanismos envolvidos na neuroprotecção e os benefícios do resveratrol (ver adiante) no processo neurodegenerativo da DA (40).

O primeiro estudo nesta matéria foi publicado em 1997 e relacionava o consumo moderado de vinho tinto com um menor risco de DA. Mais tarde outros estudos com indivíduos com mais de 65 anos confirmaram que o consumo moderado de vinho (e não de outras bebidas alcoólicas) estava associado a um menor risco de DA. Um estudo canadiano, prospectivo, em que foram avaliados os factores de risco e de protecção de DA, sugeriu que o consumo de vinho era a variável que mais protegia da doença, reduzindo o risco em 50%. Neste estudo, o consumo de vinho apresentou resultados protectores mais robustos que o uso de AINEs (40).

Ainda assim, note-se que esta relação entre vinho tinto e DA é controversa e existem também estudos que mostram uma relação negativa entre DA e o consumo de vinho. Pasinetti *et al.* (41) desenvolveram um estudo com modelos transgênicos Tg2576, em que os expunham ao consumo de *Cabernet Sauvignon* com 6% de etanol, comparativamente a dois grupos controle: um que consumia apenas água e outro que consumia uma quantidade semelhante de etanol. Neste estudo os autores verificaram que esta exposição ao vinho prevenia o aparecimento de alterações da memória espacial dos ratos e da deposição de amilóides sob a forma de placas. Neste estudo a quantidade de resveratrol foi mínima quando comparada com estudos *in vitro*. Assim Pasinetti *et al.* propuseram que o efeito benéfico do vinho tinto na prevenção da DA se deve à promoção de mecanismos anti-amiloidogênicos (41).

8.1 Resveratrol

O resveratrol é um composto polifenólico que existe nas uvas e no vinho. O conteúdo do vinho em resveratrol varia, mas é maior no vinho tinto do que no vinho branco. Vários estudos *ex vivo* e em modelos animais mostraram que a biodisponibilidade oral do resveratrol é baixa, sobretudo devido à excreção rápida e ao metabolismo. O resveratrol é metabolizado em gluconatos e sulfatos de resveratrol cujo potencial biológico é desconhecido. Estes estudos farmacocinéticos põe em causa a utilidade do resveratrol, sobretudo como suplemento alimentar, no entanto os estudos *in vivo* parecem mais promissores. O uso de resveratrol em vários modelos vivos mostrou que este pode ter propriedades protectoras de várias doenças como cancro, DCV e doenças isquémicas. Mostrou ainda conferir uma maior resistência ao stress e um aumento da sobrevivência. Outros autores demonstraram também um efeito positivo do resveratrol em doenças ligadas ao metabolismo energético, tais como obesidade e resistência à insulina (40). Pensa-se que os benefícios potenciais dos compostos polifenólicos da dieta dependam não só da biodisponibilidade, mas também do tipo e da quantidade destes compostos (10).

Os mecanismos de acção pelos quais o resveratrol, bem como outros compostos polifenólicos, actuam ainda está por explicar, no entanto, é sabido que este tipo de compostos é altamente anti-oxidante, diminuindo as espécies reactivas de oxigénio no cérebro. Para além disso, já foi sugerido por estudos em animais que os polifenóis do vinho tinto actuam modulando directamente os mecanismos ligados à produção e deposição de proteína amilóide- β : promovendo a acção da α -secretase e inibindo a agregação de péptidos A β no cérebro (10).

Apesar de estes estudos serem dotados a cada dia de um maior nível de evidência, o principal problema de transpor estes dados para a sua aplicação clínica são os riscos associados ao consumo crónico de bebidas alcoólicas. Novos estudos estão a ser realizados para se identificarem ao certo quais os compostos do vinho que são bioactivos e quais os seus mecanismos de acção, de modo a que o efeito do seu consumo seja semelhante ao do consumo de vinho (10).

Parece razoável recomendar aos indivíduos que já consomem álcool a manutenção de uma ingestão moderada de vinho às refeições. A Organização Mundial de Saúde refere que o consumo aceitável de álcool se limita a 15 doses por semana para os homens e 10 doses por semana para as mulheres. Uma dose equivale a 8 a 13 gramas de etanol ou seja, 285mL de cerveja, 120 mL de vinho ou 30 mL de bebidas destiladas. Assim, um indivíduo do sexo masculino, por exemplo, poderá consumir até 2 copos pequenos de vinho por dia. Também é razoável não recomendar a ingestão de álcool àqueles que não o consomem habitualmente, para evitar eventuais abusos, dependências e efeitos adversos, tais como quedas nos idosos (20). Evidentemente o clínico terá que adaptar as suas recomendações a cada caso tendo em conta os antecedentes pessoais, familiares e medicação crónica de cada doente. Estas recomendações não se aplicam, por exemplo, a crianças ou grávidas.

Os flavonóides, corantes naturais que constituem o grupo mais importante da família dos polifenóis, encontram-se não só no vinho, mas também nas crucíferas, verduras de folha verde, frutos vermelhos e cítrico, maçãs, chá verde, alho e cebola.

10. Actividade física

Estudos recentes mostram que a actividade física pode atrasar ou prevenir o declínio cognitivo associado à idade e melhora o bem-estar dos idosos (42). Estudos de intervenção de pequena escala, bem como alguns estudos observacionais sugeriram que um aumento da actividade física (como a marcha) podem ajudar indivíduos adultos a manterem ou melhorarem a performance cognitiva (9). Relativamente à DA a relação é menos clara. Há estudos que mostram uma taxa de declínio cognitivo menor nos doentes com DA que praticam exercício físico do que nos que não praticam enquanto outros estudos não encontram uma relação significativa (42). Ainda assim, é importante notar que muitas vezes se torna difícil avaliar exercício físico e dieta separadamente, pois os indivíduos que praticam exercício físico regularmente pertencem usualmente a estratos sócio-económicos mais elevados e que por isso têm maior consciência de hábitos saudáveis e tendem a ter uma alimentação também mais saudável. Foi neste âmbito que Scarmeas *et al.* (42) desenvolveram um estudo no qual avaliavam o padrão alimentar e exercício físico, neste estudo tanto a adesão à dieta mediterrânica como o exercício físico estavam independentemente associados a um menor risco de desenvolver DA.

Algumas metanálises já realizadas indicam que o treino aeróbico em idosos proporcionou melhoria das funções cognitivas especialmente nas funções executivas (43). Coelho *et al.* (44) realizaram uma revisão sistemática sobre o tema e dos oito estudos que analisaram, em todos se constatou uma melhoria significativa das funções cognitivas ou atenuação do declínio. No

entanto, só cinco artigos especificaram as diversas áreas: funções executivas, atenção e linguagem.

Para além de benefícios psicológicos e sociais inestimáveis (sobretudo nos doentes dementes), o exercício físico parece também ter implicações fisiológicas, melhorando a plasticidade cerebral e aumentando a produção de factor neurotrófico cerebral (43).

A actividade física está associada a HDL mais elevado, menor ingestão de gorduras e índice de massa corporal mais baixo (13) e assim pode influenciar positivamente o risco de DA através dos factores de risco cardiovasculares.

Há necessidade de novos estudos controlados para se aferir quais os procedimentos de intervenção motora e de estimulação cognitiva serão mais apropriados como recursos adicionais ao tratamento da DA (44).

A informação que existe sobre o tema é escassa para que se possam fazer recomendações aos doentes com DA e aos doentes com DCL. A marcha parece ser uma alternativa razoável, mas faltam estudos específicos sobre a intensidade, tipo, duração e frequência de exercícios a recomendar.

11. Luchsinger, Scarmeas *et al.* WHICAP – Washington Heights-Inwood Columbia Aging Project

Esta equipa realizou vários estudos relacionando: 1) dieta mediterrânica com o risco de DA; 2) dieta mediterrânica e DCL; 3) dieta mediterrânica, exercício físico e o risco de DA, 4) dieta mediterrânica e mortalidade por DA e 5) dieta mediterrânica, DA e mediação vascular.

Todos os estudos foram realizados tendo como base uma comunidade multiétnica no norte de Nova Iorque. Foi usada uma escala de adesão ao tipo de dieta mediterrânica. A escala de variava de 0 a 9, sendo que aos indivíduos que praticavam um padrão alimentar mais próximo da dieta mediterrânica era atribuído um valor mais alto na escala. Para facilitar a leitura dos resultados, a adesão à dieta foi dividida em três categorias: adesão máxima, adesão média e adesão mínima. Todos os modelos foram ajustados para a coorte: idade, sexo, etnia, educação, genótipo de ApoE, aporte calórico e índice de massa corporal. O diagnóstico de demência foi realizado num hospital universitário usando os critérios standardizados para o diagnóstico.

11.1 Dieta mediterrânica e risco de DA (45)

Sabendo que a dieta mediterrânica foi associada a um menor risco de mortalidade global, a um menor risco de aparecimento de cancro e de DCV os autores procuraram investigar a associação entre a dieta mediterrânica e risco de DA.

Basearam-se numa comunidade de 2258 indivíduos nova-iorquinos não dementes e colaboradores que foram avaliados a cada ano e meio. 262 Indivíduos desenvolveram DA durante os 4 anos de *follow-up*. Os autores avaliaram o risco de desenvolver DA consoante a adesão à dieta mediterrânica. Comparando com os indivíduos de adesão mínima à dieta, os indivíduos com adesão média tiveram um menor risco de desenvolver DA, o risco foi diminuído em 15 a 21%. Os indivíduos com adesão máxima à dieta tiveram um risco diminuído em 39 a 40%, o que faz pensar que haja um efeito na resposta que é dependente da dose.

Os autores concluíram então que uma maior adesão à dieta mediterrânica está associado a uma diminuição do risco de DA.

11.2 Dieta mediterrânea e defeito cognitivo ligeiro (46)

Em estudos anteriores já se tinha demonstrado uma relação entre o tipo de dieta mediterrânea e a DA, então Scarmeas *et al.* desenvolveram um novo estudo em que avaliaram a partir de uma população idosa saudável a incidência de DCL e a percentagem destes indivíduos que progrediram para DA, comparando com a adesão à dieta mediterrânea.

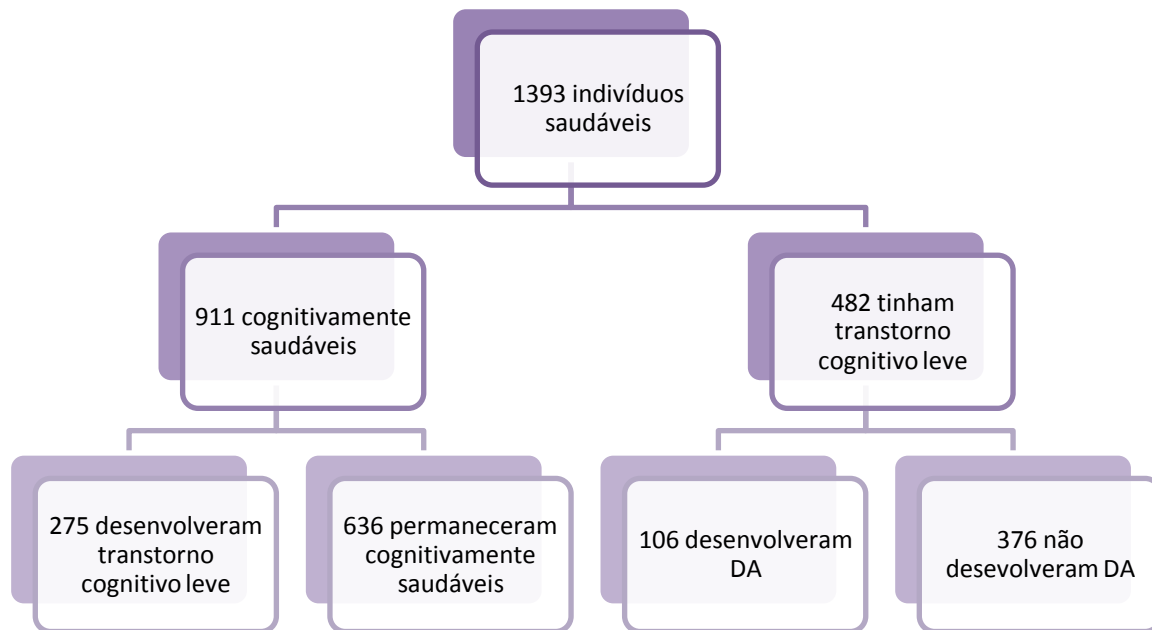


Figura 7: Diagrama que descreve o comportamento da amostra usada no estudo (46).

Participaram 1393 indivíduos aparentemente saudáveis, após a realização dos testes cognitivos verificou-se que 482 já tinham à partida DCL. Desses 106 desenvolveram DA durante os quatro anos e meio de *follow-up*. Dos cognitivamente saudáveis à partida, 275 desenvolveram DCL.

Comparando os indivíduos com adesão mínima à dieta mediterrânea, os indivíduos com adesão média à dieta tiveram um risco diminuído em 17 % de desenvolver DCL, enquanto os que tinham alta adesão à dieta tiveram um risco diminuído de desenvolver DCL 28%.

A associação entre dieta mediterrânica e a incidência de DCL foi semelhante para o DCL com ou sem disfunção na memória, enquanto o efeito protector deste padrão alimentar foi maior nos doentes sem disfunções na memória.

Comparando com os doentes de menor adesão à dieta mediterrânica, os doentes com adesão média à dieta mediterrânica tinham 45% menos risco de desenvolver DA, enquanto os doentes com alta adesão à dieta mediterrânica tinham 48% menos.

Assim os autores concluíram que quanto maior a adesão à dieta mediterrânica, menor o risco de desenvolver DCL e menor o risco, tendo DCL, de desenvolver DA.

11.3 Exercício físico, dieta mediterrânica e DA (42)

Tanto o exercício físico como um padrão alimentar do tipo mediterrânico foram associados de forma independente a um risco reduzido de DA. Neste estudo os autores procuraram avaliar o eventual benefício da conjunção destes dois factores. O estudo foi realizado entre 1992 e 2006 e os indivíduos que participaram no estudo foram avaliados a cada ano e meio. O padrão de adesão à dieta foi usado como acima descrito, a prática de exercício físico foi dividida em: nenhuma actividade, alguma actividade e muita actividade física. Quanto à intensidade foi dividida em leve, moderada e vigorosa. 1880 foram incluídos no estudo, desses 282 desenvolveram DA. Comparando os indivíduos com adesão mínima à dieta e sem actividade física com os indivíduos que aderiam à dieta e os que participavam em actividades físicas, os segundos tiveram um risco menor de desenvolver DA.

Os autores concluíram que tanto a dieta mediterrânica como o exercício físico estão associados de forma independente a um risco reduzido de desenvolver DA.

11.4 Dieta mediterrânea e mortalidade na DA (47)

Scarmeas *et al.* (47) desenvolveram um estudo para avaliar a mortalidade dos doentes com DA já diagnosticada e a adesão à dieta mediterrânea. Os critérios de adesão à dieta foram os mesmos dos estudos anteriores. Usaram um total de 192 doentes com DA provável e foram avaliados a cada ano e meio. O *follow-up* durou 4,4 anos.

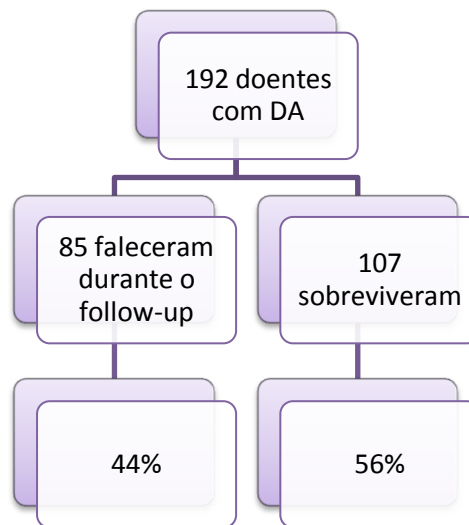


Figura 8: Diagrama explicativo da evolução da população doente incluída neste estudo (47).

Comparando com os doentes com menor adesão à dieta mediterrânea, os doentes com adesão média tinham uma probabilidade reduzida de morrer em 29 a 35%, enquanto a parcela de doentes com maior adesão à dieta mediterrânea tinha uma redução na mortalidade de 67 a 73%. Em termos de sobrevivência os doentes com adesão média à dieta mediterrânea viveram mais 1,33 anos enquanto os doentes com a adesão máxima neste estudo viveram mais 3,91 anos do que os doentes com a adesão mínima à dieta mediterrânea.

Os autores concluíram que uma maior adesão à dieta mediterrânea poderá influenciar não só o risco de DA, mas também o próprio curso da doença, uma vez que uma maior adesão à dieta estava associado a menor mortalidade mesmo nos doentes com DA. Neste estudo também foi

encontrada um possível efeito dose-resposta, isto é, quando maior a adesão à dieta mediterrânica, maior a protecção conferida.

11.5 Dieta mediterrânica, DA e Mediação Vascular (48)

Neste estudo os autores procuraram examinar a associação entre dieta mediterrânica e a DA e investigar a possível mediação vascular na doença, visto que os factores de risco cardiovasculares são factores de risco prováveis para a DA. Os autores tentaram avaliar se haveria uma atenuação da associação entre a dieta mediterrânica e a DA quando se incluíam factores cardiovasculares: enfarte agudo do miocárdio, hipertensão, doença cardíaca, níveis lipídicos.

Tal como nos estudos anteriores, Scarmeas *et al.* encontraram uma redução gradual no risco de desenvolver DA nos grupos com maior adesão à dieta mediterrânica e a associação não parecia ser mediada pelas comorbilidades vasculares. A adesão à dieta mediterrânica reduzia o risco de desenvolver DA provável independentemente da presença ou da ausência de enfarte, por exemplo. Daí se conclui que a associação entre dieta mediterrânica e DA não é feita através dos factores de risco cardiovasculares, mas antes talvez através da diminuição do stress oxidativo e inflamação, no entanto os autores não excluem a possibilidade de erro na medição das variáveis vasculares.

O que mostra a evidência?

Na tabela abaixo podemos observar quais os factores de risco modificáveis que foram associados a um maior ou menor risco de DA, no entanto o nível de evidência é baixo.

Tabela II: Factores de risco de DA e evidência (9).

Factores que foram associados a um menor risco de DA	Factores que foram associados a um maior risco de DA	Factores cuja associação é inconsistente em vários estudos
Factores alimentares		
<ul style="list-style-type: none"> - Consumo adequado de ácido fólico; - Consumo de frutas e vegetais em abundância; - Baixo consumo de gorduras saturadas; - Actividade física a partir da meia-idade; - Consumo leve a moderado de vinho; 		<ul style="list-style-type: none"> - Outras vitaminas (vitamina E, C, B₁₂); - Ácidos gordos; - Obesidade; -Índice de massa corporal;
Factores não alimentares		
<ul style="list-style-type: none"> - Uso de estatinas; - Consumo leve a moderado de bebidas alcólicas; - Alto nível de escolaridade; - Prática cognitiva (literacia e actividade social). 	<ul style="list-style-type: none"> - Diabetes; - Hipercolesterolemia na meia-idade; - Depressão; - Tabaco; - Nunca ter sido casado; - Baixo suporte social. 	<ul style="list-style-type: none"> - Síndrome metabólico; - Hipertensão arterial; - Níveis de homocisteinemia; - Fármacos anti-hipertensores; - AINEs; - Hormonas sexuais; - Gingko biloba, flavonóides e beta-carotenos. - Exposição a solventes e campos electromagnéticos; - Alumínio, chumbo.

12. Limitações gerais dos estudos

Um dos problemas da interpretação dos estudos, relativamente a potenciais factores de risco ou potenciais factores protectores, diz respeito às diferenças existentes na definição de DA.

Outro dos problemas é distinguir os factores associados à DA de condições associadas ao envelhecimento. Por exemplo, as doenças cardiovasculares podem efectivamente levar a demências, por outro lado, as doenças cardiovasculares são comuns nos idosos, assim, doentes com DA podem também ter doenças cardiovasculares.

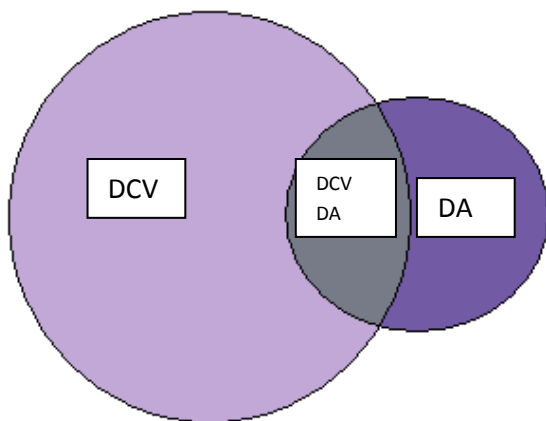


Figura 9: Esquemática da dificuldade em estabelecer a diferença entre causalidade e associação.

13. Recomendações aos doentes

Os profissionais de saúde que pretendam fazer recomendações aos seus doentes de modo a uma eventual prevenção nutricional da DA devem saber que a evidência mostra que o melhor meio é a alimentação saudável e não a toma de suplementos vitamínicos (14).

A maior parte dos alimentos que são ricos em vitamina E são também ricos em gorduras insaturadas e não hidrogenadas (14). Deve-se portanto incentivar o consumo de azeite e gorduras vegetais para temperar saladas, o consumo de cereais, frutos secos e peixe. Por outro lado os doentes, bem como a população em geral, devem limitar o consumo de carne vermelha, manteiga, gelados, produtos fabricados industrialmente, bem como algumas margarinas que contenham óleos parcialmente hidrogenados (14).

Luchsinger e Mayeux (12) reconhecem que não há ainda evidência suficiente para permitir recomendações específicas na dieta dos doentes com DA ou na prevenção ou tratamento da DA.

Burgener *et al.* (4) referem que são necessários mais estudos para propor recomendações, no entanto, com base em estudos animais e em humanos, as alterações na alimentação devem incluir uma redução nos lípidos e hidratos de carbono, assegurando no entanto um aporte adequado de vitamina E, B₆ e B₁₂.

14. Perspectivas futuras?

Consenso quanto à definição da DA, para que nos estudos a realizar não haja este tipo de limitações;

Descobrir um marcador biológico objectivo e mensurável da DA;

Melhoria das técnicas de imagem (ressonância magnética nuclear e tomografia de emissão de positrões) que permitam um diagnóstico *in vivo* mais objectiva;

Face à longa história natural da doença, perceber se a depressão ou o DCL, por exemplo, são factores de risco para a doença ou se fazem parte da sua história natural;

Consenso quanto à definição de DCL, tentando ao máximo objectivá-lo através de testes universais e identificar quais as áreas ou domínios envolvidos (para que seja possível comparar estudos);

Uso dos mesmos testes cognitivos nos vários estudos;

Desenvolver estudos epidemiológicos de larga escala que possam avaliar os indivíduos desde a idade adulta até à velhice;

Ensaio clínicos randomizados e estudos prospectivos de coorte para avaliar correctamente as estratégias preventivas mais promissoras, como os AG ω 3 e o exercício físico;

Os estudos devem incluir homens e mulheres de estratos socioeconómicos e etnias diferentes de modo a avaliar a incidência a prevalência de DA e de declínio cognitivo nestes grupos;

Estudos que permitam um melhor conhecimento sobre os mecanismos do envelhecimento normal e do envelhecimento patológico.

15. Conclusões

A dieta e o metabolismo lipídico são factores importantes na etiologia da DA, envolvendo processos vasculares, inflamatórios e antioxidantes que se relacionam mutuamente. A influência do padrão alimentar na DA poderá estar relacionada com a grande alteração no estilo de vida que se deu nos últimos dois séculos. Na verdade a sociedade ocidental pratica pouco exercício físico e consome excesso de gorduras para o que os seus genes podem suportar. Na maior parte da história da humanidade, fomos seleccionados geneticamente para sobreviver com relativa falta de alimentos e os alimentos consumidos eram pobres em gordura, pobres em sódio, com elevada quantidade de vitaminas, fibras, antioxidantes e num estilo de vida bastante activo. Esta é uma explicação para o facto de nos EUA e na Europa onde os padrões alimentares ricos em gorduras e pobres em antioxidantes tenham levado a uma explosão da obesidade, diabetes, hipertensão, doença coronária e enfartes, tal como da própria DA (13).

As associações entre dieta mediterrânica e cognição, doenças cardíacas, cancro e mortalidade podem reflectir não só a exposição a um padrão alimentar benéfico, mas também a outros comportamentos de saúde (49) tais como: o exercício físico, estilos de vida mais saudáveis e mais estímulos cognitivos. A obesidade, diabetes e hipertensão em doentes de meia-idade são factores de risco vasculares para a demência na velhice e que são fortemente influenciados pelo padrão alimentar. Assim, um padrão alimentar como a dieta mediterrânica pode actuar nas faculdades cognitivas através de mecanismos cerebrovasculares (49). Para além disso a DA tem as suas origens fisiopatológicas na meia-idade (50) e é possível que certos componentes da dieta mediterrânica afectem o metabolismo da β -amilóide e da proteína tau. No entanto, a doença cerebrovascular existe frequentemente em doentes com o diagnóstico de DA e pequenas alterações na vascularização podem afectar a expressão clínica da DA.

Assim, a associação entre dieta mediterrânea e a DA pode ser explicada pela presença de componentes benéficos na dieta mediterrânea, ou pela evicção de outros componentes presentes noutros padrões alimentares ou ainda pela associação entre dieta mediterrânea e outras práticas de vida saudáveis. A chave do sucesso da dieta mediterrânea parece estar na moderação no consumo de alimentos menos saudáveis.

Até à data não existem conclusões definitivas acerca dos factores de risco modificáveis da DA (9). O nível de evidência sobre o uso de suplementos dietéticos cognitivo é insuficiente para prevenir o declínio cognitivo e a DA. Há estudos sobre fármacos anti-hipertensores, AG ω 3, exercício físico e exercício cognitivo que estão em curso e que poderão fornecer importantes pistas para a prevenção ou o atraso no aparecimento do defeito cognitivo ou da DA. Faltam estudos populacionais de larga escala e ensaios clínicos randomizados para que se possam desenvolver estratégias preventivas seguras nos indivíduos em risco, bem como nos doentes a quem a doença já foi diagnosticada.

Apesar do valor científico de muitos dos estudos anteriormente apresentados, ainda não podem ser usados como recomendações para o público em geral. Embora muitos estudos observacionais tenham avaliado e descoberto uma relação entre nutrientes particulares, o défice cognitivo e a DA, não existem provas consistentes provenientes de ensaios clínicos aleatorizados. Além disso, as divergências nos dados estarão provavelmente relacionadas com muitas questões metodológicas. Os estudos transversais são úteis para a geração de hipóteses, mas não conseguem estabelecer uma interferência causal, isto é, se a DA é um evento primário ou secundário em relação aos défices nutricionais. Por outro lado, a administração de nutrientes na forma de suplementos não tem necessariamente o mesmo impacto no risco de demência que a ingestão alimentar dos mesmos nutrientes. A qualidade e as proporções dos nutrientes que se encontram naturalmente presentes nos alimentos têm efeitos na absorção, no metabolismo e, por fim, na biodisponibilidade que são substancialmente diferentes do que

poderíamos esperar da administração de um único nutriente em doses farmacológicas. Contudo, mesmo com esta falta de consistência, os factores nutricionais desempenham papéis fundamentais noutras doenças, como as doenças cardiovasculares e certos tipos cancro (35).

Os dados de estudos observacionais, juntamente com as implicações fisiopatológicas, tornam a pesquisa continuada de factores nutricionais plausível no campo da prevenção primária da DA. Tal como nas doenças cardiovasculares, a nutrição é um factor de risco modificável que provavelmente está directamente implicado na prevalência de DA (35).

Este trabalho de revisão foi realizado numa perspectiva optimista, indicando quais os factores alimentares que poderão prevenir o aparecimento da DA, no entanto o mesmo trabalho poderá ser realizado focando quais os aspectos do padrão alimentar ocidental tradicional que são nefastos.

16. Bibliografia

1. Ferri CP et al. (2005) Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *The Lancet*. 366: 2112-17.
2. Santana I et al. Doença de Alzheimer, Demência(s) Manual para Médicos, pp59-66.
3. Cole GM, Ma Q, Frautschy (2009) Omega-3 fatty acids and dementia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 81: 213-21.
4. Burgener SC, Buettner L, Coen Buckwalter K, Beatie E, Bossen AL, Fick DM et al. (2008) Evidence supporting nutritional interventions for persons in early stage Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging*. 12: 18-21.
5. Panza F, Capurso C, Solfrizzi V (2008) Alcohol use, thiamine deficiency and cognitive impairment. *JAMA*. 299: 2853-54.
6. Ramesh B N, Rao T S S, Prakasam A, Sambamurti Kumar, Rao K S J (2010) Neuronutrition and Alzheimer disease. *J Alzheimers Dis*. 19: 1123-39.
7. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D (2003) Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Eng J Med*. 348:2599-2608.
8. Steele M, Stuchbury G, Münch G (2007) The molecular basis of the prevention of Alzheimer's disease through healthy nutrition. *Exp Gerontol*. 42: 28-36.
9. NIH State of the science conference Statement on Preventing Alzheimer's disease and cognitive decline, volume 27, number 4, April 26-28, 2010.
10. Smith AD, Smith SM, de Jager CA, Whitbread P, Johnston C, et al. (2010) Homocysteine-Lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *PLoS ONE* 5:e12244.

11. Panza F, Solfrizzi V, Colacicco A M, D'introno A, Capurso C, Torres F, Del Parigi A, Capurso S, Capurso A (2004) Mediterranean diet and cognitive decline. *Public Health Nutr.* 7: 959-963.
12. Luchsinger J.A. Mayeux R (2004) Dietary Factors and Alzheimer's disease. *The Lancet.* 3: 579-587.
13. Petot GJ, Friedland RP (2004) Lipids diet and Alzheimer disease: an extended summary. *J Neurol Sci.* 226:31-3.
14. Morris MC. (2004) Diet and Alzheimer's disease: what the evidence shows. *MedGenMed.* 6:48.
15. Butlerfield D, Castegne A, Pocernich C, Drake J, Scapagnini G, Calabre V. (2002) Nutritional approaches to combat oxidative stress in Alzheimer disease. *J Nutr Biochem* 13: 444-461.
16. Féart C, Semieri C, Barberger-Gateau P (2010) Mediterranean diet and cognitive function in older adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 13(1):14-8 .
17. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. (2008) Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ.* 337:a1344.
18. Knoops KT, de Groot LC, Kromhout D et al. (2004) Mediterranean diet, lifestyle factors and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA.* 292: 1433-1439.
19. Willett WC, Sacks F, Trichopoulos A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, Trichopoulos D (1995) Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr.* 61(6 Suppl):1402S-1406S.

20. Luchsinger JA, Noble JM, Scarmeas N (2007) Diet and Alzheimer's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 7(5):366-72.
21. Morris MC, Evans DA, Tangney CC, Bienias JL, Wilson RS, Aggarwal NT, Scherr PA (2005) Relation of the tocopherol forms to incident Alzheimer disease and to cognitive change. *Am J Clin Nutr.* 81:508–514.
22. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M et al. (2005) Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med.* 352: 2379-88.
23. Devore EE, Grodstein F, van Rooij FJ, Hofman A, Stampfer MJ, Witteman JC, Breteler MM (2010) Dietary antioxidants and long term-risk of dementia. *Arch Neurol.* 67:819-25.
24. Mattson MP, Chan S L, Duan W (2002). Modification of brain aging and neurodegenerative disorders by genes, diet and behavior. *Physiol Rev.* 82: 637-672.
25. Isaac MGEKN, Quinn R, Tabet N (2008) Vitamin E for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 3.
26. Closas RG. (2010) 25 Perguntas Frequentes em Nutrição e Função Cognitiva. Permanyer Portugal.
27. Kiraly S, Kiraly M, Hawe R, Makhani (2006) Vitamin D as a Neuroactive Substance: Review. *TheScientificWorld Journal.* 6: 125-139.
28. Evatt M, DeLong M, Khazai N, Rosen A, Triche S, Tangpricha V (2008). Prevalence of vitamin D insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 65: 1348-52.

29. Buell JS, Dawson-Hughes B, Scott TM, Weiner DE, Dallal GE, Qui WQ, Bergethon P, Rosenberg IH, Folstein MF, Patz S, Bhadelia RA, Tucker KL (2010). 23-hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. *Neurology*. 74:18-26.
30. Lee H, Casadesus G, Zhu X, Lee H, Perry G, Smith M, Gustaw-Rothenberg, Lerner A. (2009) All-trans-retinoic acid as novel therapeutic strategy for Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother*. 9: 1615-21.
31. Potocnik FCV, van Rensburg SJ, Hon D, Emsley RA, Moodie IM, Erasmus RT (2006) Oral zinc augmentation with vitamins A and D increases plasma zinc concentration: Implications for burden of disease. *Metab Brain Dis*. 21: 139-47.
32. Anstey KJ, Mack HÁ, Cherbuin N (2009) Alcohol consumption as a risk factor for dementia and cognitive decline: meta-analysis of prospective studies. *Am J Geriatr Psychiatry*. 17: 542-55
33. Hock C, Heese K, Hulette C, Rosenberg C, Otten U (2000). Region-specific neurotrophin imbalances in Alzheimer's disease: decreased levels of brain derived neurotrophic factor and increased levels of nerve growth factor in hippocampus and cortical areas. *Arch Neurol*. 57: 846-51.
34. Pasinetti G M, Eberstein J A (2008) Metabolic syndrome and the role of dietary lifestyles in Alzheimer's disease. *J Neurochem*. 106: 1503-14
35. Carrié I, Abellan Van Kan G, Rolland Y, Gillette-Guyonnet S, Vellas B (2009) AGPI para Prevenção e tratamento da Demência? *Current Pharmaceutical Design*. 15:4173-85.

36. Notkola IL, Sulkava R, Pekkanen J, et al. (1998) Serum total cholesterol, apolipoproteína E epsilon 4 allele and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology*. 17: 17-20.
37. Morris MC. The role of nutrition in Alzheimer's disease: epidemiological evidence (2009). *Eur J Neurol*. 16 Suppl 1:1-7.
38. Morris MC, Evans DA, Bienais JL, et al. (2003) Dietary fats and the risk of incident Alzheimer's disease. *Arch Neurol*. 60: 194-200.
39. Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Mayeux R. (2002) Caloric intake and the risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 59: 1258-63.
40. Vingtdeux V, Dreses-Werringloer U, Zhao H, Davies P, Marambaud P (2008). Therapeutic potencial of resveratrol in Alzheimer's disease. *BMC Neuroscience*. 9(Suppl 2):S6.
41. Wang J, Ho L, Zhao Z, Seror I, Humala N, Dickstein DL, Thiyagarajan M, Percival SS, Talcott ST, Pasinetti GM (2006). Moderate consumption of Cabernet Sauvignon attenuates Abeta neuropathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *FASEB J*. 20: 2313-20.
42. Scarmeas N, Luchsinger JA, Schupf N, Brickman AM, Cosentino S, Tang MX, Stern Y (2009). Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *JAMA*.302: 627-37.
43. Ho L, Chen LH, Wang J, Zhao W, Talcott ST, Ono K, Teplow D, Humala N, Cheng A, Percival SS, Ferruzzi M, Janle E, Dickstein DL, Pasinetti GM (2009). *J Alzheimers Dis*.16: 59-72.

44. Coelho FGM, Santos-Galduroz RF, Gobbi S, Stella F (2009) Atividade física sistematizada e desempenho cognitivo em idosos com demência de Alzheimer: uma revisão sistemática. *Rev Bras Psiquiatr.* 31:163-70.
45. Scarmeas N, Stern Y, Tang MX, Mayeux R, Luchsinger JA (2006). Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 59: 912-21.
46. Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Manly JJ, Schupf N, Luchsinger JA (2009) Mediterranean Diet and Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol.* 66:216-25.
47. Scarmeas N, Luchsinger JA, Mayeux R, Stern Y (2007) Mediterranean diet and Alzheimer disease mortality. *Neurology.* 69: 1084-93.
48. Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Luchsinger JA (2006) Mediterranean diet, Alzheimer disease and vascular mediation. *Arch Neurol.* 63: 1709-16.
49. Knopman DS (2009) Mediterranean diet and late-cognitive impairment: a taste of benefit. *JAMA.* 302: 686-7.
50. Braak H, Braak E (1997). Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiol Aging.* 18: 351-357.