Prevenindo demências

Dementia prevention

JOÃO SENGER – Geriatra.

✉ Endereço para correspondência:
João Senger
Rua Frederico Mentz, 376
93525-360 – Novo Hamburgo, RS – Brasil
Fone: (51) 594-5367 / 594-5134
💻 jjej@sinos.net

SINOPSE

A população de idosos vem crescendo a uma taxa de 2,4% ao ano durante a última década. No ano de 2000 havia 580 milhões de pessoas acima de 60 anos (Organização Mundial da Saúde, 1998). O segmento da população acima de 85 anos tem sido o de crescimento mais rápido, aumentando rapidamente as enfermidades relacionadas com envelhecimento e desabilidades. Morbidades psiquiátricas são comuns em idade avançada, 15% dos idosos apresentam desordem de saúde mental clinicamente significativa, com condições neurodegenerativas como as que levam a demências (Regier et al., 1998).

Substancial progresso foi feito na descoberta de mecanismos patofisiológicos que levam a demência, aumentando a acurácia do diagnóstico precoce, e no desenvolvimento de tratamentos sintomáticos efetivos. Uma nova era na prevenção e tratamento está surgindo com o uso de drogas produzidas a partir da engenharia genética. Mas o questionamento é se temos como prevenir as demências a partir dos conhecimentos atuais.

UNITERMOS: Doença de Alzheimer, Demência, Prevenção, Promoção da Saúde.

ABSTRACT

The world´s older population has been growing at a rate of 2.4% per year during the past decade, and in the year 2000 there were 580 milion people aged 60 years or older (World Health Organization, 1998). With the 85 years and older group being the fastest growing segment of the population, age-related diseases and disabilities are rapidly increasing. Psychiatric morbidity is common in later life; 15% of older adults have clinically significant mental health disorders, with neurodegenerative conditions such as dementia taking the lead (Regier et al., 1998).

Substantial progress has been made in the quest to unravel the pathophysiological mechanisms leading to dementia, improve the accurancy of early diagnosis, and develop dementia treatment-specific compounds. But do we need could this preventive era start now?

FATORES QUE INFLUENCIAM O APARECIMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Fatores causais
- mutações cromossômicas (incluindo *loci* nos cromossomos 1, 14, 19 e 21)

Fatores de risco teóricos
- sexo feminino
- tabagismo
- pouca ocupação

Fatores de risco bem estabelecidos
- envelhecimento
- genótipo ApoE4
- síndrome de Down
- trauma craniano anterior
- baixa escolaridade
- depressão
- níveis altos de hemocisteína
- níveis baixos de folato e B12
- doença vascular

FATORES QUE INFLUENCIAM O APARECIMENTO DAS DEMÊNCIAS VASCULARES

- Dislipidemia
- Tabagismo
- HAS
- Níveis altos de hemocisteína
- Sedentarismo
- Diabete e intolerância à glicose
- Alelo E4 da apolipoproteína E
- Doença arterial coronariana ou periférica
- Obesidade (cintura abdominal)
- Cardiopatias (ICC, FA, etc.)
- Poliglobulia
- Estresse

ASSOCIAÇÃO ENTRE FATORES DE RISCO PARA ENFERMIDADES CARDIOVASCULARES E DOENÇA DE ALZHEIMER

Fatores de risco vasculares são tradicionalmente ligados ao desenvolvimento de Demência Vascular (DV), e orientações para estratégias preventivas designadas para reduzir o risco de DV não são novas (Hachinski,1992). Recentes descobertas são que fatores de risco vasculares estão também associados com aumento no risco de Demência Alzheimer (DA) (de la Torre, 2002).

PRESSÃO ARTERIAL E DEMÊNCIA

Acumulam-se crescentes evidências de uma ligação entre pressão sangüínea alta e o desenvolvimento de demência na velhice (Skoog et al., 1996). Em um estudo *follow-up* prospectivo de 167 sujeitos hipertensos, Tzourio e cols. (1999) demonstraram que falha no tratamento anti-hipertensivo está associada com aumento do risco de declínio cognitivo (risco rela-

tivo (RR) = 4,3. Em outra publicação (Kivipelto et al., 2002), variáveis como APOE 4, níveis de colesterol sérico elevados e pressão sistólica elevada na vida adulta eram fatores de risco independentes para desenvolvimento de DA posteriormente. Hipercolesterolemia e hipertensão estão associados com alto OR (OR = 2,8, 95% CI 1,2-6-7, e OR = 2,6, 95% CI 1,1-6,6 respectivamente para DA com APOE4 (OR = 2,1, 95% CI1,1-4-1).

Em 2002, Forette e cols. publicaram trabalho de *follow-up* por período maior de 3,9 anos, com tratamento anti-hipertensivo reduzindo o risco de demência em 55%, de 7,4 para 3,3 casos por 1.000 pacientes/ano (p <0,001). Os autores concluíram que o tratamento de 1.000 pacientes hipertensos com nitrendipina por 5 anos pode prevenir 20 novos casos de demência.

AVC E DEMÊNCIA

A hipótese que AVC poderá associar-se não somente com DV, mas também com DA, recebeu suporte forte do Rotterdam Study. Hofman e cols. (1997) demonstraram que o espessamento da íntima em artéria carótida até aterosclerose era um forte fator de risco para DA. Portanto, não é surpresa que estudos designados para reduzir a ocorrência de AVC também reduziram a incidência de DA. Ambos, o PROGRESS Collaborative Group (2001) e o HOPE Study (Yusuf et al., 2000) acharam que o uso de inibidores da enzima conversora-angiotensina por pacientes com AVC prévio ou Ataques Isquêmicos Transitórios, ou com alto risco para AVC, estava associado com um significativo declínio na incidência de AVC. Bosch e cols. (2002) publicaram que significativamente alguns pacientes tratados com ramipril desenvolveram piora cognitiva 2 anos após, comparado com os que receberam placebo. Esse efeito foi independente do efeito anti-hipertensivo do inibidor ACE (Schrader & Lüders, 2002).

LIPÍDEOS, DROGAS LIPÍDEOS-REDUTORAS E DEMÊNCIA

Em adição à bem estabelecida relação entre níveis lipídicos elevados e o aumento do risco cardiovascular e patologia cerebrovascular, lipídeos têm interação adicional relevante com patologia de DA, como o efeito do colesterol na degradação da Proteína Precursora Amilóide e o metabolismo da apolipoproteína E (Frears et al.,1999; Hyman et al., 2000). Um *cross-sectional population-based study,* na Holanda, publicou que baixo HDL-colesterol estava associado com significante diminuição nos escores do Miniexame do Estado Mental em 561 sujeitos acima de 85 anos (van Exel et al., 2002).

Estudos *in vitro* têm mostrado que estatinas inibem a formação de placas beta-amilóide em áreas de neurônios do hipocampo (Simons et al., 1998), e esses achados foram posteriormente replicados *in vivo* usando guínea de porcos (Fassbender et al., 2001). Entretanto, existe uma nota ruim que as doses de estatinas utilizadas neste experimento foram muito mais altas do que as utilizadas com segurança em humanos. Para esse dado não existe um trial randomizado substancial evidenciando a eficácia das estatinas na prevenção ou tratamento de demências ou declínio cognitivo.

HOMOCISTEÍNA E DEMÊNCIA

Dados do Rotterdam Scan Study (Vermeer et al., 2002) demonstraram o alto risco de infartos cerebrais silenciosos ou lesões severas em substância branca está associado com níveis de homocisteína total (OR 1,35/*standard deviation* (SD) aumenta, 95% CI 1.16-1.58). Sachdev e colegas (2002) publicaram uma significante relação positiva entre níveis plasmáticos de homocisteína total e atrofia cerebral central. Muitos estudos epidemiológicos têm mostrado que um nível alto de homocisteína plasmática é aterogênico e trombogênico, e que reduzindo homocisteína com terapia multivitamínica melhora marcadores vasculares como espessamento da íntima em artérias e função endotelial (Hankey, 2002). Em um estudo de coorte de 1.092 sujeitos sem demência que foram acompanhados por 8 anos, Seshadri e cols. (2002) acharam que aumentando homocisteína plasmática era um forte fator de risco independente para demência e DA, as multivariáveis ajustadas RR eram 1,4 (95% CI 1,1-1,9) para cada aumento de 1 SD no valor de homocisteína.

DIETA, TABAGISMO, EXERCÍCIO E DEMÊNCIA

Dieta é um fator potencialmente modificável que está associado direta e indiretamente com demência. Publicações de pesquisas recentes estavam focadas na ingesta de gordura e sua possível interação com a patologia de demência via processos inflamatórios, aterosclerose, trombose e metabolismo lipídico em geral (Grant, 1999). Barberger-Cateau e colegas (2002) publicaram dados do Estudo PAQUID com *follow-up* de coorte francês de 1.416 idosos por mais de 7 anos. Participantes que comiam frutos do mar uma vez por semana tinham uma redução do risco de desenvolver demência (OR=0,7, 95% CI 0,5-0,9). Este efeito "protetor" foi em parte explicado pelo nível cultural elevado dos consumidores de frutos do mar. Uma hipótese explica ser efeito do ômega-3 contido no óleo de peixe, reduziria processos inflamatórios no cérebro.

É também sugerido que o dano oxidativo tem um papel central no processo patológico da DA e DV (González-Gross et al., 2001). Vitamina E pode reduzir a progressão da aterosclerose e demência (Sano et al., 1997), entretanto não foi suportado por síntese de todos os estudos apresentados na Revisão Cochrane (Tabet et al., 2002). Os resultados do estudo trial de Sano e cols. levou a American Academy of

neurology (Doody et al., 2001) a recomendar o uso de vitamina E para diminuir a progressão da DA. Finalmente, os resultados e um estudo placebo-controlado, dublo-cego, *trial* de 1 ano com suplementação vitamínica para 86 idosos encontrou escores cognitivos melhores nos sujeitos tratados, do que nos que receberam placebo (Chandra, 2001). Maiores *trials* com suplementos vitamínicos para idosos com *follow-up* maiores estão em curso.

Tabagismo é outro fator ambiental bem reconhecido para enfermidades cardiovasculares e cerebrovasculares. Permanece desconhecido, entretanto, se fumar pode ser considerado um fator de risco para DA.

Laurin e cols. (2001) exploraram a relação entre atividade física e piora cognitiva em 4.615 moradores de comunidade participantes do Canadian Study of Health ang Aging que foi acompanhado por 5 anos. Alto nível de atividade física foi associado com redução do risco de piora cognitiva, DA e outros tipos de demência.

CONCLUSÃO

Os exemplos supracitados, alguns selecionados de um número crescente de fatores de risco potencialmente modificáveis para demência que também inclui Diabete Mellitus, trauma craneano, hormônios sexuais e educação. Parece não haver razão para retardar a avaliação imediata de estratégias de promoção de saúde designadas especificamente para reduzir o risco de piora cognitiva com o envelhecimento. Esses programas devem incluir prevenção primária iniciada na meia-idade e prevenção secundária em sujeitos com queixa de esquecimento e declínio cognitivo leve no envelhecimento (Cooper, 2002). Nós devemos tentar atingir um nível na prática clínica, onde a prevenção de piora cognitiva e demência no envelhecimento é considerada tão importante como estratégias preventivas para enfermidades cardiovasculares e AVC. Devido essas condições terem fatores de risco comuns, a combinação de implementação prática de promoção de programas de saúde seria um objetivo realístico e possível de atingir.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALMEIDA OP, HULSE G.K. Laurence, D., & Flincker, L. (2002). Smoking as a risk factor for Alzheimer's disease: Contrasting evidence from a systematic review o case-control and cohort studies. Addiction, 97, 15-28.
2. BARBERGER-GATEAU P, LETENNEUR L, DESCHAMPS V, et al. (2002). Fisch, meat, and risk os dementia: cohort study. BMJ, 325, 932-933.
3. BUSH AI (2001). Therapeutic targets in the biology of Alzheimer´s disease. Geriatric Psychiatry, 14, 341-348.
4. CHANDRA RK (2001). Efeect of vitamin and trace-element supplementation on cognitive function in elderly subjets. Nutrition, 17, 709-712.
5. CLARKE R, SMITH AD, JOBST KA, et al. (1998). Folate, vitamin B12 and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. Archives of Neurology, 55, 1449-1455.
6. COOPER B (2002). Thinking prevenively about dementia: A review. International Journal of Geriatric Psychiatry, 17, 895-906.
7. FORRETE F, SEUX ML, STAESSEN JA, et al. (1998). Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. Lancet, 352, 1347-1351.
8. GONZÁLEZ-GROSS M, MARCOS A, & PIETRZIK K (2001). Review article: Nutrition and cognitive impairment in the eldery. British Journal of Nutrition, 86, 313-321.
9. HACHINSKI V (1992). Preventable senility: A call for action against the vascular dementias. Lancet, 340, 645-648.
10. JICK H, ZORNBERG GL, JICK SS, et al. (2000). Statins and the risk of dementia. Lancet, 356, 1629-1631.
11. KIVIPELTO M, HELKALA EL, HÄNNINEN T et al. (2001). Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: Longitudinal, population based study. BMJ, 322, 1447-1451.
12. LAURIN D, VERREAULT R, LINDSAY J, et al. (2001) Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in eldery persons. Archives of Neurology, 58, 498-504.
13. LAUTENSCHLAGER NT, ALMEIDA OP, FLICKER L (2003). Preventig Dementia: Why We should focus on health promotion now. Journal of the International Psychogeriatric Association, vol.15, n.2, 111-119.
14. SANO M, ERNESTO C, THOMAS RG, et al. (1997). A controled trial of selegeline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer´s disease. New England Journal of medicine, 336, 1216-1222.
15. TABET N, BIRKS J, GRIMLEY EVANS J, ORREL M, & SPECTOR A (2002). Vitamin E for Alzheimer's disease (Cochrane Review). In The Cochrane Library (Issue 3). Oxford, England: Update Software.
16. ZEKRY DJ-J, & GOLD G (2002). Mixed dementia: Epidemiology, diagnosis, and treatment. Journal of the American Geriatrics Society, 50, 1431-1438.