



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

A Vitamina E na Doença de Alzheimer

Uma perspectiva epidemiológica e clínica

Ana Rita Pardal dos Santos

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Professora Doutora Graça Maria Fernandes Baltazar

Covilhã, Maio de 2014

Dedicatória

Dedico esta tese aos alicerces da minha vida e do meu curso, os meus pais e os meus avós.

Agradecimentos

Agradeço à minha orientadora, professora Graça Baltazar, por me ter ajudado na escolha do tema da tese e por se mostrar sempre disponível para me corrigir a monografia.

Além da tese o meu agradecimento à professora Graça também se estende ao facto de me ter possibilitado integrar um dos seus projectos de investigação laboratorial, relacionado com a doença de Parkinson. Essa experiência permitiu-me descobrir como se desenrola um projecto de investigação e quais as dificuldades inerentes.

Por último, agradeço à minha família e aos grandes amigos que me acompanharam durante estes 6 anos, pela atenção que me dedicaram enquanto elaborava esta tese.

*“Triste de quem vive em casa,
Contente com o seu lar,
Sem que um sonho, no erguer de asa,
Faça até mais rubra a brasa
Da lareira a abandonar!*

*Triste de quem é feliz!
Vive porque a vida dura.
Nada na alma lhe diz
Mais que a lição da raiz -
Ter por vida a sepultura.*

*Eras sobre eras se somem
No tempo que em eras vem.
Ser descontente é ser homem.
Que as forças cegas se domem
Pela visão que a alma tem! (...)*

In Mensagem, Fernando Pessoa

Resumo

As doenças neurodegenerativas, de que são exemplos a doença de Alzheimer, a doença de Parkinson, a doença de Huntington e a Esclerose Lateral Amiotrófica, resultam da degeneração progressiva e/ou morte das células nervosas sendo incapacitantes e incuráveis. Nas doenças demenciais, a doença de Alzheimer representa 60 a 70% dos casos a nível mundial. O quadro sintomático evolui desde um défice cognitivo ligeiro até doença de Alzheimer em cerca de cinco anos. O principal sintoma é a perda de memória episódica recente.

A nível fisiopatológico ocorre deposição cerebral de placas neuríticas amilóides e tranças neurofibrilares. Estes são dois importantes biomarcadores que podem permitir o diagnóstico precoce da doença recorrendo a análises do sangue, líquido cefalorraquidiano e neuroimagem.

A origem da patologia parece estar associada a factores quer ambientais quer genéticos.

Os dados existentes sugerem que a exposição a elevados níveis de stress oxidativo favorece a degeneração neuronal associada à doença de Alzheimer. Neste âmbito a adopção de uma dieta rica em vitaminas antioxidantes tem sido proposta como uma estratégia protectora na doença de Alzheimer.

Esta monografia foca-se na acção da vitamina E como antioxidante na doença de Alzheimer.

Este composto existe sob a forma de oito congéneres: quatro tocoferóis e quatro tocotrienóis, ambas as classes são subdivididas em quatro subtipos α , β , γ e δ . O mais abundante na natureza e o mais estudado no contexto da doença de Alzheimer é o α -tocoferol.

Neste trabalho avaliaram-se vários estudos observacionais e clínicos sobre a relação dos vários congéneres da vitamina E e a doença de Alzheimer.

Os estudos apresentados mostraram que apesar de não haver reversão da doença, a progressão do declínio cognitivo foi retardada.

Além disso, o α -tocoferol apesar de ser o mais estudado talvez não seja o mais eficaz para prevenção ou tratamento da doença de Alzheimer. A vitamina E presente na dieta parece ser mais importante do que a sua suplementação.

Os possíveis efeitos secundários da vitamina E, sobretudo a suplementação em altas doses, continuam a ser alvo de estudo.

Palavras-chave

Doenças neurodegenerativas, Doença de Alzheimer, Stress Oxidativo, Vitamina E.

Abstract

Neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease and Amyotrophic Lateral Sclerosis, result from progressive neurodegeneration and/ or neuronal cell death and are intractable and disabling,

Among dementias, Alzheimer's disease represents 60 to 70% of all cases worldwide. The symptomatic picture evolves from mild cognitive impairment to Alzheimer disease in about five years. The major symptom is the impairment of short term memory.

Cerebral deposition of amyloid neuritic plaques and neurofibrillary tangles are pathophysiological hallmarks of the disease. These are important biomarkers that may allow early diagnosis of the disease using blood samples, cerebrospinal fluid and neuroimaging.

The origin of the disease has been attributed to both genetic and environmental factors. The existing data suggest that increased levels of oxidative stress promote the neuronal degeneration associated with the disease. In this context, the use of diets rich in antioxidants has been proposed as a protective strategy. This monograph focuses on the action of vitamin E as an antioxidant in Alzheimer's disease.

This nutrient exists in the form of eight congeners: four tocopherols and four tocotrienols, both classes are subdivided into four subtypes: α , β , γ e δ . The most abundant in nature and the most studied in the context of Alzheimer's disease is α -tocopherol.

This monograph evaluated the relationship of the various congeners of vitamin E and Alzheimer's disease taking into account several observational and clinical studies.

In the studies evaluated, the disease was not reversed, but the progression of cognitive decline was delayed. Moreover, the existing data suggest that the α -tocopherol, despite being the most studied, may not be the most effective for the prevention or treatment of Alzheimer's disease and also that diet's Vitamin E seems more important than supplementation.

Possible side effects of Vitamin E supplementation, especially in high doses, continue to be studied.

Keywords

Neurodegenerative diseases, Alzheimer's disease, Oxidative Stress, Vitamin E.

Índice

Dedicatória.....	iii
Agradecimentos	iv
Resumo	vi
Abstract.....	vii
Índice	viii
Lista de Figuras.....	ixx
Lista de Tabelas.....	x
Lista de Acrónimos.....	xi
I. Introdução	1
I.A. Objectivos	3
I.B. Metodologia	4
II. Desenvolvimento	5
II.A. Doenças Neurodegenerativas.....	5
II.A.1 Doença de Parkinson	5
II.A.2 Esclerose lateral amiotrófica (ELA).....	6
II.A.3 Doença de Huntington (DH)	6
II. B Doença de Alzheimer.....	7
II.B.1 Factos históricos	7
II.B.2 Epidemiologia	7
II.B.3 Sinais e sintomas.....	7
II.B.4 Fisiopatologia.....	9
II.B.5 Etiologia	10
II.B.6 Diagnóstico.....	15
II.B.7 Tratamento	19
II.C O Stress oxidativo na doença de Alzheimer	20
II.D Dieta e a demência	21
II.E Antioxidantes da dieta.....	22
II.E.1 Vitamina E.....	22
II.F Evidências da investigação epidemiológica e clínica	24
II.F.1 Estudos a favor do uso de vitamina E	24
II.F.2 Estudos que se opõem à administração de vitamina E	26
III. Conclusão	28
IV. Perspectivas Futuras	30
V. Anexos.....	31
Anexo I	31
Anexo II.....	32

Lista de Figuras

Figura 1 Prevalência Estimada da Demência de 2010 a 2050.....	1
Figura 2 Imagem resumo da fisiopatologia da DA. Formação de placas amilóides e tranças neurofibrilares.....	9
Figura 3 Acção das α , β e γ secretases. Produção do A β -42, neurotóxico, a partir do produto da β -secretase.....	10
Figura 4 Alimentos e bebidas que influenciam a incidência da DA.....	14
Figura 5 Mapa cerebral que contém regiões que podem ser afectadas na Doença de Alzheimer.	16
Figura 6 Imagens cerebrais obtidas de doentes com Doença de Alzheimer.....	17
Figura 7 Esquema que mostra os estágios de deposição de β -amilóide no cérebro humano proposto por Braak e Braak.	18
Figura 8 Estrutura molecular dos congéneres de vitamina E.	22

Lista de Tabelas

Tabela 1 Sintomas dos vários estádios da doença de Alzheimer8

Lista de Acrónimos

APOE	Apolipoproteína E
AVD	Actividades da Vida Diária
BHE	Barreira Hemato Encefálica
DA	Doença de Alzheimer
DCL	Défice Cognitivo Ligeiro
DH	Doença de Huntington
ELA	Esclerose Lateral Amiotrófica
ERO	Espécies Reactivas de Oxigénio
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
OMS	Organização Mundial de Saúde
PET	Tomografia por emissão de positrões
PIB	Composto B de Pittsburgh
PPA	Proteína Percursora de Amilóide
PS1	Presenelina 1
PS2	Presenelina 2
RM	Ressonância Magnética
SNC	Sistema Nervoso Central
SOD 1	Superóxido Dismutase 1
SPECT	Tomografia de Emissão de Fotão Único

I. Introdução

As doenças neurodegenerativas, de que são exemplos a doença de Alzheimer (DA), a doença de Parkinson, a doença de Huntington e a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), são incapacitantes e incuráveis e resultam da degeneração progressiva e/ou morte das células nervosas. As funções afectadas pela progressão destas patologias são a memória, o raciocínio, a capacidade de cálculo, a linguagem o comportamento, e a emoção. A degeneração neuronal também pode comportar alterações ao nível do movimento reproduzidas por ataxias. Este declínio cognitivo não deve ser associado a um processo normal do envelhecimento.

Em 2008, iniciou-se um projecto a nível Mundial, que conta com a participação de 27 países, Portugal incluído, designado *EU Joint Programme - Neurodegenerative Disease Research (JPND)* que tem como objectivos encontrar causas, desenvolver curas e encontrar vias apropriadas de lidar com as doenças neurodegenerativas.(3) Este estudo dará uma visão global mais concreta sobre a epidemiologia das várias doenças neurodegenerativas. De uma forma geral as mais frequentes são a DA e a Doença de Parkinson. A nível epidemiológico a maior parte da informação disponível, aborda a DA como o paradigma das demências, representando esta doença 60 a 70% dos casos de demência a nível mundial.

Com o envelhecimento populacional espera-se que a incidência da demência duplique até ao ano de 2030 e triplique até ao ano de 2050 (Fig.1). Actualmente a incidência de demência é de 35,6 milhões de pessoas a nível mundial, cada ano surgem cerca de 7,7 milhões de novos casos. Conclui-se que a cada 4 segundos aparece um novo caso de demência. Em Portugal, o número de indivíduos com demência é cerca de 153 000. O sub-diagnóstico continua a ser um problema grave.



Figura 1 Prevalência Estimada da Demência de 2010 a 2050. Gráfico elaborado recorrendo a dados de: *Dementia a Public Health Priority* (Organização Mundial de Saúde - OMS)(4).

As demências compreendem grande incapacidade para o paciente, mas também trazem grandes mudanças à vida dos cuidadores primários (normalmente a família).

O suporte dado a estes pacientes costuma aumentar à medida que a doença progride. Inicia-se com suporte instrumental nas actividades da vida diária (AVD) (cuidar da casa, das actividades financeiras e sociais) e ao longo do tempo passa a focar-se nos cuidados pessoais e eventualmente numa supervisão constante. A família fica sujeita a elevado nível de stress, estando os cuidadores muito predispostos a sofrer de depressão e distúrbios de ansiedade. Uma revisão científica identificou 10 estudos com um total de 790 cuidadores em que 176 deles (22,3%) sofriam de depressão.(5)

Os dados quanto à prevalência de distúrbios de ansiedade são escassos mas sugerem que 1 em cada 3 cuidadores padecem destes distúrbios.(6)

Vários estudos apontam que os cuidadores têm maior risco de desenvolver co-morbilidades como obesidade, síndrome metabólico, nível elevado de hormonas de stress, imunocomprometimento e maior declínio cognitivo. Consequentemente a taxa de mortalidade também é mais elevada.(7)

Os custos para os cuidados da demência têm aumentado de forma exponencial, muito mais do que a sua prevalência. A nível mundial, em 2010, estas doenças compreenderam um custo total de 604 dólares americanos.

Actualmente, outras questões de grande relevância no que toca à DA prendem-se com o seu diagnóstico numa fase precoce e com o seu tratamento.

As novas técnicas de diagnóstico, baseadas na Tomografia por emissão de positrões (PET) permitem o diagnóstico quando ainda só se verificou um declínio cognitivo ligeiro (DCL).

O tratamento da DA continua a ser sintomático, procuram-se alternativas que sejam modificadoras da doença.(8)

Esta monografia centra-se na avaliação da dieta como factor protector da DA, focando-se no poder antioxidante da vitamina E, um tratamento com muitos resultados controversos ao nível da investigação clínica.

I.A. Objectivos

Geral

- Avaliar uma possível relação entre os vários congéneres da vitamina E (α , β , γ e δ) e os seus efeitos sobre o declínio cognitivo na DA, analisando vários estudos clínicos.

Específicos

- Abordar de forma sumária algumas das doenças neurodegenerativas existentes;
- Expôr a DA como paradigma das doenças neurodegenerativas;
- Associar a acção da vitamina E, como antioxidante, no estudo de atitudes preventivas e terapêuticas destas doenças;
- Especificar quais os principais sinais e sintomas das várias etapas da doença e os tratamentos disponíveis até ao momento;
- Apresentar, de forma sumária, quais os biomarcadores e técnicas disponíveis actualmente para o diagnóstico de DCL e DA.
- Resumir os factores de risco genéticos e não genéticos associados à DA, atribuindo grande relevância à dieta;
- Avaliar a vitamina E como um potente antioxidante da dieta;
- Demonstrar que a patofisiologia da DA envolve mecanismos de stress oxidativo;
- Demonstrar os prós e contras quanto ao uso da Vitamina E no tratamento ou prevenção da DA.

I.B. Metodologia

A presente monografia foi redigida usando artigos pesquisados através da PubMed, a maior base de dados de artigos científicos na área médica. Para a realização do desenvolvimento da tese, nomeadamente na avaliação dos efeitos da vitamina E na função cognitiva, foram recolhidos artigos publicados entre 2009 e 2014. Algumas exceções foram cometidas quer por relevância de artigos mais antigos quer por serem apenas de carácter explicativo.

As palavras introduzidas para pesquisa foram “*Neurodegenerative Diseases*”, “*Parkinson’s Disease*”, “*Alzheimer’s Disease*”, “*Alzheimer’s Disease History*”, “*Mediterranean Diet*”, “*Antioxidants*”, “*Vitamins*” e “*Vitamin E*”. A pesquisa foi limitada sobretudo pelo tipo de artigo (revisões e *clinical trials*).

Apenas um artigo foi escrito em língua portuguesa, todos os outros foram redigidos em língua inglesa.

Além da pesquisa na Pubmed, a bibliografia também assentou na tese, *Exploring the Role of Vitamin E in Alzheimer’s Disease - An Epidemiological and Clinical Perspective* publicada em 2012 pelo *Karolinska Institutet*, Estocolmo (Suécia), elaborada por *Francesca Mangialasche*.

O livro, *Harrison Principles of Internal Medicine 18th Edition* com autoria de *Dan L. Longo, Anthony S. Fauci, Carol A. Langford* e editado no ano de 2012 também foi usado nesta monografia.

II. Desenvolvimento

II.A. Doenças Neurodegenerativas

Demonstrou-se que o stress oxidativo desempenha um papel fundamental na patofisiologia das doenças neurodegenerativas. De acordo com os dados existentes vários antioxidantes, nomeadamente Vitamina E, Vitamina C (ácido ascórbico), Co-enzima Q10, β -carotenos, curcumina e Gingko Biloba têm potencial de vir a ser usados como possíveis tratamentos destas doenças. Estes resultados têm sido verificados explicitamente pela investigação básica. Na investigação clínica os resultados são controversos.

Ao longo desta monografia vai ser abordada, preferencialmente, a vitamina E. Este é o antioxidante sobre o qual existe maior evidência científica em relação à prevenção e tratamento das doenças neurodegenerativas.

II.A.1 Doença de Parkinson

A doença de Parkinson é a segunda doença neurodegenerativa mais comum, a seguir ao Alzheimer, afectando cerca de seis milhões de pessoas em todo o mundo, o que equivale a 0,08% da população mundial.

Esta doença tem uma forma esporádica e outra familiar (associada a mutações nos genes da alfa sinucleína, parkina, LRRK2, DJ1 e PINK1).(9)

O Parkinson resulta da degeneração dos neurónios dopaminérgicos na substância nigra pars compacta. Os sintomas começam a verificar-se quando a degeneração é da ordem dos 40-60% que se traduz num estado de hipocinésia, característico do parkinsonismo. (10)

O diagnóstico é estabelecido quando 2 dos 3 sintomas seguintes estão presentes: tremor em repouso, rigidez, bradicinesia e instabilidade postural progressiva. O tremor costuma estar presente em 85% dos casos.(9)

Como em todas as outras doenças neurodegenerativas os sintomas neuropsiquiátricos também são comuns. Entre eles podemos referir alterações do humor (depressão e distúrbios de ansiedade), da cognição (grande prevalência de demência) e do comportamento.(2)

A terapia com antioxidantes obteve sucesso variável nos modelos não humanos para estudo da doença de Parkinson. A maioria destes estudos refere que a vitamina E não tem efeito protector, incluindo no modelo de MPTP. (11) Estes resultados podem dever-se ao facto de estarem a ser usados modelos inapropriados para estudo.

Ensaio clínico, nomeadamente o *Nurses's Health Study* (seguimento durante 14 anos de 76,890 indivíduos do sexo feminino) e o *The Health Professionals Follow-Up Study* (seguimento durante 12 anos de 47 331 indivíduos do sexo masculino) sugerem que o consumo dietético de vitamina E diminui o risco de doença de Parkinson tanto nos homens como nas

mulheres. O uso de suplementos desta vitamina não obteve correlação com o risco de desenvolver Doença de Parkinson. (12)

O estudo DATATOP não demonstrou qualquer benefício na suplementação com vitamina E. (13) Uma outra metanálise desencoraja a suplementação individual com vitamina E (normalmente numa dose de 400 IU). (14)

II.A.2 Esclerose lateral amiotrófica (ELA)

Anualmente estima-se que 1,2 - 4 caucasianos em cada 100 000 desenvolvem esta doença.

A doença é rapidamente progressiva e a expectativa média de sobrevivência desde o diagnóstico é de 3-5 anos.(2)

Existe uma forma esporádica e uma familiar. Esta última representa apenas 10-15% dos casos. É uma doença neurodegenerativa dos neurónios motores inferiores (células do corno anterior da espinal medula e dos seus homólogos no tronco encefálico).

O mecanismo fisiopatológico ainda não foi identificado, mas nas formas familiares em 20-30% dos casos verificaram-se mutações ao nível da enzima antioxidante superóxido dismutase (SOD1).(15)

A nível sintomático o primeiro sinal costuma ser a fraqueza assimétrica distal dos membros inferiores. A deservação leva a consequente atrofia muscular. O envolvimento bulbar tem consequências deletérias sobre a mastigação e a deglutição.

O envolvimento precoce dos músculos respiratórios pode associar-se a maior mortalidade.

Têm vindo a ser realizados estudos de investigação básica para encontrar correlação entre o consumo de vitamina E e a ELA. Gurney *et al* referiram que a suplementação com α -tocoferol abrandava a progressão da doença se administrado na fase inicial da mesma (primeiros 50 dias).

Ao nível dos ensaios clínicos não se verificou benefício face à sobrevivência. (16)

II.A.3 Doença de Huntington (DH)

A nível mundial a prevalência é de cerca de 2,71 indivíduos por cada 100 000.(17)

É uma doença fatal, autossómica dominante, que costuma revelar-se aos 35 ou 45 anos de idade.

É caracterizada por movimentos arrítmicos, involuntários e irregulares designados de forma geral por coreia. Além das disfunções motoras verifica-se maior predisposição para patologias psiquiátricas (distímia, consumo de substâncias de abuso, disfunção sexual, personalidade anti-social, sintomas esquizofreniformes, depressão e ideação suicida) e declínio cognitivo acentuado.(2)

O diagnóstico baseia-se em testes genéticos.

Foram realizadas poucas investigações com antioxidantes em modelos da doença de Huntington. Flint Beal nos seus trabalhos, com modelos da doença de Huntington não encontrou qualquer efeito da vitamina E, β -carotenos ou ácido ascórbico (18).

Em estudos epidemiológicos o ácido lipóico aumenta a sobrevivência destes pacientes (19). Trabalhos mais recentes de combinação da vitamina E com a Co-enzima Q 10 também demonstraram alguma protecção (20). Resultados de ensaios clínicos que estão a decorrer parecem indicar que a vitamina E só é benéfica nos estudos em que é administrada na fase precoce da doença (21).

II. B Doença de Alzheimer

II.B.1 Factos históricos

A história da DA está intimamente relacionada com o nome de *Alois Alzheimer*, um psiquiatra Alemão. (22) Em 1906, *Alois Alzheimer* descreve os resultados de uma investigação *post-mortem* numa paciente de 51 anos que se pensava sofrer de demência pré-senil. O psiquiatra começou a aperceber-se que os resultados da sua investigação não se relacionavam com o normal envelhecimento cerebral. Em 1910, o mentor de *Alois Alzheimer*, *Emil Kraepelin* sugere que a demência pré-senil, identificada nesta paciente, passe a ser denominada DA, tendo em mente que poderá existir cura para esta condição. (22, 23)

II.B.2 Epidemiologia

Actualmente estima-se que a população mundial é de 7,2 bilhões de pessoas.

A demência, representada sobretudo pela DA, afecta 0,5% da população mundial (35,6 milhões de indivíduos). A cada ano surgem 7,7 milhões de novos casos estimando-se que a prevalência irá quadruplicar até 2050. (4)

A DA apresenta uma maior incidência nas 7^a e 8^a décadas de vida.

Estão descritos dois tipos de DA, o esporádico ou de início precoce (antes dos 65 anos) e o familiar ou de início tardio (depois dos 65 anos), que representa 95 % dos casos. (2, 24)

II.B.3 Sinais e sintomas

Inicialmente é identificado um DCL que tende a evoluir para DA em 5 anos.

A DA tem como sintoma major a perda de memória recente, muitas vezes é difícil precisar quando se iniciou o quadro sintomático porque este acaba por ser considerado como normal ao envelhecimento. Pacientes podem ou não (anosognosia) estar cientes da sua doença.

Ao longo do tempo, o quadro sintomático tende a agravar-se (Tabela 1).

Estadio inicial	Estadio intermédio	Estadio avançado
<p>É difícil avaliar quando se inicia a doença. Muitas vezes os indivíduos em torno do doente tendem a pensar que tudo faz parte do normal envelhecimento.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Perda de memória recente; • Dificuldades de comunicação, por exemplo dificuldade em encontrar certas palavras; • Perdem-se em locais familiares; • Perdem a noção do tempo, incluindo momento do dia, mês, ano e estação; • Têm dificuldade em tomar decisões e em lidar com as finanças pessoais; • Dificuldade em realizar AVD complexas; • Humor e comportamento: <ul style="list-style-type: none"> - Tornam-se menos activos e motivados, perdendo o interesse por actividades e <i>hobbies</i>; - Alterações do humor como ansiedade ou depressão; - Em situações específicas podem reagir de forma agressiva. 	<p>Com a progressão da doença, as limitações tornam-se mais claras e mais restritivas.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Perda de memória agrava-se, sobretudo a memória para episódios recentes e nomes de pessoas; • Dificuldade em compreender o tempo, data, local e eventos; Podem perder-se em casa assim como na comunidade; • Têm grande dificuldade com a comunicação (discurso e compreensão); • Precisam de ajuda para realizar as AVD (ex.: lavar-se, ir à casa de banho, vestir-se); • Incapazes de cozinhar, limpar ou fazer compras de forma independente; • Incapazes de viver sozinhos de forma segura; • Alterações do comportamento: distração fácil, questionamento repetitivo, gritos, aumento do contacto físico, distúrbios do sono, alucinações. • Podem apresentar comportamento inapropriado em casa ou na comunidade (ex.: desinibição ou agressividade). 	<p>Este estadio corresponde a um estado de total dependência e inactividade. Perda de memória é muito grave e o lado físico da doença torna-se mais óbvio.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Habitualmente desorientados no tempo e espaço; • Dificuldade em perceber aquilo que está a ocorrer em torno deles; • Incapazes de reconhecer familiares, amigos e objectos familiares. • Dificuldade em alimentar-se de forma independente, podem ter dificuldade na deglutição; • Aumento da necessidade de assistência nos cuidados pessoais (ex.: tomar banho e ir à casa de banho); • Podem existir incontinências urinária e fecal; • Alterações na mobilidade, podem estar acamados ou dependentes de uma cadeira de rodas; • Alterações de humor, podem aumentar de forma exponencial e incluir agressão para com o cuidador e agitação motora. • Incapaz de se orientar na própria casa.

Tabela 1 Sintomas dos vários estádios da doença de Alzheimer. Adaptado de *Dementia a Public Health Priority* (OMS) (4).

II.B.4 Fisiopatologia

Histopatologicamente, a doença caracteriza-se pela presença de placas neuríticas amilóides extracelulares (deposição de β -amilóide) e tranças neurofibrilares (deposição de proteína tau fosforilada) (Fig. 2) (25).

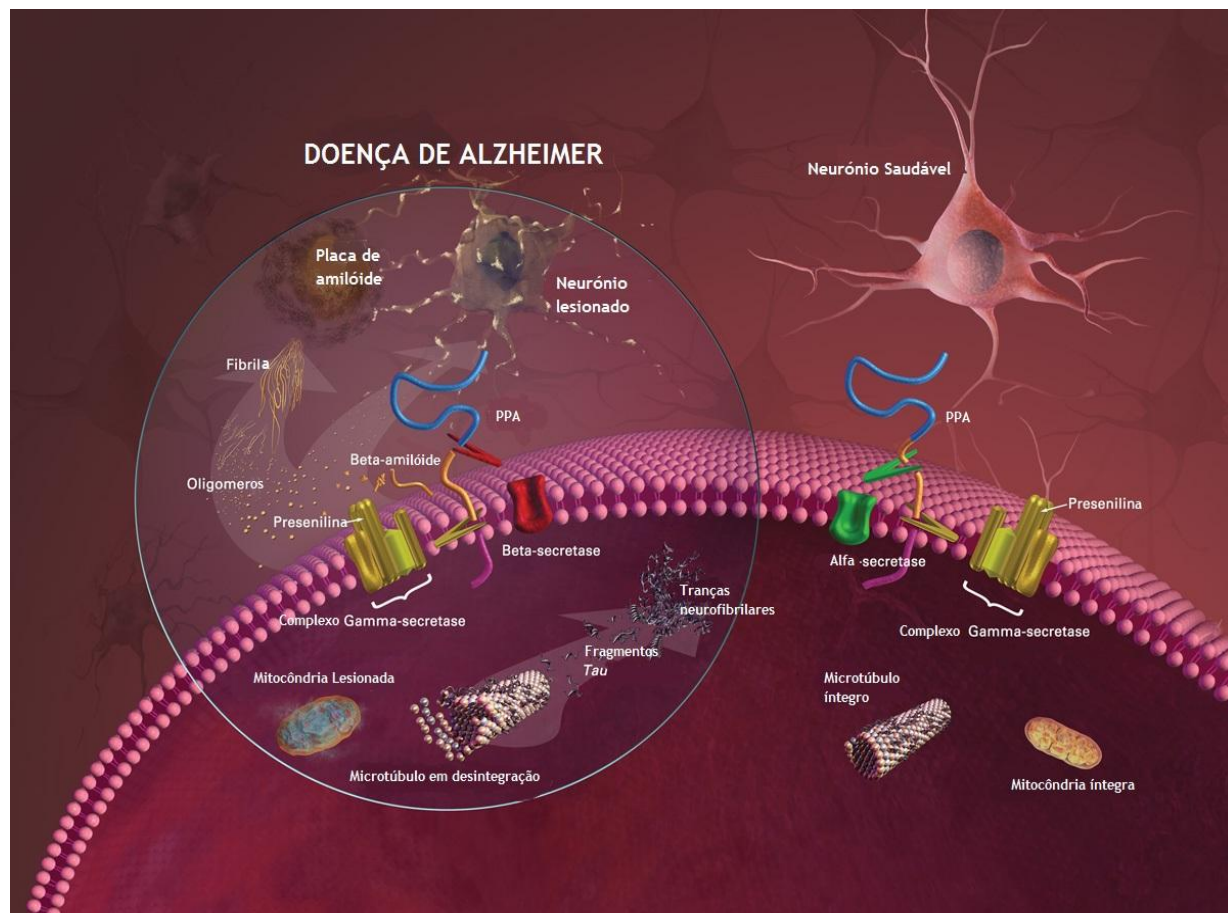


Figura 3 Imagem resumo da fisiopatologia da DA. Formação de placas amilóides e tranças neurofibrilares. Disponível em (http://www.nia.nih.gov/sites/default/files/progress_report_pg34high.jpg).

As alterações histopatológicas aparecem 10 a 20 anos antes do quadro sintomático. (26)

A amilóide β produz-se a partir da proteína precursora de amilóide (PPA) pela acção das β e α secretases (Fig.3). A quebra do produto da β -secretase pela γ -secretase produz 2 substâncias, o AB42, tóxico e o AB40, não tóxico.

A tau é uma proteína associada aos microtúbulos actuando na sua estruturação e estabilização. A sua capacidade de ligação aos microtúbulos está dependente do número de fosforilações presentes. Quanto maior o estado de fosforilação mais comprometida fica a interacção com os microtúbulos e logo o transporte de componentes axonais. (2)

De acordo com estudos recentes a proteína tau fosforilada aparece primeiro que as acumulações de β -amilóide. A proteína tau fosforilada começa por aparecer no tronco cerebral (particularmente no locus ceruleus), seguindo-se o lobo temporal medial, estruturas límbicas, córtex de associação e finalmente áreas corticais primárias. A proteína β -amilóide é

depositada inicialmente no córtex de associação e posteriormente começa a acumular-se na substância cinzenta, tronco encefálico e cerebelo. Há portanto uma progressão de deposição em sentidos opostos. Ambas as substâncias só aparecem em simultâneo em fases muito avançadas da doença ou no neo-córtex. (27)

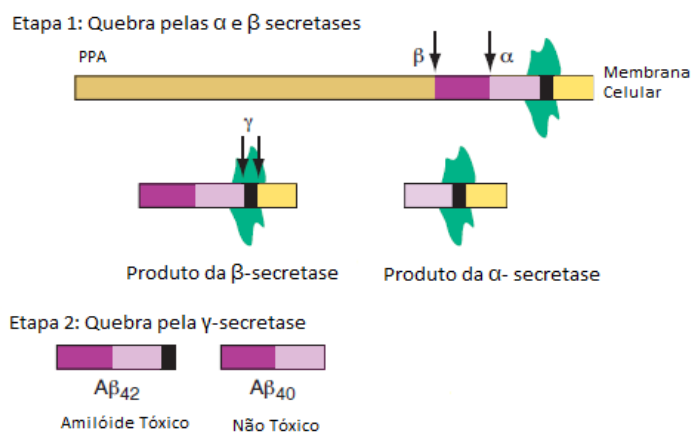


Figura 3 Acção das α, β e γ secretases. Produção do Aβ-42, neurotóxico, a partir do produto da β-secretase. Adaptado de *Harrison's Principles of Internal Medicine* (2)

Também se verifica um comprometimento da transmissão colinérgica (diminuição da acetilcolina e da colina acetiltransferase e do número de receptores nicotínicos), perda de neurónios, perda de substância branca, perda de sinapses e microgliose. (2, 24)

II.B.5 Etiologia

A origem da patologia prende-se com factores ambientais e genéticos.

A DA de início precoce é determinada em 60-80% por factores genéticos (24).

Entre os factores de risco não genéticos temos a idade, as doenças cerebrovasculares, a diabetes, a hipertensão, o tabagismo e a obesidade.

Como factores protectores temos a dieta, a prática de exercício físico e a actividade intelectual.

Factores de risco genéticos

A maioria dos casos de DA é esporádica. Apenas 5% dos casos são familiares. A forma familiar e/ou de início precoce está relacionada com mutações raras dos genes do PPA, presenilina 1 (PS1) e presenilina 2 (PS2). Actualmente foram identificados outros alelos ou genes associados a um maior risco de desenvolver DA. (28) Estas mutações têm grande importância pois permitem identificar os indivíduos em risco de desenvolver DA numa fase pré-sintomática.

As primeiras mutações a serem identificadas foram aquelas relacionadas com o gene PPA. Podem ocorrer mutações "missense", pequenas deleções recessivas raras, mutações recessivas "missense" e duplicação de todo o gene. Todas estas mutações conduzem ao aumento da produção de AB-42. (27, 29, 30)

As mutações no gene da PS1 são a causa mais comum de DA de origem familiar. Estas mutações são as responsáveis pelos casos de início mais precoce (idade de início dos sintomas em torno dos 44 ou 46 anos). (30) A proteína PS1 foi identificada como sendo o local de acção catalítica da γ -secretase. É através desta reacção que se origina a proteína β -amilóide. As mutações desta proteína levam ao aumento da produção de AB-amilóide.

As mutações do gene PPA são a 2ª causa mais comum da forma familiar da DA. (27, 29, 30)

Mutações no gene da PS2 são as mais raras. A idade média de aparecimento da DA nos portadores desta mutação é de 54 anos. O mecanismo que origina a DA é semelhante ao da PS1.

Outro factor de risco muito estudado prende-se com a presença do alelo APOE ϵ 4. A Apolipoproteína E (APOE) é uma proteína envolvida no transporte lipídico. Está presente nas partículas de HDL, sendo altamente expressa no fígado e sistema nervoso central (SNC) (produzida pela microglia e astrócitos). Além desta função também é responsável pelo transporte de AB-42. Nos seres humanos o gene da APOE é altamente polimórfico. O alelo ϵ 3 é o mais comum seguido dos alelos ϵ 4 e ϵ 2. Estudos *in vitro* sugerem que o alelo ϵ 4 promove a agregação de β -amilóide. (31)

Estas isoformas de APOE também interferem com a clearance de β -amilóide. A APOE- ϵ 4 leva a uma clearance muito mais lenta de β -amilóide. A prevalência do alelo ϵ 4 na população em geral é de 15-20%, enquanto na população com DA é de 50%.

O alelo ϵ 4 é responsável por formas tanto tardias como precoces da DA. Nem todos os portadores desta mutação desenvolvem a doença. (21)

Desde 2009 novos *loci* de risco para desenvolver a DA foram identificados, entre eles: CLU, CR1, PICALM, BIN1, EPHA1, ABCA7, MS4A4A e MS4A6E, CD33 e CD2AP (Anexo 1).

Factores de risco não genéticos

Doenças cerebrovasculares

Estas doenças são muito características do envelhecimento.

A sua presença e os seus factores de risco predis põem ao desenvolvimento da DA.

Compreendem os enfartes cerebrais, hemorragias, vasculopatias e alterações da substância branca. Estas são muito características do envelhecimento. Nas doenças cerebrovasculares aumenta a expressão da PPA, com conseqüente aumento da deposição de A β -amilóide. (31, 32)

Hipertensão arterial

Hipertensão diagnosticada na idade média (40-60 anos) é um factor de risco para posterior comprometimento cognitivo, demência e DA. Com o aumento da idade a elevação da pressão arterial pode deixar de ser um factor de risco e inclusive registar um efeito neuroprotector. (31, 33) Uma metanálise de vários estudos incluindo o *HYVET-cog - Hypertension in the Very Elderly Trial* demonstra que os agentes anti-hipertensores atenuam o declínio cognitivo. (34)

A hipertensão é um factor de risco para a ocorrência de enfartes cerebrais, lesões da substância branca e micro-hemorragias que por sua vez prejudicam a capacidade cognitiva dos indivíduos. (35)

Diabetes Mellitus

A expressão de receptores de insulina no hipocampo e córtex temporal medial indicia que a hormona pode estar envolvida nos processos neuronais de memória.

A diabetes quase que duplica a probabilidade de ocorrência da DA.

Pensa-se existirem diversos mecanismos que inter-relacionam a DA e a diabetes. A nível vascular a diabetes contribui para a isquemia da substância branca. (36) Estes eventos cerebrovasculares, por sua vez, diminuem a quantidade de amilóide necessária para o desenvolvimento das placas senis. Este é outro dos possíveis mecanismos que inter-relacionam as duas doenças.

Os níveis de insulina afectam o metabolismo da proteína tau e de A β -amilóide. A hiperglicemia periférica provoca diminuição do transporte de insulina através da BHE, daí que o cérebro de indivíduos com diabetes evidencie baixas concentrações de insulina. (31, 37)

Peso corporal

Os extremos de peso corporal são ambos responsáveis por aumentar o risco de desenvolver DA. Os pacientes que padecem desta doença neurodegenerativa são comumente subnutridos. A má nutrição aumenta o risco de desenvolver DA. (38)

A obesidade (IMC>30) na meia idade também é responsável por aumentar o risco de desenvolver DA. Porém os dados evidenciam, que tal como na hipertensão, a obesidade nos idosos tem um efeito protector face ao desenvolvimento da DA. (39)

Níveis plasmáticos de lípidos

Estudos são inconsistentes quanto à relação entre os níveis plasmáticos dos lípidos e o aparecimento de comprometimento cognitivo e DA. Descobriu-se que genes responsáveis pelo metabolismo lipídico estão muito associados a aumento do risco de DA. Esses genes são: APOE, APOJ, ABCA7 e SORL1.

Por outro lado, existem estudos que defendem que o excesso de lípidos pode proteger as células.(31)

Síndrome metabólica

A síndrome metabólica compreende a hipertensão arterial, a dislipidemia e a obesidade. Todos estes distúrbios são factores de risco para o desenvolvimento da DA daí que se torne óbvio que a síndrome metabólica esteja associada a maior risco de aparecimento da DA.

Tabagismo

Estudos caso-controlo sugerem que o tabaco possa ter um efeito protector na DA. O possível benefício poderá ser mediado pelo aumento dos receptores nicotínicos. Estudos prospectivos apontam que não se verifica qualquer relação causa-efeito ou que o tabagismo propicia à DA. O tabaco aumenta o stress oxidativo a nível celular e promove doenças cerebrovasculares. (31, 38) Actualmente, o tabagismo é considerado um factor de risco e não protector.

Traumatismo craniano

Maior incidência de demência. Nestes casos o sexo masculino é o mais afectado. Depois de um traumatismo aumenta a deposição de β -amilóide e proteína tau.(31)

Factores protectores

Dietas saudáveis

O consumo de dietas saudáveis, ricas em vegetais, peixe, antioxidantes, com consumo moderado de cafeína e álcool reduz a probabilidade de desenvolver DA.

A dieta mediterrânica tradicional é rica em vegetais, legumes, frutas, nozes, cereais e azeite (rico em ácidos gordos monoinsaturados), mas pobre em lípidos saturados. Também compreende um consumo modesto de peixe, carne e lacticínios (sobretudo na forma de iogurte e queijo). Durante as refeições é comum o consumo de vinho - o que indica um

consumo moderado de álcool.(40) Este tipo de dieta tem um efeito protector quanto ao aparecimento da DA.

Outra dieta que reduz a probabilidade de desenvolver DA é a dieta Japonesa, caracterizada pelo grande consumo de peixe e produtos vegetais (soja, algas, vegetais e fruta) e baixa ingestão de hidratos de carbono refinados e gorduras animais (Fig.4). (39)

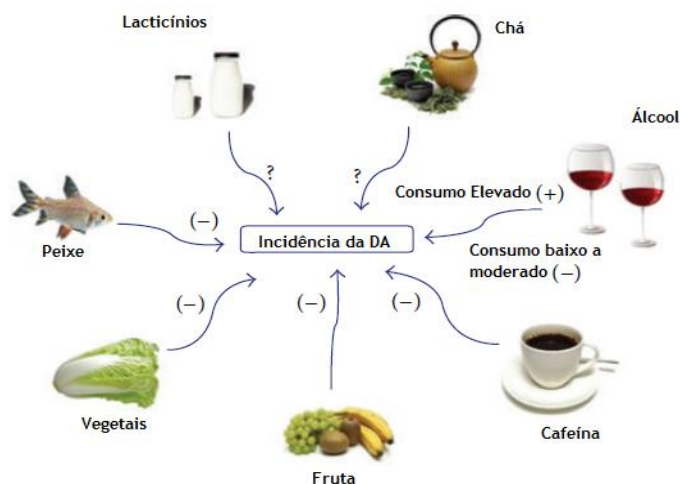


Figura 4 Alimentos e bebidas que influenciam a incidência da DA. Vegetais, fruta, cafeína, peixe e o consumo moderado de álcool reduzem a incidência da DA. Os lacticínios e o consumo de chá diminuem o declínio cognitivo, mas não se sabe qual a relação com a incidência da DA.(39)

Exercício Físico

O efeito benéfico da actividade física pode ser conseguido por aumento da perfusão cerebral, maior utilização de glicose e por estimulação da angiogénese.(31) Além disso, estudos clínicos, realizados com idosos previamente sedentários, indicam que caminhadas regulares aumentam o tamanho do hipocampo e melhoram a capacidade de memória.(41)

Actividade cognitiva

Vários estudos clínicos randomizados e estudos prospectivos apoiam que as pessoas que habitualmente desenvolvem actividades cognitivamente estimuladoras como ler, escrever ou jogar jogos têm menor tendência a desenvolver demência. Baixa capacidade cognitiva na infância e baixo QI também estão associados a maior índice de demência e maior mortalidade na vida adulta.(42)

II.B.6 Diagnóstico

Critérios de diagnóstico descritos para a DA:

- Perda progressiva da memória e em pelo menos uma outra área cognitiva (linguagem ou função visuoespacial);
- Excluir outras causas de demência usando técnicas de imagem, hemograma e biomarcadores;(43)

Exames cognitivo e neuropsiquiátrico

O teste padrão é o Mini Exame do Estado Mental (MEEM). Na DA muitas vezes acaba por ser normal o que exige outros testes mais rigorosos.

As capacidades cognitivas avaliadas são: orientação, memória operante, memória episódica, compreensão da linguagem, denominação e elaboração de cópias.

Na DA as alterações encontradas baseiam-se na perda de memória episódica recente, na perda de capacidade de geração por categoria e na perda da capacidade visuoespacial.

A perda de memória episódica recente costuma ser um dos primeiros défices a ocorrer.(2)

Avaliação neuropsiquiátrica

Essencial nas etapas iniciais da doença por presença de sintomatologia depressiva, isolamento social e anosognosia.

Biomarcadores

Os biomarcadores são avaliados ao nível do líquido céfalo raquidiano (LCR), no sangue e pelas técnicas de neuroimagem (PET e ressonância magnética-RM). O ideal seria investigar como identificar a DA numa fase pré-clínica.(27)

Podemos considerar dois tipos: aqueles derivados da acumulação de A β -amilóide (acumulação nas várias regiões cerebrais avaliada por PET) e os relacionados com o dano ou disfunção neuronal (atrofia cerebral na RM, hipometabolismo parieto-temporal na PET-FDG e elevação da proteína tau no LCR). (1, 43)

Estes biomarcadores não são diagnósticos por si só mas aumentam a especificidade do diagnóstico.

Na DA o LCR contém menor quantidade de A β -amilóide, mas maior quantidade de p-tau e t-tau (proteína tau total).

Em indivíduos saudáveis, os níveis de A β -amilóide no sangue reflectem os níveis cerebrais deste composto. Esta associação é mais comum na forma familiar da DA e na demência associada à síndrome de Down. A relação dos níveis sanguíneos com a forma de Alzheimer esporádica é mais incerta.(44, 45)

Exames de imagem cerebral

Aos exames de imagem cerebral os achados típicos são a atrofia cerebral difusa, tipicamente do hipocampo e córtex entorrinal e a dilatação ventricular. A atrofia do hipocampo e do córtex entorrinal está associada com a perda de memória.

Este tipo de exames complementares de diagnóstico (RM funcional, PET e SPECT) torna-se útil para o rastreio e diagnóstico precoce da DA. O principal objectivo é identificar os indivíduos com DCL. Em 40 a 60% dos casos de DCL ocorre progressão para DA num período de 5 anos.

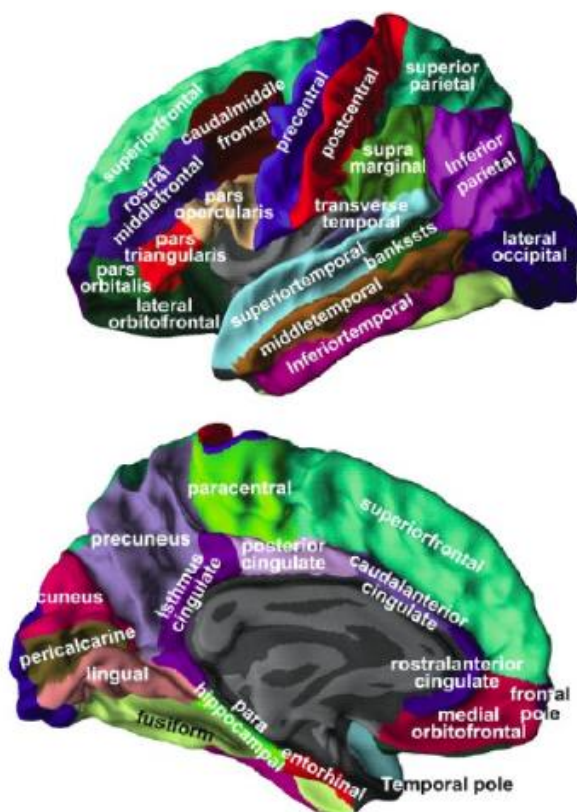


Figura 5 Mapa cerebral que contém regiões que podem ser afectadas na Doença de Alzheimer. Adaptado de *Exploring the role of vitamin E in Alzheimer's disease* (1)

PET

A PET e a SPECT identificam hipoperfusão e hipometabolismo temporo-parietal (Fig. 5) na DA. O primeiro radioligando a ser criado para identificação de AB-amilóide foi o ^{18}F -FDDNP (marcador tanto das placas senis como das tranças neurofibrilares). Ao longo do tempo outros marcadores foram desenvolvidos como o composto B de Pittsburgh (PIB), ^{18}F -florbetaben, ^{18}F -flutemetamol, ^{18}F -florbetapir e ^{18}F -AZD4694 (Fig. 6). (25, 26, 43)

O PIB é o radiomarcador mais usado. Os radiomarcadores com ^{18}F têm uma semi-vida maior ($t_{1/2}$ máximo = 110 minutos) do que o PIB ($t_{1/2}$ = 20 minutos).

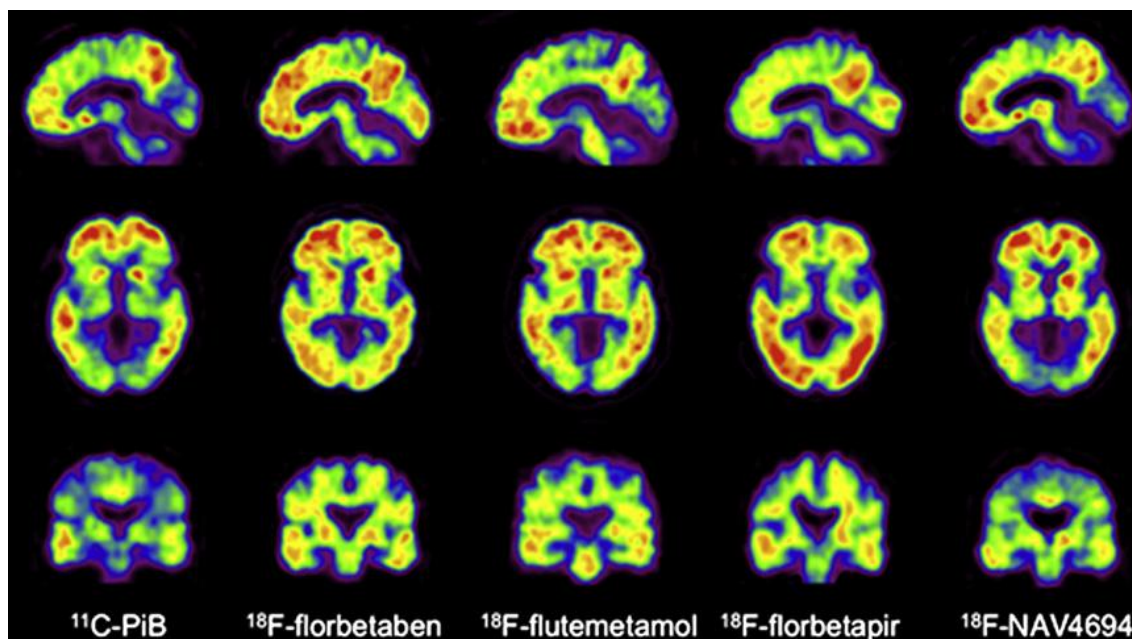


Figura 6 Imagens cerebrais obtidas de doentes com Doença de Alzheimer. Cortes sagitais (fila superior), transaxiais (fila intermédia) e coronais (fila inferior) obtidos usando vários radiomarcadores. Na imagem vê-se o padrão típico de retenção dos biomarcadores na DA. Maior retenção nos córtices frontal, temporal, parietal posterior e cíngulo posterior. (43)

Com o uso da PET verificou-se que na DA a deposição de A β -amilóide tende a atingir um *plateau* de forma precoce na fase pré-sintomática e/ou prodrômica da doença. Porém a atrofia continua a verificar-se na PET e concomitantemente a perda cognitiva. Este facto leva a concluir que este método complementar de diagnóstico se pode tornar útil para um rastreio precoce da DA. (26)

Através da PET verificou-se uma deposição regrada da substância β -amilóide. A deposição inicial ocorre no córtex orbitofrontal, segue-se o lobo temporal inferior, o giro cíngulo, o precuneus e por fim o restante córtex pré-frontal e o temporo-parietal laterais. (Fig.7)

Os córtices occipital, sensorimotor e temporal mesial são menos afectados.(43)

Os radiomarcadores específicos para a proteína tau estão em desenvolvimento e os resultados têm sido promissores. (26)

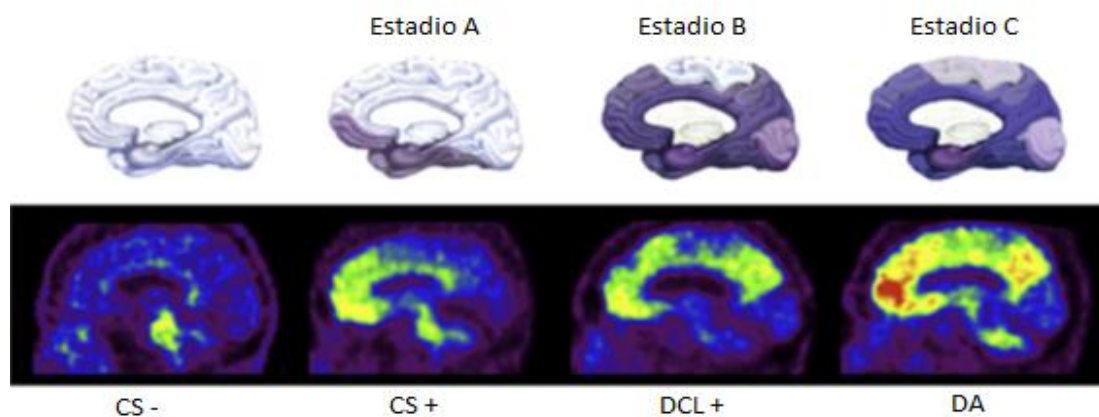


Figura 7 Esquema que mostra os estágios de deposição de Aβ-amilóide no cérebro humano proposto por Braak e Braak. (Imagem superior)

Imagens sagitais obtidas por PET representativas da distribuição regional do 11C-PiB num controlo saudável, com baixa carga de β-amilóide (CS-), num controlo saudável com aumento da deposição de β-amilóide (CS+), num paciente com declínio cognitivo ligeiro (DCL+) e num paciente com Doença de Alzheimer (DA). (Imagem inferior) (43)

RM

É uma técnica útil para avaliar a neurodegeneração. Os achados típicos são a atrofia cerebral difusa principalmente do hipocampo e córtex entorrinal. Além disso, ocorre dilatação dos ventrículos cerebrais.

Níveis de deposição de Aβ-amilóide estão directamente relacionados com o nível de atrofia cerebral. Pacientes com grande deposição de Aβ-amilóide têm evidência de elevado grau de atrofia cerebral dos córtices temporal e cíngulo posterior.(43)

II.B.7 Tratamento

Neste momento, os tratamentos disponíveis podem atrasar a progressão da DA, mas não revertê-la.

Ao nível do tratamento o donepezil, rivastigmina e galantamina são os inibidores da acetilcolinesterase aprovados actualmente. Os inibidores da colinesterase têm efeito benéfico na capacidade cognitiva, AVD e comportamento.

A memantina é outro tratamento sintomático disponível, tendo um pequeno efeito benéfico sobre a capacidade cognitiva, AVD e comportamento.

Os anti-psicóticos atípicos podem melhorar sintomas comportamentais.

As evidências são controversas quanto ao uso de selegilina, testosterona e ginkgo biloba no tratamento da DA. Ainda não há evidência clínica que aconselhe o uso de vitamina E, estrogénio ou AINES.(46)

II.C O Stress oxidativo na doença de Alzheimer

A produção de espécies reactivas de oxigénio (ERO) ocorre de forma geral nas várias células do organismo. Estas são produzidas para actuar no sistema imunitário, na estimulação dos factores de crescimento, no desenvolvimento de respostas inflamatórias e na apoptose celular. De entre as ERO podemos salientar o radical anião superóxido (O_2^-), o peróxido de hidrogénio (H_2O_2), o radical hidroxilo (OH^\cdot), o oxigénio singuleto (1O_2), os radicais alcoxil, os radicais peroxil e os peroxinitrititos ($OONO^\cdot$). O superóxido representa 90% das ERO produzidas no interior das células. (47, 48)

A nível intracelular a glutathiona é o principal antioxidante.

O stress oxidativo surge quando se gera um desequilíbrio entre a produção e a eliminação das ERO. (49, 50) Estes compostos podem actuar em dois sentidos: funcionar como sinalizadores intracelulares e, quando em excesso, oxidar os vários componentes intracelulares.

O cérebro está muito predisposto ao desequilíbrio oxidativo devido ao elevado consumo de energia e oxigénio, abundância de ácidos gordos polinsaturados facilmente peroxidáveis, elevado nível de ferro que actua como catalisador na produção de ERO e à escassez de antioxidantes e enzimas relacionadas.

O stress oxidativo vai aumentando com a idade. Trabalhos de investigação sugerem que aos 80 anos aproximadamente 50% das proteínas já sofreram oxidação.

O stress oxidativo inclui a oxidação proteica, a oxidação de lípidos, a oxidação do DNA e a glicoxidação. (48)

A mitocôndria exerce um papel muito importante no stress oxidativo uma vez que, na cadeia de transporte de electrões, da membrana interna da mitocôndria, se geram 90% das ERO.

O stress oxidativo na DA está intimamente relacionado com a disfunção mitocondrial. Uma das alterações que ocorre nas mitocôndrias é um defeito na cadeia transportadora de electrões, com incremento da produção de radicais livres. (49)

Além disso, o retículo endoplasmático também foi envolvido na geração de ERO.

Num estudo realizado por Rinaldi *et al.* (51), os indivíduos idosos com DCL e DA foram avaliados quanto aos níveis periféricos e actividade de antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos. Os níveis plasmáticos de todos os antioxidantes foram medidos em 25 pacientes com DCL, 63 pacientes com DA e 53 controlos. Os resultados mostraram níveis mais baixos de vitamina A, vitamina C, vitamina E, ácido úrico, α -carotenos e baixa actividade da superóxido dismutase plasmática e eritrocitária, assim como da glutathiona peroxidase. Estes achados indicam que os indivíduos com DCL ou DA têm actividade enzimática antioxidante desadequada face à crescente produção de radicais livres. (49) Portanto, os antioxidantes, tanto sob a forma de tratamento como de prevenção mostram-se promissores para a DA. (51)

II.D Dieta e a demência

Alguns estudos têm tentado encontrar correlação entre a adesão a um padrão dietético específico e o declínio cognitivo.

O SU.VI.MAX 2 (suplementação com vitaminas antioxidantes e minerais) (52), um estudo de coorte francês, desenvolvido entre 2007-2009, analisou a associação entre a adesão ao Programa Nacional Francês de Saúde e Nutrição e a performance cognitiva. Este regime alimentar assentava num aumento do consumo de frutas e vegetais (ricos em vitamina E). Além disso, os 2135 indivíduos avaliados integraram o estudo SU. VI. MAX entre 1994 e 2002, no qual lhes foi atribuído um suplemento diário de 30 mg de Vitamina E. (53)

A performance cognitiva foi avaliada através de 4 testes neuropsicológicos.

Este estudo sugeriu que uma forte adesão a determinadas recomendações nutricionais na meia-idade está relacionada com melhores scores de memória episódica verbal, um domínio cognitivo que é particularmente afectado na DA, além de ser muito vulnerável ao envelhecimento.(52)

Outros estudos focam-se na relação entre a dieta mediterrânica e a sua acção sobre a DA.

Ambos os tipos de dieta, a francesa e a mediterrânica apresentam semelhanças diferindo apenas no conteúdo de carne e açúcares.

Na análise de vários estudos que inter-relacionam a adesão à dieta mediterrânica e o risco de desenvolver demência foram eleitos 12 estudos (11 observacionais e 1 ensaio controlado randomizado), todos eles estudos de coorte. Em 9 destes estudos concluiu-se que a adesão à dieta mediterrânica está relacionada com melhoria na função cognitiva, menor declínio cognitivo e risco reduzido de desenvolver DA. Os resultados quanto ao aparecimento de DCL foram inconsistentes. (54)

Hadziabdić *et al.* realizaram a análise de vários estudos randomizados e epidemiológicos sobre o efeito da acção da dieta mediterrânica sobre o stress oxidativo. Estes estudos realizaram, no máximo, um seguimento de 6 meses. Os resultados foram inconsistentes.

Os estudos desenvolvidos levam a crer que é mais importante a dieta num todo do que os seus constituintes de forma individualizada. (40)

II.E Antioxidantes da dieta

II.E.1 Vitamina E

A Vitamina E é o principal antioxidante não enzimático existente no organismo humano.

Além disso, é dos antioxidantes mais importantes da dieta (55). Este é um facto importante porque a maioria dos pacientes com DA apresenta-se subnutrida.

As principais fontes desta vitamina são os óleos vegetais, nozes, sementes (por exemplo as de girassol) e frutas. A refinação dos óleos, exposição destes e das restantes fontes alimentares ao calor e luz solar determinam perdas substanciais desta vitamina. (56)

De acordo com as Recomendações do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos a dose diária recomendada de vitamina E para um adulto é de 15 mg (22,4 UI). (57)

A vitamina E é um antioxidante lipofílico que se acumula sobretudo nas membranas celulares protegendo-as do dano provocado pelos radicais livres.

A existência desta vitamina foi descrita por Evans e Bishop há cerca de 100 anos (58). Este nutriente existe sob a forma de 8 congéneres: 4 tocoferóis e 4 tocotrienóis, ambas as classes são subdivididas em 4 sub-tipos α , β , γ e δ (Fig. 8). O mais abundante na natureza e o mais estudado no contexto da DA é o α -tocoferol. (59)

O γ -tocoferol é o composto mais abundante na dieta, porém os seus níveis plasmáticos são muito baixos em relação aos do α -tocoferol.(58)

A biocinética da vitamina E está relacionada com as lipoproteínas, estas são responsáveis pelo seu transporte para as membranas celulares. Por esta razão é sempre importante quantificar os níveis de colesterol se queremos avaliar os efeitos biológicos da vitamina E. Habitualmente realiza-se uma padronização dos valores de vitamina E, em relação aos níveis de colesterol.

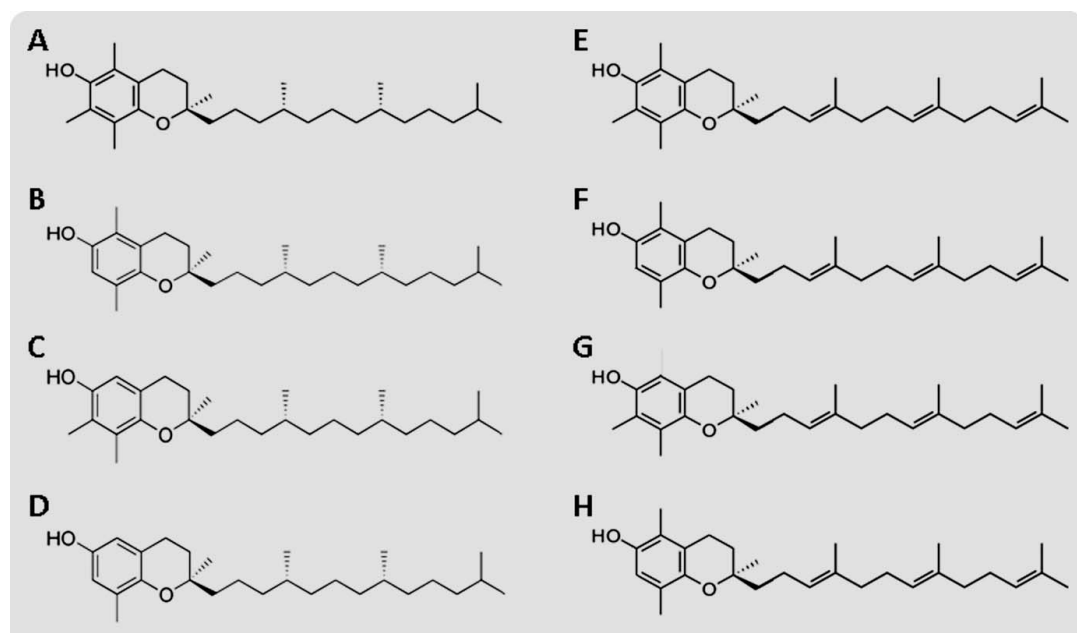


Figura 8 Estrutura molecular dos congéneres de vitamina E. α -tocoferol (A), β -tocoferol (B), γ -tocoferol (C), δ -tocoferol (D), α -tocotrienol (E), β -tocotrienol (F), γ -tocotrienol (G) e δ -tocotrienol (H).

Esta vitamina tendo afinidade pelos lípidos é absorvida através de micelas no intestino. O fígado é o principal responsável pelo seu metabolismo. (60)

Os níveis plasmáticos de α -tocoferol são determinados sobretudo pela proteína de transferência de α -tocoferol localizada a nível hepático. O tempo de semi-vida do γ -tocoferol (48-60h) é superior ao do α -tocoferol (15h). Os metabólitos destes congêneres da vitamina E são eliminados através da bÍlis e urina. (56)

As funções da vitamina E são: eliminar os radicais livres, algumas formas têm um potente efeito anti-inflamatório e o congênere α -tocotrienol protege os neurónios corticais e do hipocampo da apoptose.(58)

O déficit de vitamina E, nos seres humanos, manifesta-se primariamente sob a forma de uma neuropatia sensorial periférica, o que demonstra o seu papel essencial na formação e manutenção da função do SNC o que suporta o seu potencial uso na prevenção e tratamento das doenças neurodegenerativas.

Também se pode verificar anemia hemolítica, devido à lesão oxidante das hemácias, déficit imunológico, doenças cardíacas, retinopatia e infertilidade masculina.(60)

II.F Evidências da investigação epidemiológica e clínica

II.F.1 Estudos a favor do uso de vitamina E

Estudos básicos e observacionais fornecem forte apoio ao tratamento com antioxidantes na DA. Os estudos clínicos e populacionais têm encontrado resultados controversos.

Uma das principais preocupações prende-se com a dose de vitamina E, sob a forma de suplemento, que se pode testar nos seres humanos sem provocar efeitos adversos.

Os resultados não benéficos de vários estudos com doses elevadas de vitamina E levaram Miller *et al.* (61) a aconselhar doses não superiores a 400 UI/ dia.

Pavlik *et al.* (62) no seu estudo com um seguimento de 847 pacientes com DA, durante 15 anos, não verificaram resultados deletérios da vitamina E, numa dose diária de 2000 UI. Neste estudo os benefícios com a toma de vitamina E, numa dose de 1000 UI (duas vezes por dia), só se começaram a verificar 4 ou mais anos após o início do seguimento dos pacientes. Verificou-se uma diminuição de 29% na taxa de mortalidade comparando os indivíduos que tomaram os suplementos de vitamina E e os controlos (aqueles que não tomaram suplementos).

Para avaliar o possível mecanismo de acção dos antioxidantes, um estudo investigou se a suplementação conjunta de vitamina E - α -tocoferol (800 UI/ dia), vitamina C (500 mg) e ácido lipóico (900 mg); Co-enzima Q 10 (3 vezes/ dia); ou placebo produzia efeito ao nível dos biomarcadores do LCR, na capacidade cognitiva e/ou na capacidade funcional. O seguimento dos pacientes ocorreu durante 16 semanas.

Como resultado observou-se um declínio acelerado da capacidade cognitiva (avaliada através do MMSE) no grupo que recebeu a suplementação, o que poderá indiciar um problema na segurança do uso destes antioxidantes. Os níveis de A β -42, proteína tau e P-tau 81 não se alteraram nos três grupos em estudo. Os níveis de isoprostanos F2 no LCR, um marcador de stress oxidativo, diminuíram em média 19% em relação aos valores iniciais apenas no grupo que fazia uso da terapia combinada (vitamina E/ vitamina C/ Ácido Lipóico).

Portanto as vitaminas antioxidantes não diminuíram o nível dos biomarcadores no LCR, apenas se verificou redução do stress oxidativo, marcada pelo menor nível de isoprostanos F2. (63)

Mangialasche e colaboradores (64) desenvolveram vários estudos para avaliar os níveis basais sanguíneos dos congéneres da vitamina E em vários indivíduos e a sua relação com o desenvolvimento de DCL e DA. Este estudo foi realizado numa população Sueca (232 indivíduos com mais de 80 anos), com um seguimento de 6 anos. O objectivo era avaliar os níveis basais de vitamina E sérica nestes indivíduos e a sua relação com o aparecimento da DA. Pacientes com valores do terço superior em relação ao total de tocoferóis, total de tocotrienóis e total de vitamina E têm risco reduzido de desenvolver DA. Considerando os vários congéneres de forma individual, o risco de desenvolver DA foi menor na presença de

níveis elevados de β -tocoferol, enquanto o α -tocoferol, α -tocotrienol e β -tocotrienol mostraram pequeno efeito significativo. Portanto, o efeito neuroprotector da vitamina E parece estar relacionado com a combinação de vários congêneres e não só com a forma de α -tocoferol.

Num estudo transversal realizado por *Mangialasche et al.* (59) numa população constituída por 716 indivíduos distribuídos em 3 grupos: 259 com DA, 225 sofriam de DCL e 232 eram cognitivamente normais. Comparando com os indivíduos controlo, aqueles com DA e DCL apresentaram níveis totais de tocoferóis, tocotrienóis e vitamina E inferiores. A excepção foi do β -tocotrienol para o qual os resultados não foram estatisticamente significativos.

Numa outra investigação, pela mesma equipa, foram submetidos a estudo 140 indivíduos oriundos do estudo CAIDE (estudo dos factores de risco cardiovasculares, envelhecimento e demência).

A amostra do estudo CAIDE foi escolhida em 1998, nenhum dos indivíduos apresentava declínio cognitivo à data. Em 2005-2008 procedeu-se a nova avaliação, de onde foram seleccionados os 140 pacientes que desenvolveram declínio cognitivo e cujos níveis séricos basais de vitamina E foram medidos em 1998. Realizou-se um seguimento de 8 anos para avaliar a incidência de DCL e/ou DA.

Neste estudo foram avaliados todos os congêneres da vitamina E. Mediram-se os níveis séricos dos vários congêneres e não se administrou qualquer suplemento desta vitamina.

Na análise do ratio Vitamina E/ colesterol, os níveis séricos médios de α e γ tocoferol, cada forma de tocotrienol, tocoferóis totais, tocotrienóis totais e vitamina E total apresentavam valores mais baixos nos indivíduos que desenvolveram declínio cognitivo do que nos controlos. Porém a diferença só foi estatisticamente significativa para o γ -tocotrienol. Encontraram-se resultados semelhantes na análise dos valores absolutos de vitamina E. Nesta última análise os resultados foram estatisticamente significativos para o β -tocotrienol, γ -tocotrienol e γ -tocoferol (neste último caso se considerarmos um nível de confiança de 90%).

Na análise de regressão foi avaliada a correlação entre cada índice de vitamina E e a probabilidade de desenvolver declínio cognitivo. Foram encontrados resultados estatisticamente significativos no terço médio de γ -tocoferol.

Níveis elevados de γ -tocoferol, β -tocotrienol e o total de tocotrienóis protegem contra o declínio cognitivo, mesmo depois da padronização em relação aos níveis de colesterol.

De forma geral, os resultados indicaram uma associação entre os níveis séricos elevados de vitamina E e o risco diminuído de défice cognitivo nos idosos. (65)

O estudo de Roterdão (66), um estudo de coorte, envolveu uma amostra de 5 395 participantes, com idade superior a 55 anos, que não apresentavam quadro de demência. Estes indivíduos preencheram *checklists* quanto aos seus hábitos alimentares no último ano. Os alimentos indicados teriam de ter sido consumidos pelo menos duas vezes por mês. Os

pacientes foram seguidos durante 9,6 anos. De entre a amostra 465 desenvolveram demência, dos quais 365 foram diagnosticados como tendo DA.

Os indivíduos com consumo de vitamina E no terço superior tinham um risco 25% mais baixo de desenvolver demência. Quando foram retirados do estudo, os indivíduos que tomavam suplementos de vitamina E, os resultados mantiveram-se.

II.F.2 Estudos que se opõem à administração de vitamina E

Um estudo duplo cego realizado por Petersen *et al.* (67), com 769 indivíduos com DCL foram seleccionados de forma aleatória para receber uma dose diária de 2000 UI de α -tocoferol diariamente, mais 10 mg de donepezil ou placebo durante três anos. A terapia com donepezil foi associada com menor índice de progressão da DA, apenas durante os primeiros 12 meses de tratamento e a terapia com α -tocoferol não demonstrou benefícios sobre o declínio cognitivo. (67)

Gray *et al.* (68) num estudo de coorte prospectivo com 2969 participantes com idade de 65 anos ou superior, concluíram que a suplementação com ácido ascórbico e α -tocoferol isolados ou de forma conjunta eram incapazes de reduzir o risco de desenvolver DA. O seguimento ocorreu durante cerca de 5 anos e meio. (68)

O estudo que mais controvérsia gerou nos últimos anos acerca deste tema foi o SELECT. Klein *et al.* (69) investigaram os efeitos da vitamina E e/ou Selénio na protecção contra o cancro da próstata. A primeira análise incluiu 34887 homens de raça branca e negra com antigénio específico da próstata ≤ 4 ng/ml e toque rectal normal. Instituíram-se 4 grupos de pacientes: aos elementos de um desses grupos foi fornecido selénio oral (200 μ g/dia) combinado com placebo de vitamina E, outro grupo recebeu vitamina E (400 UI/dia) com placebo de selénio, cada um dos outros dois grupos recebeu ou ambos os agentes ou ambos os placebos.

Este estudo era suposto seguir os pacientes durante no mínimo 7 anos e num período máximo de 12 anos.

Porém após 5,5 anos o estudo foi descontinuado porque o grupo que recebeu vitamina E, depois de um seguimento durante 7 anos, teve um aumento de 17% na incidência de cancro da próstata (hazard ratio [HR], 1.17; 99% CI, 1.004-1.36, $P=0.008$). Um aumento que se começou a observar 3 anos após a randomização e até ao final do estudo.

Lott *et al.* realizaram um ensaio controlado randomizado sobre a suplementação de antioxidantes (900 UI de α -tocoferol, 200 mg de ácido ascórbico e 600 mg de ácido α -lipóico) em 53 indivíduos com síndrome de Down, durante 2 anos. Os objectivos eram avaliar a efectividade, segurança e tolerância nesta amostra populacional. (70)

Comparando com o grupo placebo, os indivíduos que receberam o suplemento antioxidante não mostraram nem melhoria da função cognitiva, nem estabilização do declínio cognitivo. Os níveis plasmáticos médios de α -tocoferol aumentaram cerca de 2 vezes no grupo que recebeu o suplemento em relação ao placebo. Este aumento sérico reflecte grande adesão ao estudo. Neste estudo, concluiu-se que a suplementação com antioxidantes é segura, porém ineficaz como tratamento da demência do tipo do Alzheimer nesta amostra populacional. Este estudo torna-se controverso pois o declínio cognitivo base associado à Síndrome de Down pode criar viés na análise dos resultados.

III. Conclusão

Esta monografia demonstra que é importante investir em programas de saúde pública nutricional. Uma dieta equilibrada, rica em vegetais, é essencial na meia-idade para preservar os scores de memória, um domínio cognitivo que é particularmente afectado na DA. Na dieta é difícil avaliar quais os congéneres da vitamina E que estão a ser consumidos.

A acção desta vitamina tem sido avaliada, sobretudo, através do α -tocoferol, o congénere mais abundante no organismo. Os estudos apresentados, que se opõem ao uso da vitamina E na DA recorreram apenas a este congénere. Os outros congéneres estão a ser subestimados.

Porém, há estudos que indicam que o γ -tocoferol é a forma mais efectiva de vitamina E.

O γ -tocoferol é um composto de difícil estudo, principalmente pelas suas baixas biodisponibilidade e bioactividade em comparação com o α -tocoferol, o que o torna um composto pouco estável para estudos animais. Actualmente começa a ser possível a suplementação com os vários congéneres por aparecimento dos nutracêuticos.

Além disso, o consumo de α -tocoferol, sob a forma de suplementos, pode levar a uma diminuição das concentrações plasmática e tecidual do γ -tocoferol e diminuir a distribuição do α -tocotrienol para os tecidos, daí que os estudos à base da suplementação com vitamina E possam não estar a alcançar os resultados esperados.

A dose de suplementação também é muito controversa. Estudos mais antigos sugeriram que a suplementação para ser segura nunca deveria ultrapassar a dose diária de 400 UI. Análises mais recentes mostram que doses de 2000 UI por dia são seguras.

Outro elemento que gera controvérsia nos estudos que avaliam a acção da vitamina E é o tempo de seguimento dos ensaios clínicos e estudos observacionais realizados. Num estudo de coorte realizado por Pavlik *et al.* verificou-se que, em caso de suplementação com vitamina E, os efeitos benéficos sobre a sobrevivência só se verificaram 4 anos ou mais após o início do seguimento.

Além disso, tempos de estudo mais longos permitem avaliar de melhor forma os possíveis efeitos secundários desta vitamina.

Outro ponto importante prende-se com o facto de se usar ou não suplementação conjunta de vários anti-oxidantes ou fazê-lo de forma isolada.

Além disso, os ensaios clínicos podem estar a falhar a “janela terapêutica”, isto é, o momento em que os antioxidantes seriam mais eficazes. Nos estudos apresentados não se conseguiu reverter a doença, apenas se atrasou a progressão do declínio cognitivo.

Este facto é evidente no estudo de Galasko *et al.* em que não se verificou alteração dos níveis de β -amilóide e proteína tau no LCR dos pacientes. Apenas se deu uma diminuição dos indicadores de stress oxidativo no LCR (isoprostanos F2).

De suma importância são os últimos estudos realizados por *Mangialasche et al.*. Estes tiveram em conta os níveis basais dos congêneres da vitamina E dos vários indivíduos em estudo. Isto implica que se possam identificar os sujeitos com menor concentração de tocotrienóis e tocoferóis, podendo concluir-se quais aqueles que beneficiariam mais com a suplementação destes micronutrientes.

Ainda no que concerne à segurança da vitamina E, o estudo SELECT, atribui um aumento da incidência do cancro da próstata a esta vitamina.

IV. Perspectivas Futuras

Até à data desta monografia não estão disponíveis tratamentos modificadores da DA.

Um dos principais problemas baseia-se na dificuldade de realizar um diagnóstico precoce da DA. No futuro é necessário encontrar biomarcadores (ao nível da PET, sangue e LCR) que permitam identificar os indivíduos que vão e os que não vão desenvolver DA sintomática, e quando tal irá ocorrer. Entretanto deviam triar-se aqueles com DCL para os inserir em ensaios clínicos de forma a testar se alterações dos hábitos de vida (ex: dieta rica em certos antioxidantes, prática de exercício físico, modificação dos factores de risco cardiovasculares e treino da memória) ou certos fármacos têm efeito benéfico sobre o surgimento da DA.

A dieta mostrou-se essencial para proporcionar um menor declínio cognitivo durante o envelhecimento. Deve investigar-se qual o padrão de consumo de micro e macronutrientes a fim de se identificar um possível sinergismo entre a vitamina E e os outros constituintes da dieta.

É necessária investigação adicional para clarificar a biocinética e biotransformação dos congéneres da vitamina E nos humanos. De forma a melhor avaliar a correlação entre os níveis de colesterol e a acção da vitamina E.

Ainda no âmbito dos ensaios clínicos devia investir-se no estudo da acção dos vários congéneres da vitamina E em substituição da avaliação isolada da acção do α -tocoferol. Encontrar uma forma de suplementação com γ -tocoferol seria o ideal. Já se começaram a desenvolver os nutracêuticos que contêm os vários congéneres da vitamina E em diferentes proporções. Até se alcançar este objectivo devia se tentar otimizar a dose de suplementação do α -tocoferol, de forma, a que este não limitasse a acção dos outros congéneres.

Os possíveis efeitos secundários da vitamina E devem continuar a ser estudados.

V. Anexos

Anexo I

Critérios para o uso de técnicas de imagem no diagnóstico de DCL e da DA

Características de um paciente em que se equaciona a avaliação da deposição de A β -amilóide:

- Queixa cognitiva com perda de alguma capacidade;
- Possível diagnóstico de doença de Alzheimer, mas o diagnóstico não é confirmado por médico especialista;
- Quando a presença ou ausência de A β -amilóide ajudam para aumentar a especificidade do diagnóstico ou alteram a terapêutica que se deve seguir.

Situações apropriadas:

1. Pacientes com déficit cognitivo ligeiro persistente ou progressivo inexplicado;
2. Pacientes que cumprem os critérios chave para DA, mas cujo diagnóstico não parece provável devido a apresentação clínica pouco clara, curso clínico atípico ou apresentação etiológica mista;
3. Pacientes com demência progressiva e início atípico e precoce da doença (antes dos 65 anos).

Situações não apropriadas:

1. Pacientes com sintomas típicos da doença de Alzheimer e com idade de início típica;
2. Para determinar a gravidade da demência;
3. Baseado apenas numa história familiar positiva para DA ou na presença de Apo ϵ 4;
4. Pacientes com perda cognitiva que não é confirmada no exame clínico;
5. Como forma de substituição de genotipagem em indivíduos suspeitos de possuírem mutações autossômicas;
6. Em indivíduos assintomáticos.

Tabela 2 Critérios para uso de técnicas de imagem de diagnóstico de DCL e DA.

Anexo II

	Cromossoma	Padrão de hereditariedade	Função proposta	Via implicada
APP	19	Autossômico recessivo ou dominante	Substrato do péptido β -amilóide; Eventos de sinalização intracelular; Fosforilação da proteína tau.	Via do β -amilóide; Via da tau; Tráfego dos receptores de endocitose.
Presenilina 1	14	Dominante autossômico	Actividade da γ secretase; Sinalização intracelular; Proteína de processamento transmembranar;	Via do β -amilóide; Sobrevivência neuronal; Plasticidade sináptica.
Presenilina 2	2	Dominante autossômico	Actividade da γ secretase; Sinalização intracelular; Proteína de processamento transmembranar;	Via do β -amilóide; Sobrevivência neuronal; Plasticidade sináptica.
APOE	19	Semi-dominante	Agregação e clearance do β -amilóide; Sinalização intracelular através do LRP;	Metabolismo e transporte de lípidos; Neuroinflamação; Via do β -amilóide; Plasticidade sináptica;
CLU	8	Gene de risco	Chaperona molecular; Turn over das sinapses; Agregação, clearance e toxicidade do Amilóide β ;	Via do β -amilóide; Metabolismo lipídico; Sistema imune; Inflamação; Apoptose.
CR 1	1	Gene de risco	Activação do sistema de complemento; Clearance do amilóide β ;	Via do β -amilóide; Sistema imune.
PICALM	11	Gene de risco	Endocitose mediada por clatrina;	Função sináptica celular; Efeitos tóxicos do β -amilóide; Processamento do APP.
BIN 1	2	Gene de risco	Endocitose das vesículas sinápticas;	Apoptose independente de caspases;

			Formação de estruturas membranares tubulares.	Funcionamento das sinapses celulares.
EPHA 1	7	Gene de risco	Desenvolvimento de sinapses e plasticidade.	Sistema imune.
ABCA7	19	Gene de risco	Transporte de substratos através da membrana.	Metabolismo do colesterol; Sistema imune; Metabolismo da APP.
MS4A4A, MS4A6E	11	Gene de risco	Sem funções conhecidas (excepto a subunidade MS4A2 B, que tem grande afinidade para os receptors de Ig E).	Sistema Imune; Sinalização na superfície celular.
CD 33	19	Gene de risco	Endocitose mediada por clatrina;	Funcionamento das sinapses celulares; Sistema imune.
CD2AP	6	Gene de risco	Endocitose mediado por receptores	Citoesqueleto de actina; Funcionamento das sinapses celulares.

Tabela 3 Genes de risco na Doença de Alzheimer (29)

Referências

1. Mangialasche F. EXPLORING THE ROLE OF VITAMIN E IN ALZHEIMER'S DISEASE - An Epidemiological and Clinical Perspective. Stockholm: Karolinska Institutet; 2012.
2. Fauci SDEB, E. (Ed.) ; Kasper, D. (Ed.) ; Hauser, S. (Ed.) ; Longo, D. (Ed.); Jameson, J. (Ed.); Loscalzo, J. (Ed.). HARRISON'S Principles of Internal Medicine. 17 ed. United States of America: Ed. McGraw Medical; 2008. 2754 p.
3. Programme EJ. JPND Research Strategy - Tackling the challenge of Alzheimer's and other neurodegenerative diseases in Europe. In: Council UMR, editor. UK2012.
4. Organization WH. Dementia - A public health priority. Switzerland2012. 102 p.
5. Cuijpers P. Depressive disorders in caregivers of dementia patients: a systematic review. *Aging & mental health*. 2005;9(4):325-30.
6. Akkerman RL, Ostwald SK. Reducing anxiety in Alzheimer's disease family caregivers: the effectiveness of a nine-week cognitive-behavioral intervention. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*. 2004;19(2):117-23.
7. Vitaliano PP, Echeverria D, Yi J, Phillips PE, Young H, Siegler IC. Psychophysiological mediators of caregiver stress and differential cognitive decline. *Psychology and aging*. 2005;20(3):402-11.
8. Chu LW. Alzheimer's disease: early diagnosis and treatment. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi / Hong Kong Academy of Medicine*. 2012;18(3):228-37.
9. Kamat CD, Gadal S, Mhatre M, Williamson KS, Pye QN, Hensley K. Antioxidants in central nervous system diseases: preclinical promise and translational challenges. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2008;15(3):473-93.
10. Torrao AS, Cafe-Mendes CC, Real CC, Hernandez MS, Ferreira AF, Santos TO, et al. Different approaches, one target: understanding cellular mechanisms of Parkinson's and Alzheimer's diseases. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)*. 2012;34 Suppl 2:S194-205.
11. Perry TL, Yong VW, Clavier RM, Jones K, Wright JM, Foulks JG, et al. Partial protection from the dopaminergic neurotoxin N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine by four different antioxidants in the mouse. *Neuroscience letters*. 1985;60(2):109-14.
12. Zhang SM, Hernan MA, Chen H, Spiegelman D, Willett WC, Ascherio A. Intakes of vitamins E and C, carotenoids, vitamin supplements, and PD risk. *Neurology*. 2002;59(8):1161-9.
13. Weber CA, Ernst ME. Antioxidants, supplements, and Parkinson's disease. *The Annals of pharmacotherapy*. 2006;40(5):935-8.
14. Pham DQ, Plakogiannis R. Vitamin E supplementation in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, tardive dyskinesia, and cataract: Part 2. *The Annals of pharmacotherapy*. 2005;39(12):2065-72.
15. Gordon PH. Amyotrophic Lateral Sclerosis: An update for 2013 Clinical Features, Pathophysiology, Management and Therapeutic Trials. *Aging and disease*. 2013;4(5):295-310.

16. Orrell RW, Lane RJ, Ross M. Antioxidant treatment for amyotrophic lateral sclerosis / motor neuron disease. The Cochrane database of systematic reviews. 2007(1):Cd002829.
17. Pringsheim T, Wiltshire K, Day L, Dykeman J, Steeves T, Jette N. The incidence and prevalence of Huntington's disease: A systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*. 2012;27(9):1083-91.
18. Beal MF, Kowall NW, Swartz KJ, Ferrante RJ, Martin JB. Systemic approaches to modifying quinolinic acid striatal lesions in rats. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1988;8(10):3901-8.
19. Andreassen OA, Ferrante RJ, Dedeoglu A, Beal MF. Lipoic acid improves survival in transgenic mouse models of Huntington's disease. *Neuroreport*. 2001;12(15):3371-3.
20. Kasparova S, Sumbalova Z, Bystricky P, Kucharska J, Liptaj T, Mlynarik V, et al. Effect of coenzyme Q10 and vitamin E on brain energy metabolism in the animal model of Huntington's disease. *Neurochemistry international*. 2006;48(2):93-9.
21. A randomized, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 and remacemide in Huntington's disease. *Neurology*. 2001;57(3):397-404.
22. Small DH, Cappai R. Alois Alzheimer and Alzheimer's disease: a centennial perspective. *Journal of neurochemistry*. 2006;99(3):708-10.
23. Ramirez-Bermudez J. Alzheimer's disease: critical notes on the history of a medical concept. *Archives of medical research*. 2012;43(8):595-9.
24. Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease: Epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochemical pharmacology*. 2014.
25. Shin J, Kepe V, Barrio JR, Small GW. The merits of FDDNP-PET imaging in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2011;26 Suppl 3:135-45.
26. Petrella JR. Neuroimaging and the search for a cure for Alzheimer disease. *Radiology*. 2013;269(3):671-91.
27. Castellani RJ, Perry G. The complexities of the pathology-pathogenesis relationship in Alzheimer disease. *Biochemical pharmacology*. 2014.
28. Adwan L, Zawia NH. Epigenetics: a novel therapeutic approach for the treatment of Alzheimer's disease. *Pharmacology & therapeutics*. 2013;139(1):41-50.
29. Bettens K, Sleegers K, Van Broeckhoven C. Genetic insights in Alzheimer's disease. *Lancet neurology*. 2013;12(1):92-104.
30. Ringman JM, Coppola G. New genes and new insights from old genes: update on Alzheimer disease. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2013;19(2 Dementia):358-71.
31. Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease: Epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochemical pharmacology*. 2014;88(4):640-51.
32. Armstrong RA. What causes alzheimer's disease? *Folia neuropathologica / Association of Polish Neuropathologists and Medical Research Centre, Polish Academy of Sciences*. 2013;51(3):169-88.

33. Power MC, Weuve J, Gagne JJ, McQueen MB, Viswanathan A, Blacker D. The association between blood pressure and incident Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2011;22(5):646-59.
34. Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet neurology*. 2008;7(8):683-9.
35. Sato N, Morishita R. Roles of vascular and metabolic components in cognitive dysfunction of Alzheimer disease: short- and long-term modification by non-genetic risk factors. *Frontiers in aging neuroscience*. 2013;5:64.
36. Hughes TF, Ganguli M. Modifiable Midlife Risk Factors for Late-Life Cognitive Impairment and Dementia. *Current psychiatry reviews*. 2009;5(2):73-92.
37. El Khoury NB, Gratuze M, Papon MA, Bretteville A, Planel E. Insulin dysfunction and Tau pathology. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2014;8:22.
38. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet neurology*. 2011;10(9):819-28.
39. Hu N, Yu JT, Tan L, Wang YL, Sun L, Tan L. Nutrition and the risk of Alzheimer's disease. *BioMed research international*. 2013;2013:524820.
40. Hadziabdic MO, Bozikov V, Pavic E, Romic Z. The antioxidative protecting role of the Mediterranean diet. *Collegium antropologicum*. 2012;36(4):1427-34.
41. Tarumi T, Zhang R. Cerebral hemodynamics of the aging brain: risk of Alzheimer disease and benefit of aerobic exercise. *Frontiers in physiology*. 2014;5:6.
42. Mielke MM, Vemuri P, Rocca WA. Clinical epidemiology of Alzheimer's disease: assessing sex and gender differences. *Clinical epidemiology*. 2014;6:37-48.
43. Rowe CC, Villemagne VL. Amyloid imaging with PET in early Alzheimer disease diagnosis. *The Medical clinics of North America*. 2013;97(3):377-98.
44. van Oijen M, Hofman A, Soares HD, Koudstaal PJ, Breteler MM. Plasma Aβ(1-40) and Aβ(1-42) and the risk of dementia: a prospective case-cohort study. *Lancet neurology*. 2006;5(8):655-60.
45. Mayeux R, Tang M-X, Jacobs DM, Manly J, Bell K, Merchant C, et al. Plasma amyloid β-peptide 1-42 and incipient Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*. 1999;46(3):412-6.
46. Winslow BT, Onysko MK, Stob CM, Hazlewood KA. Treatment of Alzheimer disease. *American family physician*. 2011;83(12):1403-12.
47. Giordano S, Darley-Usmar V, Zhang J. Autophagy as an essential cellular antioxidant pathway in neurodegenerative disease. *Redox biology*. 2014;2:82-90.
48. Feng Y, Wang X. Antioxidant therapies for Alzheimer's disease. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2012;2012:472932.
49. Padurariu M, Ciobica A, Lefter R, Serban IL, Stefanescu C, Chirita R. The oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease. *Psychiatria Danubina*. 2013;25(4):401-9.

50. Zhao Y, Zhao B. Natural antioxidants in prevention and management of Alzheimer's disease. *Frontiers in bioscience (Elite edition)*. 2012;4:794-808.
51. Rinaldi P, Polidori MC, Metastasio A, Mariani E, Mattioli P, Cherubini A, et al. Plasma antioxidants are similarly depleted in mild cognitive impairment and in Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*. 2003;24(7):915-9.
52. Kesse-Guyot E, Amieva H, Castetbon K, Henegar A, Ferry M, Jeandel C, et al. Adherence to nutritional recommendations and subsequent cognitive performance: findings from the prospective Supplementation with Antioxidant Vitamins and Minerals 2 (SU.VI.MAX 2) study. *The American journal of clinical nutrition*. 2011;93(1):200-10.
53. Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D, et al. The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Archives of internal medicine*. 2004;164(21):2335-42.
54. Lourida I, Soni M, Thompson-Coon J, Purandare N, Lang IA, Ukoumunne OC, et al. Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: a systematic review. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2013;24(4):479-89.
55. Wallert M, Schmolz L, Galli F, Birringer M, Lorkowski S. Regulatory metabolites of vitamin E and their putative relevance for atherogenesis. *Redox biology*. 2014;2:495-503.
56. Usoro OB, Mousa SA. Vitamin E forms in Alzheimer's disease: a review of controversial and clinical experiences. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2010;50(5):414-9.
57. Traber MG, Stevens JF. Vitamins C and E: beneficial effects from a mechanistic perspective. *Free radical biology & medicine*. 2011;51(5):1000-13.
58. Joshi YB, Pratico D. Vitamin E in aging, dementia, and Alzheimer's disease. *BioFactors (Oxford, England)*. 2012;38(2):90-7.
59. Mangialasche F, Xu W, Kivipelto M, Costanzi E, Ercolani S, Pigliautile M, et al. Tocopherols and tocotrienols plasma levels are associated with cognitive impairment. *Neurobiology of aging*. 2012;33(10):2282-90.
60. Rizvi S, Raza ST, Ahmed F, Ahmad A, Abbas S, Mahdi F. The Role of Vitamin E in Human Health and Some Diseases. *Sultan Qaboos University medical journal*. 2014;14(2):e157-e65.
61. Miller ER, 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Annals of internal medicine*. 2005;142(1):37-46.
62. Pavlik VN, Doody RS, Rountree SD, Darby EJ. Vitamin E use is associated with improved survival in an Alzheimer's disease cohort. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2009;28(6):536-40.
63. Galasko DR, Peskind E, Clark CM, Quinn JF, Ringman JM, Jicha GA, et al. Antioxidants for Alzheimer disease: a randomized clinical trial with cerebrospinal fluid biomarker measures. *Archives of neurology*. 2012;69(7):836-41.

64. Mangialasche F, Kivipelto M, Mecocci P, Rizzuto D, Palmer K, Winblad B, et al. High plasma levels of vitamin E forms and reduced Alzheimer's disease risk in advanced age. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2010;20(4):1029-37.
65. Mangialasche F, Solomon A, Kareholt I, Hooshmand B, Cecchetti R, Fratiglioni L, et al. Serum levels of vitamin E forms and risk of cognitive impairment in a Finnish cohort of older adults. *Experimental gerontology*. 2013;48(12):1428-35.
66. Devore EE, Grodstein F, van Rooij FJ, Hofman A, Stampfer MJ, Witteman JC, et al. Dietary antioxidants and long-term risk of dementia. *Archives of neurology*. 2010;67(7):819-25.
67. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *The New England journal of medicine*. 2005;352(23):2379-88.
68. Gray SL, Anderson ML, Crane PK, Breitner JC, McCormick W, Bowen JD, et al. Antioxidant vitamin supplement use and risk of dementia or Alzheimer's disease in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2008;56(2):291-5.
69. Klein EA, Thompson IM, Tangen CM, et al. Vitamin e and the risk of prostate cancer: The selenium and vitamin e cancer prevention trial (select). *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2011;306(14):1549-56.
70. Lott IT, Doran E, Nguyen VQ, Tournay A, Head E, Gillen DL. Down syndrome and dementia: a randomized, controlled trial of antioxidant supplementation. *American journal of medical genetics Part A*. 2011;155a(8):1939-48.