

DR. DEAN SHERZAI E DRA. AYESHA SHERZAI

Investigadores na área da Neurologia

A SOLUÇÃO PARA O

Alzh

eim

er

Saiba como
reduzir o risco
de doença de
Alzheimer
em 90%

UM GUIA REVOLUCIONÁRIO PARA
PREVENIR E REVERTER A PERDA DE MEMÓRIA


inascente

*Dedicamos este livro a dois dos homens
mais extraordinários que já conhecemos:*

*os nossos avôs,
Dr. Zahir e F. M. Zikria,*

*que plantaram as sementes de conhecimento
e descoberta, e acabaram por perder a vida
para a doença que nos propusemos curar.*

Índice

INTRODUÇÃO	7
------------------	---

PRIMEIRA PARTE

A Verdade Sobre a Doença de Alzheimer	17
----------------------------------------------------	----

1. Mitos e Equívocos	21
-----------------------------------	----

2. O Poder da Medicina do Estilo de Vida	55
-------------------------------------------------------	----

A Solução para a Doença de Alzheimer: Avaliação de Risco	90
----------------------------------------------------------------	----

SEGUNDA PARTE

O Plano NEURO	101
----------------------------	-----

3. Nutrição	103
--------------------------	-----

O Seu Programa de Nutrição	154
----------------------------------	-----

4. Exercício Físico	173
----------------------------------	-----

O Seu Programa de Exercício Físico	201
------------------------------------------	-----

5. Relaxamento	217
-----------------------------	-----

O Seu Programa de Relaxamento	234
-------------------------------------	-----

6. Renovação	243
---------------------------	-----

O Seu Programa de Renovação	265
-----------------------------------	-----

7. Otimização	279
----------------------------	-----

O Seu Programa de Otimização	308
------------------------------------	-----

CONCLUSÃO.....	325
UMA OBSERVAÇÃO SOBRE AS NOSSAS INVESTIGAÇÕES.....	329
RECEITAS.....	335
AGRADECIMENTOS	381
NOTAS.....	383

Introdução

A Epidemia da Doença de Alzheimer

Se nos tivessem dito há 15 anos que escreveríamos o primeiro livro sobre a única solução cientificamente comprovada para a epidemia global da doença de Alzheimer, nunca teríamos acreditado. Há 15 anos éramos jovens neurologistas e exercíamos medicina como nos tinham ensinado. Esperávamos que os milhares de milhões de dólares doados para financiar a pesquisa da doença de Alzheimer depressa resultassem numa cura, algum tipo de comprimido que pudesse influenciar a patologia que tínhamos estudado tão profundamente. Recebemos as bolsas de investigação mais prestigiadas da nossa área — dos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos e da Universidade da Califórnia – San Diego — e trabalhamos com os mais conceituados investigadores que estão na linha da frente da luta contra a doença de Alzheimer. Queríamos encontrar uma solução. E acabámos por encontrar — mas não foi a solução que esperávamos.

Durante esses 15 anos descobrimos prometedores estudos científicos sobre os fatores que influenciam significativamente a doença de Alzheimer, estudos que revelaremos no Capítulo 2 deste livro e que revolucionaram a forma como exercemos medicina. Durante

esses 15 anos realizámos um dos estudos mais exaustivos sobre a incidência da demência e estruturámos um inovador protocolo para o tratamento e prevenção da doença de Alzheimer, um trabalho que começou na Universidade de Loma Linda e que nos levaria mais tarde para o Cedars-Sinai em Los Angeles, antes de regressarmos a Loma Linda para continuarmos a nossa investigação e servir comunidades em todo o sul da Califórnia e mais além. E durante esses 15 anos tratámos milhares de doentes com patologias que iam desde défice cognitivo ligeiro até à doença de Alzheimer com o nosso inovador Plano NEURO, ajudando-os a reverter sintomas, a evitar mais declínio, a acrescentar anos às suas vidas e a mudar a trajetória da sua saúde.

Muitos desses doentes partilharam as suas histórias connosco. Contaram-nos que os seus pais ou avós tinham tido Alzheimer e que o seu maior receio era virem a sofrer da doença. Falaram-nos sobre a humilhação de terem de depender de cuidadores para as suas necessidades básicas. Estavam convencidos de que não havia tratamento, que seriam ostracizados se alguém soubesse que sofriam desta doença. Alguns desses pacientes estão em negação. Outros têm dificuldade em lembrar-se de nomes ou perdem-se em lugares que conhecem bem. Alguns já têm um diagnóstico formal de doença de Alzheimer quando chegam à nossa clínica e são incapazes de se expressar ou de reconhecer os seus entes queridos. Se comprou este livro, é muito possível que o leitor ou uma pessoa que ama esteja a viver uma destas histórias. Talvez encare o futuro com pouca esperança. Sabemos que procura alguma coisa, qualquer coisa que possa fazer. Sabemos que sente um medo profundo.

E há bons motivos para sentir medo. Apesar de todas as doenças crónicas conhecidas — doença cardiovascular, diabetes, cancro, AVC, VIH — estarem em declínio, as mortes relacionadas com a doença de Alzheimer aumentaram quase 87% na última década. E a próxima década poderá ser ainda pior: 10% das pessoas com mais de 65 anos desenvolverão alguma forma de demência, e as pessoas com mais de 85 anos têm uma probabilidade de 50% de desenvolver esta doença. Muitas pessoas podem esperar com alguma

razoabilidade viver para além dos 85 anos, acima de tudo à medida que os tratamentos para o cancro e outras doenças graves continuam a ser aperfeiçoados. Isto significa que quase toda a gente, e certamente todas as famílias, serão afetadas pela doença de Alzheimer.

Em 2016 a doença de Alzheimer foi a sexta principal causa de morte nos Estados Unidos. Alguns investigadores acreditam que a doença de Alzheimer é grosseiramente subestimada nas certidões de óbito. Muitas vezes, a causa oficial de morte de uma pessoa com doença de Alzheimer é uma doença relacionada com demência, como pneumonia por aspiração. Isto significa que, na realidade, a doença de Alzheimer poderá ser a terceira principal causa de morte nos Estados Unidos, apenas atrás da doença cardíaca e do cancro. A questão já não é *se* desenvolveremos a doença, mas *quando*.

Como se os custos emocionais não fossem suficientemente elevados, os custos financeiros também são astronómicos. A doença de Alzheimer é, de longe, a doença cujo tratamento é mais dispendioso, com custos que ascenderam aos 226 mil milhões de dólares nos Estados Unidos e 604 mil milhões de dólares a nível mundial em 2017. É provável que este custo anual aumente para vários biliões de dólares ao longo das próximas décadas, exercendo uma enorme pressão no nosso sistema de saúde já sobrecarregado. Em 2015, a Organização Mundial de Saúde estimou que o número total de pessoas com doença de Alzheimer a nível mundial subirá para 135,5 milhões em 2050. Nessa altura, os custos globais ultrapassarão os 20 biliões de dólares. Este número não tem em conta a enorme quantidade de horas de trabalho não remuneradas que são prestadas por cuidadores. Só em 2015, os cuidadores prestaram cerca de 18 mil milhões de horas de cuidados não pagos. As exigências desta doença podem provocar a falência não apenas do sistema de saúde norte-americano, mas também de todo o sistema financeiro.

Há 15 anos, não fazíamos ideia de que a nossa área de estudo e investigação desempenharia um papel crucial na saúde dos americanos como nação e como espécie. Naquela época aceitávamos

a abordagem convencional da neurologia, apesar de percebermos que era dolorosamente insuficiente para os doentes com declínio cognitivo. Essa abordagem era quase sempre igual: os doentes eram examinados, eram submetidos a exaustivos testes neuropsicológicos e por vezes faziam ressonâncias magnéticas cerebrais. Era elaborado um diagnóstico com base na fase de declínio cognitivo e, numa consulta de seguimento com a presença de membros da família, os doentes eram informados que sofriam de uma doença crónica que não tinha tratamento. Recebiam folhetos de residências assistidas e eram encorajados a tomar importantes decisões de vida o mais depressa possível, enquanto as suas faculdades permaneciam intactas. Muitos desses doentes eram depois referenciados para especialistas de medicina geral e familiar, pois acreditava-se que os neurologistas podiam fazer muito pouco para além do diagnóstico e da prescrição de um tratamento sintomático. Devido a esta abordagem convencional, os doentes presumiam que os seus sintomas se deviam inteiramente a maus genes e acreditavam que o declínio era inevitável e que não havia nada a fazer. O processo era devastador para os nossos doentes e era devastador para nós.

Se isto lhe parece familiar, queremos que saiba que há esperança. Existe uma forma de prevenir o declínio cognitivo, de abrandar a sua progressão e melhorar a qualidade de vida das pessoas que já estão diagnosticadas. O que a medicina convencional não nos disse nem aos nossos entes queridos, ou a qualquer uma das quase seis milhões de pessoas que vivem com doença de Alzheimer nos Estados Unidos, ou aos 47 milhões de pessoas que vivem com doença de Alzheimer em todo o mundo, é que 90% dos casos podem ser prevenidos numa esperança de vida normal. Vale a pena repetir este número: 90% dos avós, pais, maridos e mulheres deveriam ter sido poupados a esta doença. Noventa por cento das pessoas que vivem com doença de Alzheimer ou demência não tinham os recursos ou o conhecimento de que necessitavam para prevenir esta devastadora doença. Noventa por cento das pessoas podem evitar a doença de Alzheimer e para as outras, os 10% que apresentam um forte risco

genético de declínio cognitivo, a doença pode ser potencialmente adiada entre 10 a 15 anos.

Esta não é apenas uma estimativa ou um sonho irrealizável: é um número baseado em rigorosa ciência e nos notáveis resultados que temos visto na nossa clínica e que partilharemos consigo neste livro. A verdade é que a solução para a doença de Alzheimer tem estado escondida à vista de todos. Sabemos agora que a doença de Alzheimer e a saúde cognitiva global são profundamente influenciadas por cinco principais fatores de estilo de vida a que chamamos Plano NEURO — Nutrição, Exercício Físico, Relaxamento, Renovação e Otimização. Há associações diretas entre má nutrição, falta de exercício físico, stress crónico, fraca qualidade de sono e a forma como desafiamos e envolvemos o nosso cérebro e as doenças neurodegenerativas. A verdade é que as escolhas que fazemos todos os dias determinam o nosso destino cognitivo — mas quase não estamos conscientes deste facto crucial, apesar da verdadeira crise de doença de Alzheimer que enfrentamos.

Porque é que não estamos mais conscientes? Porque é que não há anúncios de serviço público sobre os efeitos cognitivos de uma alimentação com elevado teor de açúcar e de comportamentos sedentários? Porque é que os médicos não dizem aos seus doentes que podem controlar o processo de declínio cognitivo e até aumentar o poder e a resiliência dos seus cérebros? Como é que tantos dos nossos doentes andaram de médico em médico e não conseguiram encontrar ninguém no serviço de saúde que soubesse intervir e mudar os comportamentos que estavam a acelerar a doença?

Se quer conhecer as respostas para estas perguntas, está no sítio certo:

- Se tiver um ente querido com doença de Alzheimer e quiser ajudar a abrandar a progressão dos sintomas, tem nas suas mãos a única solução comprovada para o fazer.
- Se sofrer de défice cognitivo ligeiro, o nosso Plano NEURO ajudá-lo-á a reverter os sintomas e evitar um diagnóstico formal.

- Se estiver preocupado com a saúde do seu cérebro devido a doenças crônicas como hipertensão arterial e colesterol elevado, ou até diabetes e doença cardíaca, o nosso exaustivo protocolo aborda os fatores de risco de todas as doenças crônicas, incluindo doença de Alzheimer e todos os outros tipos de demência.
- Talvez seja o principal cuidador ou cônjuge de alguém que sofre de doença de Alzheimer. Os cônjuges de pessoas que sofrem de doença de Alzheimer têm uma probabilidade 600 vezes maior de desenvolver a doença. Este livro vai ajudá-lo a mudar o seu estilo de vida e a reduzir drasticamente o risco de sofrer de declínio cognitivo.
- Se não apresentar sinais de declínio, mas quiser melhorar significativamente a sua função cognitiva e manter a saúde do cérebro à medida que vai envelhecendo, este programa também o ajudará.

Depois de 15 anos de investigação e prática clínica, temos a certeza de que o estilo de vida tem um profundo efeito na saúde do cérebro e sabemos que a medicina de estilo de vida, uma área da medicina dedicada ao tratamento dos fatores que contribuem para a doença crônica, é a única forma de evitar e tratar a doença de Alzheimer. O cérebro é um universo vivo. Reage à forma como é tratado, como é alimentado, como é estimulado, como permitimos que descanse e se regenere. A vida moderna aumenta significativamente o risco de declínio cognitivo. Os alimentos processados com elevado teor de açúcares e gorduras saturadas são tóxicos para o cérebro. A grande maioria das pessoas passam o dia inteiro sentadas a uma secretária ou no trânsito, porém, precisamos de nos mexer com regularidade para nos mantermos saudáveis. Vivemos num estado de enorme stress e não possuímos as ferramentas adequadas para o gerir. Quase ninguém consegue ter uma boa noite de sono de forma consistente e muitas vezes os nossos empregos requerem uma atividade

repetitiva, precisamente o oposto do que o cérebro necessita para se manter resiliente à medida que vamos envelhecendo. Porém, apesar destes desafios muito reais, está nas nossas mãos preservar e até melhorar a função do cérebro.

Durante muito tempo, o problema foi que ninguém acreditava ser possível. Quase todos na área da medicina estão convencidos de que é fútil fazer uma intervenção de estilo de vida. O nosso treino médico ensinou-nos que a mudança de estilo de vida é impossível e a investigação da doença de Alzheimer baseia-se na suposição de que as pessoas não podem mudar. Há 15 anos tivemos de tomar uma decisão: continuar a acreditar no que tínhamos aprendido, conformarmo-nos com um sistema que se recusava a considerar o papel do estilo de vida na saúde cognitiva — ou encontrar outra forma.

Juntos, comprometemo-nos a ajudar as pessoas de todas as formas que pudéssemos. Dean doutorou-se em gestão de cuidados de saúde para aprender tudo sobre as complexidades das mudanças comportamentais e como fortalecer indivíduos e comunidades inteiras. Ayesha foi bolsista na Universidade de Columbia num doutoramento combinado de neurologia vascular e epidemiologia e concentrou-se em saúde pública e nos complexos aspetos vasculares da doença neurológica. Enquanto isso, também frequentou um curso de culinária — sabia que os seus doentes só mudariam a alimentação se ela conseguisse transformar alimentos saudáveis em comida deliciosa. Unimos todas as nossas áreas de especialização na Universidade de Loma Linda, onde realizámos estudos retrospectivos sobre estilo de vida que demonstravam que os comportamentos saudáveis estavam associados à longevidade e a níveis de demência drasticamente mais baixos. Observámos esses mesmos efeitos profundos na nossa clínica. Ali, tivemos a oportunidade única de tratar duas populações diametralmente opostas: os nossos doentes de Loma Linda, Califórnia, que tem uma grande população de adventistas do sétimo dia. Os adventistas do sétimo dia, que fazem uma alimentação predominantemente à base de produtos de origem vegetal, praticam exercício físico com regularidade e fazem

serviço comunitário, contam-se entre as pessoas mais saudáveis do mundo. O outro grupo populacional, as pessoas que viviam perto de San Bernardino, na Califórnia, uma área carente e atormentada por doenças crônicas e falta de acesso a cuidados básicos de saúde, eram das mais doentes. Percebemos consistentemente que as pessoas que tinham um estilo de vida saudável apresentavam uma prevalência muito mais baixa de demência. Pelo contrário, as pessoas com estilos de vida pouco saudáveis tinham maiores probabilidades de sofrer de demência, que surgia numa idade mais precoce. Ver diariamente os notáveis efeitos da alimentação, exercício físico, gestão de stress, qualidade de sono e atividade cognitiva mudou toda a nossa perspectiva sobre a doença de Alzheimer. A verdade era inegável: um estilo de vida saudável para o cérebro é uma garantia quase certa de que evitará a doença de Alzheimer.

Já como codiretores do Programa de Prevenção de Saúde Cerebral e Doença de Alzheimer da Universidade de Loma Linda, orientámos milhares de pessoas durante o extremamente personalizado processo de mudança de estilo de vida. Sentamo-nos todos os dias com doentes e procuramos a semente da mudança potencial, um pequeno aspeto de vida saudável que possa servir de ponto de partida para a mudança. Ajudámos pessoas com uma vasta gama de limitações mentais e físicas. Tornámo-nos verdadeiros mestres da mudança de estilo de vida na meia-idade em doentes que não estão nada entusiasmados para mudar seja o que for. Passo a passo, provámos que o sistema estava errado: as pessoas podem mudar as suas vidas. E se pegou neste livro hoje porque está preocupado com a possibilidade de estar em risco de declínio cognitivo, ou quer fazer alguma coisa para tratar os seus sintomas, o Plano NEURO é a solução que procurava.

O nosso plano é muito mais do que um simples plano de três, cinco ou sete dias. É muito mais exaustivo do que um médico apressado a aconselhá-lo a «encontrar formas de mitigar o stress», «dormir mais» ou «ter cuidado com a alimentação». O nosso Plano NEURO não só define o que é uma alimentação para um cérebro saudável, como o ensina a criar a sua. Como é que reduz sistematicamente o consumo de açúcar refinado, acima de tudo se adora doces? Como é

que diminui o consumo de carne não apenas retirando-a da alimentação, mas substituindo-a por alternativas saudáveis — e deliciosas? As respostas estão neste livro. Como é que evita um comportamento sedentário se trabalha num escritório e é obrigado a permanecer o dia inteiro sentado? Como é que ensinámos um homem de meia-idade com excesso de peso que sofria de diabetes e problemas de equilíbrio a começar a andar de bicicleta, uma prática que acabaria por transformar a sua vida? As respostas estão neste livro. Porque é que o sono é tão importante para a saúde do cérebro e quais são as medidas práticas poderá tomar para garantir que está a ter o sono reparador de que necessita? Que medicamentos muito receitados podem aumentar drasticamente o seu risco de demência? As respostas estão neste livro. Tudo o que oferecemos aqui está fundamentado na ciência e cada capítulo («Nutrição», «Exercício Físico», «Relaxamento», «Renovação» e «Otimização») é acompanhado por um programa personalizado que lhe permitirá aceder às suas forças e recursos. As nossas vidas também mudaram graças ao Plano NEURO. Toda a nossa família, incluindo os nossos filhos, têm um estilo de vida que potencia a saúde do cérebro e incluímos as nossas histórias pessoais juntamente com as histórias de muitos doentes como exemplos de como aplicar o que ensinamos. Os mesmos métodos estão na base do nosso trabalho em Loma Linda, onde estamos, no momento em que escrevemos este livro, a realizar a investigação mais exaustiva até à data que explora os fatores de risco de estilo de vida e o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas. O que descobrimos mudará para sempre a forma de pensar na doença de Alzheimer.

Não existe uma cura para a doença de Alzheimer depois de esta se manifestar, mas a pessoa poderá manter-se ativa em termos cognitivos, reverter sintomas debilitantes e acrescentar anos felizes e saudáveis à sua vida — mesmo com um diagnóstico de doença de Alzheimer. O estilo de vida é importante. É a melhor defesa que temos e é mais fácil do que pensa. Sentimos que tínhamos o dever, enquanto médicos, de partilhar o que descobrimos. A nossa esperança é que o leitor use este livro para transformar a sua vida e ajudar a inverter o curso da doença de Alzheimer.

PRIMEIRA PARTE

A VERDADE SOBRE A DOENÇA DE ALZHEIMER

Em novembro de 1901, um jovem médico alemão chamado Alois Alzheimer estava a trabalhar no Hospital Psiquiátrico de Frankfurt quando lhe foi atribuída uma nova doente. O seu nome era Auguste Deter, e o marido contou que ela apresentava um comportamento paranoico, crises emocionais e um estado progressivo de confusão mental. Segundo ele, por vezes, a mulher passava horas a gritar durante a noite. Outras vezes, ficava apática. Quando lhe foi pedido que escrevesse o seu nome, Deter debateu-se com as letras, dizendo repetidamente, «Perdi-me». Parecia não ter noção de tempo ou lugar e pouca ou nenhuma memória de curto prazo. Embora os problemas de memória na velhice estivessem documentados há séculos — pelos antigos egípcios, romanos e gregos —, Alzheimer nunca

vira ou lera sobre um doente com deterioração da memória numa idade tão precoce: Deter tinha apenas 50 anos. Ele interessou-se especialmente pelo seu caso e continuou a segui-la mesmo depois de ela ser transferida para outro hospital em Munique. Infelizmente, o estado de Deter deteriorou-se muito depressa e ela faleceu em 1906. Quando Alzheimer examinou o seu cérebro, encontrou placas de substância amiloide (fragmentos anómalos de proteína que se agregam do lado de fora dos neurónios) e novelos de tau (fibras de proteína torcidas que cortam o fornecimento de nutrientes no interior dos neurónios). Essas placas senis e novelos neurofibrilares são considerados a patologia distintiva do que chamamos agora doença de Alzheimer.

Desde que este primeiro caso de doença de Alzheimer foi descoberto há mais de um século, médicos, cientistas e investigadores formularam hipóteses que justificassem a causa, as manifestações físicas e a solução para esta terrível doença. É causada por um único gene? Pode ser curada por um único fármaco? A sua progressão é repentina, ou desenvolve-se ao longo do tempo? É modificável ou suscetível a mudanças no meio ambiente? Depois de a doença se instalar, não podemos fazer nada em relação aos sintomas?

Ao fazerem estas perguntas, sem conseguirem encontrar respostas com os dados disponíveis, cientistas e médicos perpetuaram alguns inquietantes mitos sobre a doença de Alzheimer que dão origem a grande confusão e ansiedade. É por isso que é imperativo começarmos por dissipar esses mitos e revelar o que a investigação nos diz. Como depressa perceberá, o prognóstico não é tão terrível nem inevitável como podemos ter pensado. A doença de Alzheimer tem muitas causas que estão interligadas na complexa estrutura da doença. Em vez de um simples jogo do galo, a doença de Alzheimer assemelha-se mais a um xadrez tridimensional: o que importa é a combinação de idade, o seu perfil de risco genético e a forma como as escolhas de estilo de vida protegem ou danificam o cérebro. Não é possível controlar a idade. Não é possível controlar o perfil de risco genético. Porém, é possível controlar o estilo de vida. Pode controlar a saúde e resiliência do seu cérebro e, ao fazê-lo, atrasar bastante

ou evitar por completo a angústia da doença de Alzheimer. Se todos nós — médicos, doentes e influentes investigadores — compreendermos que as nossas escolhas de estilo de vida têm um profundo impacto na função cognitiva, poderemos abandonar uma ruinosa abordagem condenada ao fracasso e conseguiremos pôr fim a um sofrimento desnecessário.

1.

Mitos e Equívocos

O mito mais prejudicial para a doença de Alzheimer é que o estilo de vida não está de forma alguma relacionado com a doença. A maioria dos nossos doentes está convencida de que os genes determinam tudo, que as escolhas que fazem todos os dias têm pouco ou nenhum impacto no que acontece no cérebro. Quando chegam à nossa clínica já sentem confusão mental, problemas de memória de curto prazo e outros sintomas de défice cognitivo e estão convencidos de que o processo de declínio começou quando surgiram os primeiros sintomas. Presumem que a doença e os sintomas devem partilhar a mesma cronologia. Mas a verdade é que a doença de Alzheimer se desenvolve décadas antes de haver um diagnóstico. É durante essas décadas que o cérebro se torna cada vez mais vulnerável ao que comemos, à quantidade de exercício físico que praticamos, à nossa capacidade de gerir o stress crónico, à qualidade do nosso sono e às formas como desafiamos as nossas capacidades cognitivas. Só mais tarde, muitas vezes quando chegamos aos 60 ou 70 anos, é que o cérebro passa a ser incapaz de compensar as nossas

escolhas pouco saudáveis, e é então que começamos a reparar em mudanças no pensamento e na memória. O objetivo deste livro — e o trabalho da nossa vida — é clarificar esta relação e demonstrar em que medida é que a medicina de estilo de vida, e especificamente o nosso Plano NEURO, é tão eficaz no tratamento e prevenção das doenças neurodegenerativas.

TERMOS COMUNS ASSOCIADOS À DOENÇA DE ALZHEIMER

Acetilcolina: um neurotransmissor químico que é imprescindível para a aprendizagem e para a memória.

Micróglia ativada: pequenas células que ajudam a limpar resíduos e neurónios danificados.

APOE4: é um gene responsável pela produção da proteína apolipoproteína E, e uma das suas funções é ajudar a regular o colesterol no cérebro. Existem três tipos de genes de apolipoproteína (APOE2, APOE3 e APOE4). O APOE4 parece aumentar o risco de desenvolvimento da doença de Alzheimer e o APOE2 protege da doença de Alzheimer.

APP: a proteína precursora da substância amiloide, que é encontrada em muitas membranas celulares, é uma proteína responsável pela produção de substância amiloide, a proteína anómala associada à doença de Alzheimer.

Aterosclerose: endurecimento e estreitamento das artérias devido à acumulação de placas de colesterol, que comprometem a circulação sanguínea em todo o corpo.

Atrofia: o encolhimento de um órgão que resulta da degeneração celular.

Beta-amiloide: fragmentos anómalos de proteínas que se agregam entre os neurónios e afetam a função neuronal.

Células da glia: o tipo mais comum de células do cérebro cuja função é proteger e apoiar os neurónios.

Citocinas e quimiocinas: moléculas de sinalização que apoiam o sistema imunitário ao atacar substâncias desconhecidas.

Dopamina: um mensageiro químico envolvido em muitos comportamentos, como recompensa-motivação e controlo motor. A diminuição da produção de dopamina é uma importante característica da doença de Parkinson.

Fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF): uma proteína responsável pelo crescimento e função adequada dos neurónios.

Glutamato: o neurotransmissor mais abundante no cérebro.

Inflamação: uma função naturalmente protetora do sistema imunitário para combater bactérias e vírus prejudiciais. A inflamação aguda ajuda-nos a recuperar de um ferimento. A inflamação crónica deixa-nos em risco de diabetes, doença cardíaca e declínio cognitivo.

Microvasculatura: os vasos sanguíneos mais pequenos do corpo.

Mielinização: o processo através do qual as conexões de um neurónio estão revestidas com mielina, uma membrana lipídica que facilita a comunicação entre as células.

Neurónios: células que constituem o sistema nervoso, que inclui os nervos, a medula espinal e o cérebro.

Neurotransmissor: um mensageiro químico no cérebro que facilita a comunicação entre os neurónios.

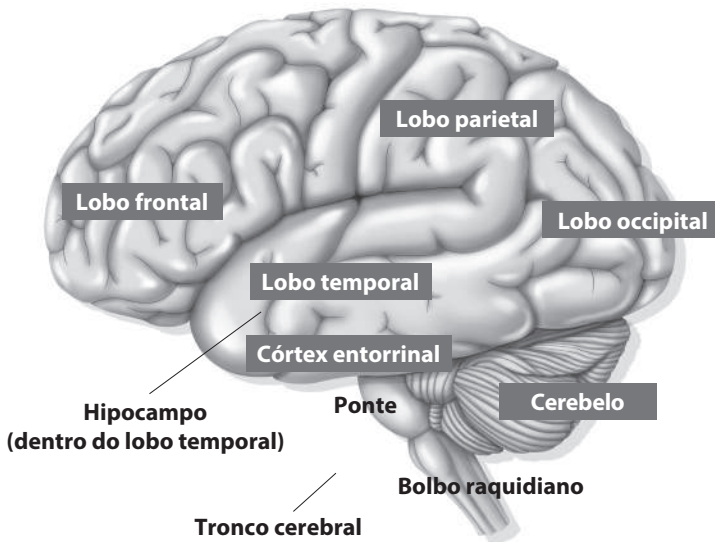
Novelos de tau: emaranhados de fibras de proteína no interior dos neurónios que provocam danos neuronais e contribuem para a doença de Alzheimer.

Oxidação: um processo químico que envolve a transferência de elétrons, criando radicais livres.

Radicais livres: moléculas às quais falta um elétron e são, por isso, instáveis e extremamente reativas. No cérebro, os radicais livres podem danificar neurónios e ADN.

Saúde vascular: o estado de saúde do sistema vascular, que inclui artérias, veias e vasos sanguíneos mais pequenos. A inexistência de um fluxo sanguíneo ideal para o cérebro devido a aterosclerose (endurecimento das artérias) pode privar o cérebro de oxigénio e glicose, acelerando dessa forma o desenvolvimento da doença de Alzheimer.

REGIÕES DO CÉREBRO



Os Quatro Principais Caminhos para a Doença de Alzheimer

Quatro processos biológicos interligados são responsáveis pela maior parte da degeneração que contribui para a doença de Alzheimer e para outras demências. Verá estes termos ao longo deste livro, por isso é importante compreender o que significam. O primeiro é a inflamação. A inflamação é uma função naturalmente protetora do sistema imunitário para combater bactérias e vírus prejudiciais. A inflamação aguda — a vermelhidão e inchaço de um corte no dedo, por exemplo — aumenta o fluxo sanguíneo para a zona lesionada e facilita a cicatrização. Este tipo de inflamação é essencial — e sem ele não haveria cicatrização. Por outro lado, a inflamação crónica ocorre quando há a ativação de uma resposta inflamatória duradoura, muitas vezes iniciada por fatores irritantes constantes como uma alimentação com elevado teor de açúcares, stress contínuo e muitas outras escolhas pouco saudáveis de estilo de vida. Quando a inflamação é crónica, deixa de ser protetora e passa a ser destrutiva. Em vez de cicatrizarem, os tecidos são danificados. Quando a inflamação não é controlada, o corpo ataca-se a si mesmo. Se pudesse observar os cérebros de pessoas com Alzheimer, mesmo no início da doença, veria provas de inflamação crónica sob a forma de citocinas e quimioquinas (proteínas que apoiam o sistema imunitário atacando as substâncias desconhecidas) e de micróglia ativada (pequenas células que ajudam a limpar os resíduos e os neurónios danificados). A micróglia ativada tem uma resposta muito rápida na limpeza dos resíduos que danificam os neurónios (as células do sistema nervoso) e as estruturas que os apoiam, resultando em morte cerebral e danos estruturais. É por isso que a inflamação crónica é vastamente considerada um fator essencial para o desenvolvimento da doença de Alzheimer.

O segundo processo é a oxidação. A oxidação ocorre naturalmente quando o oxigénio reage com outras substâncias, alterando-as. Uma banana fica castanha quando é deixada na bancada da cozinha — isto é oxidação, e esta mesma reação química acontece nos nossos corpos. A oxidação resulta na formação de subprodutos oxidativos chamados radicais livres. Os radicais livres são moléculas

às quais falta um eletrão e, por esse motivo, são instáveis e extremamente reativas. A sua elevada reatividade leva-os a roubar eletrões aos neurónios, às células da glia (células que apoiam os neurónios) e aos organelos (estruturas celulares mais pequenas situadas no interior das células), bem como às proteínas, lípidos, ácidos gordos e até ADN — o que resulta em danos permanentes. Como o cérebro trabalha mais que qualquer outro órgão, consumindo 25% do oxigénio do corpo, é especialmente vulnerável a reações oxidativas. O cérebro também é uma espécie de sistema selado a vácuo. A energia para limpar subprodutos oxidativos tem de vir do interior deste sistema — parece haver uma ajuda mínima do exterior. Apesar de o cérebro ter células e moléculas especiais que ajudam a decompor e neutralizar os radicais livres, essas células e moléculas são danificadas ao longo do tempo devido a má alimentação, falta de exercício físico, stress crónico, sono de má qualidade e envelhecimento geral. Quando o sistema de limpeza natural do cérebro fica comprometido, os radicais livres tornam-se especialmente prejudiciais.

A desregulação da glicose é outro processo biológico que contribui para a doença de Alzheimer e é especialmente comum nas fases iniciais da doença. Muitas vezes, o sistema responsável pela manutenção da glicose começa a falhar à medida que vamos envelhecendo, sobretudo quando fazemos uma alimentação rica em açúcares e hidratos de carbono refinados (se bem que em alguns casos também haja um componente genético na desregulação da glicose). A produção e utilização anómala de glicose afetam o pâncreas, as hormonas, as enzimas e as células que compõem este sistema e, como a glicose é uma importante fonte de energia para todo o corpo, as consequências — como a falha da função imunitária e a incapacidade de limpar os prejudiciais produtos de excreção — são de grande envergadura. Estes efeitos negativos são multiplicados no cérebro devido às suas consideráveis necessidades de energia.

Uma perigosa consequência da desregulação da glicose é a resistência à insulina, que é uma alteração na nossa sensibilidade à insulina (uma hormona que permite que o corpo aproveite a energia da glicose, que é o seu mecanismo regulador mais importante).

A glicose alimenta as nossas células cerebrais, mas só pode ser ativamente assimilada — ou trazida para o interior da célula — na presença de insulina. Quando a insulina se liga à célula, os receptores dessa célula são instigados a trazer a glicose para o seu interior. Contudo, quando há demasiada glicose na corrente sanguínea temos dois importantes problemas: 1) Os níveis de insulina aumentam e as células ficam dessensibilizadas aos seus efeitos. É como se houvesse menos fechaduras (receptores) para a chave (insulina) abrir. O resultado é que os níveis de glicose sobem fora das células, mas, como os receptores não funcionam bem, a glicose não é assimilada. As células acabam por definhar por falta de glicose, muito embora a corrente sanguínea esteja repleta desta substância; e 2) Níveis elevados de insulina no sangue iniciam uma cascata de outros prejudiciais processos, incluindo inflamação, oxidação, desregulação dos lípidos (gorduras) e fosforilação da proteína tau (que cria a aberrante forma de proteína tau que está fortemente associada à doença de Alzheimer). Poderá encontrar mais informações a respeito da resistência à insulina e o cérebro no Capítulo 3. Muitas pessoas não fazem ideia de que são resistentes à insulina, mas esta patologia é suficiente para provocar declínio cognitivo e doença de Alzheimer. Quando se passa de resistência à insulina para um diagnóstico de diabetes, a consequência mais perigosa da desregulação da glicose, o risco de declínio cognitivo passa a ser ainda maior. Estudos demonstraram que indivíduos com diabetes apresentam atrofia cerebral no hipocampo, um importante centro da memória.

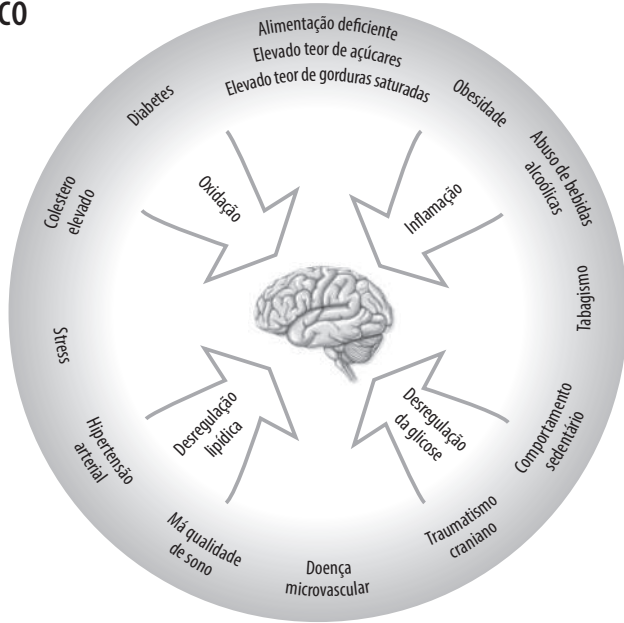
A desregulação lipídica é o quarto processo biológico responsável pelas mudanças associadas à doença de Alzheimer. Os lípidos são substâncias semelhantes a gordura que formam os elementos de base das paredes celulares, hormonas e esteroides, e são fundamentais para a estrutura celular, para o armazenamento de energia e para a sinalização — funções que mantêm a vida. Os lípidos estão disseminados por todo o corpo e representam mais de 50% da matéria seca do cérebro.

A desregulação lipídica ocorre quando o corpo está sujeito a um excesso de lípidos, inflamação, danos oxidativos e outras formas de

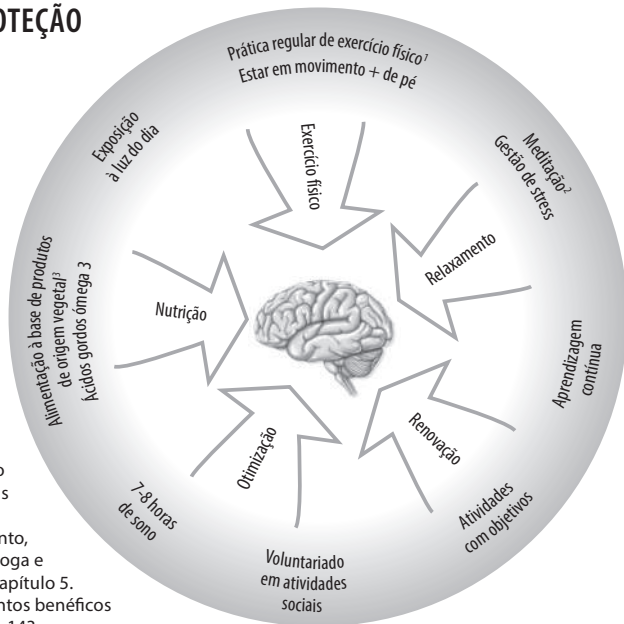
stress. Em resposta, o transporte de lípidos e o metabolismo ficam comprometidos, o que leva à oxidação lipídica (criando subprodutos oxidativos ainda mais perigosos). A desregulação lipídica tem muitos efeitos promotores de doença, mas queremos falar sobre dois dos processos neste complexo sistema que são relevantes para a doença de Alzheimer: 1) O colesterol é um tipo de lípido cujo processamento e remoção são alterados durante períodos de stress. O colesterol anômalo começa a acumular-se nos vasos sanguíneos e acaba por formar placas que entopem as artérias e cortam o fluxo sanguíneo para os pequenos vasos. O resultado final é a doença microvascular (danos nos vasos sanguíneos mais pequenos). Com o passar do tempo, também pode desenvolver-se doença macrovascular (danos nos vasos sanguíneos maiores). A doença microvascular e a doença macrovascular são consequências derivadas da desregulação lipídica no sistema vascular e, como perceberá ao longo deste livro, a doença vascular é um importante fator de risco de demência; e 2) Esta remoção e processamento inadequados de colesterol e outros lípidos também podem causar uma grande quantidade de danos que contribuem para a formação de placas de substância amiloide (a patologia cerebral que está fortemente associada à doença de Alzheimer). O APOE4, o gene mais investigado associado à doença de Alzheimer, foi implicado na desregulação lipídica no cérebro. Este gene codifica uma proteína responsável pela remoção de lípidos e substância amiloide, contudo, como esta versão da proteína é ineficaz na remoção de resíduos, lípidos e substância amiloide acumulam-se do lado de fora das células cerebrais e começam a danificar o tecido neural. Numa idade mais avançada o trauma acumulativo da desregulação lipídica, da doença vascular e da remoção deficiente da substância amiloide, combinado com anos de inflamação e stress oxidativo, podem manifestar-se como doença de Alzheimer.

Estes quatro processos biológicos estão interligados, se bem que a doença de Alzheimer possa ser causada por um ou mais deles. Isto é, a doença de Alzheimer pode seguir diferentes caminhos para o mesmo resultado final. Uma pessoa que faz uma alimentação com elevado teor de colesterol e gorduras saturadas pode começar por

FATORES DE RISCO



FATORES DE PROTEÇÃO



1. Exercícios aeróbicos, treino de força e reforço do equilíbrio. Saiba mais no Capítulo 4.
2. Meditação em movimento, respiração consciente, ioga e outros. Saiba mais no Capítulo 5.
3. Saiba mais sobre alimentos benéficos e prejudiciais na página 143.

desenvolver doença vascular, que provoca inflamação e depois oxidação, ao passo que uma pessoa com uma alimentação com elevado teor de açúcares pode começar por ter resistência à insulina, que causará doença vascular e inflamação.

O efeito combinado destes processos no corpo resulta na formação de proteínas de beta-amiloide e tau: a cascata de mudanças biológicas vem em primeiro lugar, seguida da patologia física da doença de Alzheimer (exceto em casos raros de início precoce, em que as proteínas de beta-amiloide e tau parecem estar na origem do processo da doença). Desta forma, a doença de Alzheimer é verdadeiramente uma constelação de diferentes caminhos que acabam por se manifestar nos sintomas e patologia a que damos o nome de doença de Alzheimer. O que é tão incrível é que os quatro caminhos são profundamente influenciados pelo estilo de vida. As escolhas que fazemos todos os dias são a força motriz que determina o início e toda a progressão da doença. Como demonstraremos na Segunda Parte, cada um destes caminhos pode ser controlado e até revertido na forma como vivemos a nossa vida.

FACTOS FUNDAMENTAIS SOBRE A DOENÇA DE ALZHEIMER

Os últimos 100 anos de investigação resultaram nos seguintes factos fundamentais sobre a doença de Alzheimer:

- A doença de Alzheimer é uma doença progressiva do cérebro que compromete a memória, o pensamento, o humor e a resolução de problemas.
- A doença de Alzheimer é um tipo de demência que representa 60 a 80% de todos os casos de demência.
- A maioria dos doentes repara nos primeiros sintomas de doença de Alzheimer entre meados da casa dos 60 e o início da casa dos 70.

- A doença de Alzheimer é grosseiramente subestimada nas certidões de óbito e é possível que seja a terceira principal causa de morte nos Estados Unidos.
 - A patologia associada à doença de Alzheimer inclui:
 - Placas de beta-amiloide e novelos de tau no cérebro;
 - Perda de conexões entre os neurónios;
 - Eventual atrofia, ou encolhimento, do cérebro.
 - Inflamação, oxidação, desregulação da glicose e desregulação lipídica são os principais processos biológicos que levam ao desenvolvimento da doença de Alzheimer.
-

Com estes processos biológicos a aumentarem no cérebro há décadas, porque é que os sintomas cognitivos não surgem mais cedo? Como é que o cérebro consegue aguentar ataques diários sem evidenciar sinais de perigo? A resposta é que o cérebro é naturalmente — e profundamente — resiliente. A redundância faz parte da sua elegante estrutura. Com 80 a 90 mil milhões de neurónios e quase mil biliões de conexões e artérias sobrepostas que fornecem inúmeras regiões do cérebro com nutrientes e oxigénio, o cérebro humano tem a capacidade de criar novos caminhos à volta das células danificadas. Os vasos sanguíneos e neurónios que são destruídos por placa aterosclerótica, inflamação e oxidação podem ser contornados. Se o cérebro sofrer um acidente vascular ou uma lesão, outras áreas podem assumir o controlo. Estudos demonstraram que no caso de um AVC, por exemplo, as áreas do cérebro próximas dos tecidos danificados compensam a função perdida, como fazem as regiões equivalentes do lado oposto. O cérebro também consegue regenerar algumas células, muito embora esta capacidade seja limitada. Em pessoas com doença de Alzheimer, os sintomas cognitivos surgem apenas quando existem tantos danos que a resiliência inata do cérebro já não consegue compensar. É isto que torna a doença de

Alzheimer tão insidiosa: só temos consciência dela quando os danos já são consideráveis.

Apesar da enorme capacidade que tem de resistir aos danos, o cérebro é extremamente sensível ao stress a nível celular, especialmente em áreas como a CA1 do hipocampo e o córtex entorrinal, que desempenham um importante papel na memória. Como já explicámos neste capítulo, o cérebro tem um trabalho muito difícil e consome mais energia que qualquer outro órgão do corpo para processar e interpretar o mundo que nos rodeia. Também é o órgão que produz mais calor, energia e produtos de excreção. Esses produtos de excreção — incluindo os subprodutos oxidativos — são especialmente prejudiciais se não forem devidamente removidos. No entanto, os danos não são vistos nem sentidos imediatamente. O trauma demora anos a acumular-se e durante esse tempo estamos normalmente concentrados noutros sistemas do nosso corpo. Em doentes com diabetes, por exemplo, monitorizamos os danos renais, a filtração e a acumulação de creatinina, que são indicadores claros de desregulação da glicose. Ao mesmo tempo, um índice glicémico elevado também destrói a microvasculatura do cérebro (os vasos sanguíneos mais pequenos), bem como milhares de milhões de neurónios e células da glia. Em pessoas com doença cardiovascular, tratamos os danos diretos no coração, vasos sanguíneos, artérias e veias. Entretanto, as artérias endurecem no cérebro, diminuindo o fluxo sanguíneo em todo o corpo. O cérebro é, sem dúvida, o «órgão-alvo» do corpo — o stress sentido noutras áreas acumula-se nele ao longo do tempo e acaba por causar danos exponencialmente maiores.

A Doença de Alzheimer e os Genes

Os nossos corpos estão pré-carregados com um conjunto de dados fundamentais sob a forma de ADN. Estas informações genéticas são o resultado da história biológica da nossa família — herdamos-as dos nossos antepassados. A maioria das pessoas sabe que a doença

de Alzheimer é hereditária, e por isso parte do princípio de que não pode ser prevenida ou influenciada. A verdade é que os nossos genes desempenham um papel no processo da doença, mas estão longe de ser a única causa determinante. Até ao momento, mais de 20 genes diferentes foram implicados na doença de Alzheimer, e a maioria afeta a resposta imunitária, a remoção de subprodutos prejudiciais e a saúde vascular, mas nenhum deles garante que uma pessoa desenvolverá doença de Alzheimer.

O APOE₄, o gene mais pesquisado da doença de Alzheimer, é responsável pela produção de apolipoproteína E, uma proteína que ajuda a regular os lípidos. As pessoas que são portadoras deste gene são menos resistentes à doença de Alzheimer e também podem apresentar um início mais precoce (de 15 a 20 anos) da doença. Embora ter o gene APOE₄ signifique que a pessoa tem mais probabilidades de desenvolver doença de Alzheimer, ela não é um desfecho inevitável. O risco não significa, necessariamente, doença. Para compreender como o APOE₄ afeta o nosso risco de doença de Alzheimer, primeiro temos de aprender como funcionam os genes.

Os genes são sequências de ADN que determinam características específicas. Cada progenitor contribui com uma determinada forma de qualquer gene. Essas variações de genes são denominadas alelos e podem ser dominantes ou recessivos (quando apenas um conjunto de alelos determina a característica), aditivos (quando as características do alelo se acumulam para determinar a característica) ou multiplicativos, como no APOE₄ (quando o efeito de múltiplos alelos é exponencial). Analisemos alguns exemplos. Primeiro, vejamos como os alelos dominantes e recessivos determinam a cor dos olhos: o seu pai transmite um alelo dominante para olhos castanhos (B) e a sua mãe transmite um alelo recessivo para olhos azuis (b). Como (B) é dominante em relação ao alelo recessivo (b), terá olhos castanhos. A cor da pele é determinada de uma forma aditiva. O principal gene responsável pela cor da pele produz o pigmento melanina, cuja quantidade determina a tonalidade exata da nossa pele. Ter menos alelos — e, por conseguinte, um nível mais reduzido de melanina — significa que a pessoa terá uma pele mais clara. Ter mais alelos

— e, por isso, um nível mais alto de melanina — significa que a pessoa terá uma pele mais escura. O APOE4 funciona de uma forma multiplicativa, ou seja, ter mais alelos aumenta exponencialmente o risco de doença de Alzheimer e também diminui a idade de início da doença:

- Se não possuir genes APOE4, tem uma probabilidade padrão de 50% de desenvolver doença de Alzheimer aos 85 anos.
- Se tiver uma cópia do gene APOE4, tem uma probabilidade de 50% de desenvolver a doença aos 75 anos.
- Se tiver duas cópias do gene APOE4, tem uma probabilidade de 50% de desenvolver a doença aos 65 anos, 20 anos mais cedo que as pessoas que não são portadoras do gene. Pessoas com dois genes apresentam um risco 12 a 20 vezes maior de desenvolver doença de Alzheimer que as pessoas que não possuem genes APOE4.

É importante referir que nenhum desses cenários — mesmo ter duas cópias do gene APOE4, o que acontece apenas em 2% da população — garante que desenvolverá doença de Alzheimer. Se não implementar práticas saudáveis de estilo de vida, terá apenas uma probabilidade de 50% de desenvolver a doença no futuro. E, para a grande maioria, cerca de 90% das pessoas, a adoção de um estilo de vida saudável para o cérebro pode eliminar por completo o risco.

Para os outros 10%, aqueles com genes como presenilina 1, presenilina 2 ou proteína precursora da substância amiloide (APP), que os colocam num risco especialmente elevado, o efeito do estilo de vida é ainda mais surpreendente. Consideremos os indivíduos portadores da síndrome de Down. No caso desses indivíduos com idades compreendidas entre os 50 e os 59 anos, um em cada três sofre de doença de Alzheimer. Cinquenta por cento das pessoas com mais de 60 anos desenvolvem a doença. Este risco acrescido de doença de Alzheimer está relacionado com o processo de formação

da síndrome de Down. Os indivíduos com síndrome de Down possuem três cromossomas 21 e o código genético do cromossoma 21 produz APP, uma proteína transmembranar responsável pela produção de beta-amiloide, a proteína anómala associada à doença de Alzheimer. Consequentemente, esses indivíduos apresentam uma quantidade de APP maior que o normal e têm o potencial para níveis mais elevados de beta-amiloide.

Se a APP funciona normalmente ou contribui para a patologia da doença de Alzheimer depende da ação das enzimas (proteínas que iniciam ou propagam reações químicas no corpo). Essas enzimas dividem a APP em pedaços mais pequenos como parte do processo natural do corpo de remoção da beta-amiloide. Quando este processo corre bem, a beta-amiloide é cortada e eliminada pelo sistema inato de limpeza do cérebro. Quando este processo corre mal, a beta-amiloide acumula-se em pequenas unidades em volta dos neurónios, onde se agrega e começa a formar placas. Essas placas provocam inflamação, que danifica as células e as estruturas que as suportam.

Dado o papel da APP na formação de placas de beta-amiloide esperar-se-ia que todos os indivíduos com síndrome de Down desenvolvessem doença de Alzheimer — mas não é isso que acontece. Estudos demonstraram que indivíduos que apresentam uma prevalência mais baixa de diabetes e doença cardíaca apresentam um risco mais reduzido de desenvolver doença de Alzheimer ou um início mais tardio da doença. Uma vez mais, isto acontece apesar de uma anomalia genética que deveria ser garantia de doença de Alzheimer. Como parte do nosso trabalho em Loma Linda, atualmente estamos a investigar quais são os comportamentos saudáveis que conferem maior proteção contra a doença em indivíduos com síndrome de Down. Ao estudar os fatores de risco comuns a todas as doenças crónicas — obesidade, inflamação e metabolismo do colesterol — esperamos descobrir mais sobre como reduzir o risco de doença de Alzheimer, seja qual for o perfil genético.

Uma prova ainda mais conclusiva de que os genes não são garantia de doença é dada pelo estudo de gémeas idênticas com idades

compreendidas entre os 60 e os 70 anos. Investigadores do King's College de Londres seguiram 324 gêmeas durante 10 anos para investigar se a massa muscular vaticinava alterações na capacidade cognitiva. Apesar de o perfil genético ser exatamente igual, a gêmea com maior massa muscular nas pernas apresentava menos declínio cognitivo que a gêmea que não estava numa forma física tão boa. Quando os investigadores analisaram os cérebros das gêmeas através de ressonância magnética, constataram que as que tinham pernas mais fortes tinham cérebros maiores. Este estudo demonstra uma vez mais que as mudanças de estilo de vida — neste caso, exercício físico e força muscular — podem sobrepor-se ao risco genético e influenciar drasticamente a saúde cognitiva.

AS MULHERES E A DOENÇA DE ALZHEIMER

Muitos dos nossos doentes ficam surpreendidos ao saber que dois terços das pessoas com doença de Alzheimer são mulheres. Uma em cada seis mulheres desenvolve a doença depois dos 65 anos, ao passo que no caso dos homens as probabilidades são apenas de um em cada 11. As mulheres na casa dos 60 anos apresentam o dobro das probabilidades de desenvolver doença de Alzheimer do que de desenvolver cancro da mama. Não sabemos ao certo porque é que isto acontece. A longevidade é, sem dúvida, um fator a ter em conta: as mulheres vivem mais tempo que os homens e têm, por isso, maior propensão para desenvolver a doença. Todavia, mesmo quando a longevidade é tida em linha de conta, as mulheres ainda parecem apresentar um risco mais elevado. As mulheres que possuem o gene APOE₄ têm o dobro da probabilidade de desenvolver doença de Alzheimer que os homens que são portadores do mesmo gene. Alguns investigadores postularam que as mulheres tiveram tradicionalmente menos acesso a empregos estimulantes em termos intelectuais e a uma educação superior, dois fatores que protegem da doença de Alzheimer. As mulheres que têm muitos filhos correm maior risco de sofrer um AVC numa fase mais tardia da vida (AVC isquémicos e AVC normais), e existe uma relação inequívoca

entre a vulnerabilidade aos AVC e a vulnerabilidade ao declínio cognitivo. As mudanças hormonais durante a menopausa também afetam o cérebro a nível neuronal e vascular, o que, por sua vez, pode promover declínio cognitivo.

Os cerca de 20 genes restantes que foram implicados na doença de Alzheimer afetam os processos que iniciam e impulsionam o avanço da doença. Alguns desses genes controlam o sistema imunitário e podem abrandar a sua resposta, resultando na acumulação de produtos de excreção que danificam o cérebro, ou provocar uma resposta imunitária hiperativa que sujeita o cérebro a inflamação crónica. Outros genes danificam o nosso sistema de limpeza, o que leva uma vez mais à acumulação de moléculas que danificam os neurónios e as suas conexões. Além disso, os genes associados ao metabolismo lipídico e à saúde vascular afetam os vasos sanguíneos que fornecem oxigénio e nutrientes ao cérebro e podem potenciar doença vascular, bloqueio dos vasos sanguíneos e danos neuronais.

Apesar de não podermos escolher os genes que herdamos, temos controlo sobre a sua expressão. Este conceito científico relativamente recente está no centro da epigenética, o estudo dos fatores ambientais que regulam a expressão génica ligando e desligando os genes. A epigenética estuda todas as experiências de vida que podem afetar a expressão génica, tudo o que está fora do âmbito da genética e influencia a nossa saúde. Sabemos que a genética é responsável, pelo menos, por uma parte do risco de desenvolver doença de Alzheimer, mas a epigenética desempenha um papel ainda mais importante na definição do nosso destino cognitivo. Investigações demonstraram que o nosso genoma muda de facto ao longo do tempo quando está exposto a estímulos ambientais prejudiciais como má alimentação, estilos de vida sedentários, poluição e químicos, e stress crónico (mental e físico). Todos estes fatores podem influenciar os genes de embriões em desenvolvimento e também de pessoas idosas. Independentemente do meio ambiente em que vivemos, seja o útero

ou um corpo envelhecido que foi sujeito a algumas décadas de vida pouco saudável, estamos constantemente expostos a processos epigenéticos. Novos estudos revelam que os fatores de stress ambiental se acumulam à medida que vamos envelhecendo, o que torna a epigenética particularmente relevante para as pessoas de 60 e 70 anos que querem envelhecer bem e evitar doenças crónicas.

Um dos principais processos biológicos estudados na epigenética é a metilação, um processo metabólico em que um grupo metilo (um composto formado por um átomo de carbono e três átomos de hidrogénio) é passado de uma molécula para outra, alterando a expressão génica. Este processo é um aspeto crucial da modificação e eliminação de metais pesados (que podem ser tóxicos no corpo e no cérebro), da regulação da expressão génica, da regulação da função das proteínas e do processamento de ARN (a transformação da informação genética do ADN em proteínas). Alterações na prevalência de metilação em certas regiões do nosso ADN foram associadas ao envelhecimento e parecem estar relacionadas acima de tudo com doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer. Por exemplo, um défice de vitaminas do complexo B (provocado por uma alimentação pouco variada) é um importante fator contributivo para o comprometimento da metilação, resultando numa reparação anómala do ADN e em subsequente demência.

A epigenética terá abrangentes implicações em complexas doenças crónicas como doença cardíaca, diabetes, cancro e demência. Podemos combater todas essas doenças se reduzirmos os fatores ambientais que nos colocam em maior risco: alimentos açucarados e processados, poluentes e metais pesados, falta de exercício físico e stress. Reduzir a quantidade de açúcar na alimentação, por exemplo, impede a glicosilação, outro processo epigenético responsável por elevados níveis de inflamação, respostas adaptativas deficientes a nível celular e stress oxidativo — que danificam as proteínas e o ADN dos neurónios. O exercício físico regula muitos processos celulares, resultando em mudanças de metilação que melhoram o metabolismo da amiloide e de subprodutos oxidativos no cérebro. O exercício físico também fortalece os genes que codificam o fator

neurotrófico derivado do cérebro (uma proteína que é responsável pelo crescimento dos neurónios) e promove conexões entre as células cerebrais. Todos os dias aprendemos mais sobre como as escolhas de estilo de vida alteram a expressão dos genes e o risco de desenvolver uma doença crónica.

A EPIGENÉTICA EM AÇÃO

Diversos importantes estudos ilustram o papel da epigenética no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas. O Honolulu-Asian Aging Study concluiu que os japoneses que vivem nos Estados Unidos apresentam maior prevalência de doença de Alzheimer que os que vivem no Japão. Houve pouca diferença genética entre os homens que participaram neste estudo, por isso o risco acrescido de doença de Alzheimer pode ser atribuído quase exclusivamente à influência epigenética da má alimentação, falta de exercício físico e outros comportamentos pouco saudáveis que são comuns na vida americana moderna. Outros estudos demonstraram que, nos Estados Unidos, os filhos de imigrantes da China e do Japão sofrem mais de doenças crónicas que as crianças que ficaram na Ásia. Também neste caso a semelhança genética entre os participantes no estudo aponta para os processos epigenéticos que causam a doença.

Em países como a China e a Índia, estamos a ver as consequências epigenéticas à medida que as pessoas se afastam dos estilos de vida tradicionais e adotam formas de vida mais modernas. Dietas com muitos legumes e cereais foram trocadas por produtos de origem animal, açúcares refinados e gorduras saturadas. Em vez de se mexerem ao longo do dia, as pessoas têm mais tendência para ser sedentárias. Todos estes comportamentos pouco saudáveis alteram a nossa expressão génica e promovem doenças crónicas. Estas profundas — e lamentáveis — mudanças de estilo de vida dão origem ao paradoxo da riqueza: o chamado progresso que provoca mais doenças. Neste momento, a China enfrenta a maior epidemia de diabetes do mundo, com 11,6% dos adultos a desenvolverem esta doença crónica e muitos milhões mais com pré-diabetes. A China também surge em segundo

lugar nos índices de obesidade, apenas atrás dos Estados Unidos. Tanto a diabetes como a obesidade são importantes fatores de risco de demência, que também está a aumentar exponencialmente. Em 2009, a Alzheimer's Disease International estima que a China tinha mais de 6,4 milhões de pessoas com doença de Alzheimer; outra revisão realizada em 2010 concluiu que cerca de 9,19 milhões de chineses viviam com demência. A China tem uma população em rápido envelhecimento, uma forte carência de unidades de cuidados continuados e especialistas e pouca compreensão dos problemas da doença de Alzheimer ou de como o estilo de vida afeta esta doença. A Índia apresenta um aumento semelhante de casos de doença de Alzheimer — mais de quatro milhões de pessoas na Índia sofrem de algum tipo de demência e calcula-se que este número aumentará drasticamente à medida que a população se torna mais urbana e influenciada por estilos de vida ocidentais. Na Índia, como em muitos outros países em desenvolvimento, a doença de Alzheimer está subdiagnosticada e é mal compreendida. A nossa grande preocupação prende-se com o facto de que esses países não estão equipados para lidar com a explosão de doenças de estilo de vida que têm pela frente. É por isso que compreender o papel da epigenética nas doenças neurodegenerativas é tão crucial para abordar a epidemia global de doença de Alzheimer.

A Doença de Alzheimer e a Idade

Quando fez 90 anos, Jeanne Calment decidiu vender o seu apartamento em Arles, França, convencida de que só teria mais alguns anos de vida. A melhor proposta foi feita pelo seu advogado de 47 anos, que concordou pagar-lhe uma renda mensal até ela falecer, o que lhe permitiria comprar o apartamento por uma pechincha. O advogado de Calment faleceu de cancro 30 anos mais tarde, tendo pagado mais do dobro do valor do apartamento. Para surpresa geral, Calment continuava viva e viveu sozinha até aos 110 anos. Aos 118 anos foi submetida a exames neuropsicológicos e a uma TAC. Os seus resultados cognitivos eram consistentes com os de pessoas

com idades entre os 80 e os 90 anos. O seu cérebro não revelou sinais de doença neurológica.

Outro mito persistente sobre a doença de Alzheimer é que é uma consequência natural do envelhecimento. Investigações demonstraram sem margem para dúvida que a doença de Alzheimer é um processo único de degeneração e temos inúmeros exemplos de pessoas que vivem vidas longas, até extremamente longas, e nunca apresentam as fases iniciais de declínio cognitivo. A idade só é um importante fator de risco de doença de Alzheimer porque, quanto mais velhos ficamos, mais provável é que tenhamos sentido os efeitos cumulativos da inflamação, da oxidação, da desregulação da glicose e da desregulação lipídica ao longo do tempo.

Cada década de vida tem o potencial para causar um significativo stress ao cérebro e predispor-nos a desenvolver doença de Alzheimer mais tarde:

No princípio da infância, os traumas físicos e emocionais podem provocar um stress considerável. A aterosclerose (endurecimento das artérias que fornecem oxigénio ao corpo) tem início durante a infância devido a fatores de estilo de vida como má alimentação e falta de exercício físico. Talvez sem surpresa, a negligência física e o abuso emocional sofridos por crianças muito pequenas foram associados a défices de memória na idade adulta. A maioria da mielinização do cérebro (o processo de revestimento das conexões do neurónio com uma membrana lipídica chamada mielina, que facilita a comunicação entre células) e do crescimento celular acontece durante os primeiros cinco anos de vida (embora a mielinização continue ao longo da adolescência e se estenda até ao início da casa dos 20 anos). A mielinização e o número de conexões celulares ajudam o cérebro a desenvolver a sua resiliência perante traumas posteriores. Está comprovado que o stress afeta significativamente o crescimento de cérebros em desenvolvimento. Isto significa que, se tiver menos conexões e menos resiliência cognitiva, correrá um risco muito maior de desenvolver demência quando chegar aos 60 ou 70 anos. As crianças que sofreram traumas precoces também correm um risco muito maior de doenças do metabolismo intermediário

provocadas pelo estilo de vida, como hipertensão arterial, diabetes e colesterol elevado, que aumentam o risco de AVC e doença de Alzheimer mais tarde na vida. O traumatismo craniano relacionado com o desporto é outro fator de risco que pode predispor as crianças a desenvolver problemas cognitivos. Um estudo de 2013 publicado na revista *Radiology* concluiu que as «cabeçadas» repetitivas no futebol estavam associadas a alterações estruturais na massa branca que poderiam contribuir para o declínio cognitivo numa fase posterior da vida.

Na faixa dos 20 e 30 anos, continuamos a acumular os primeiros traumas no cérebro e isso coloca-nos em risco. Durante essas décadas, muitas pessoas sentem stress académico e profissional, alimentam-se com comida pouco saudável e muitas vezes não praticam exercício físico e não dormem o suficiente. Todos estes comportamentos preparam o cenário para o declínio da saúde na meia-idade.

Enquanto vamos avançando para o fim da década dos 30 anos e entramos na casa dos 40, poderemos perceber os primeiros sinais de doença crónica — hipertensão arterial, colesterol alto e pré-diabetes — que afetam adversamente o cérebro. Mais tarde, aos 50 e 60 anos, a doença vascular cumulativa emerge sob a forma do aumento da placa aterosclerótica, danos microvasculares e mini AVC tão pequenos que não são visíveis em imagiologia cerebral normal. O sistema de limpeza de resíduos do cérebro também fica sobrecarregado com subprodutos inflamatórios e outras toxinas, o que estimula a acumulação da substância amiloide e tau.

Quando chegamos aos 60 e 70 anos, os sinais distintivos da doença começam a surgir em ressonâncias magnéticas e análises laboratoriais. O primeiro sinal de doença de Alzheimer é a presença de placas de beta-amiloide (que costumam surgir na casa dos 60 anos); pouco depois, formam-seovelos intracelulares de tau (normalmente, na casa dos 70 anos). Estas duas proteínas tóxicas provocam hipometabolismo, um processo que leva as células cerebrais a usar glicose (o seu principal combustível) com menos eficiência, acima de tudo nos lobos temporal e parietal, duas áreas do cérebro que são especialmente suscetíveis à doença de Alzheimer.

As alterações no metabolismo provocam, então, mudanças na estrutura. O cérebro perde conexões, neurónios e volume global, e o hipocampo (que regula as emoções e a memória de curto prazo) e outras áreas cruciais do cérebro começam a atrofiar. É nessa altura que começamos, por fim, a sentir os debilitantes efeitos psicológicos e cognitivos da doença de Alzheimer — falhas de memória (acima de tudo da memória de curto prazo), da função executiva (a capacidade de realizar tarefas complexas) e sentido visuoespacial (a capacidade de interpretar depressa e bem o que vemos).

Apesar de existirem casos de doença de Alzheimer de início precoce, em que a doença surge no final da casa dos 40 e início dos 50 (a substância amiloide e a tau começam a acumular-se entre os 30 e os 40 anos), estes casos são extremamente raros. Regra geral, a doença manifesta-se após a sexta década de vida, quando o cérebro acumulou traumas suficientes para que os danos se manifestem. Ao entrarmos na oitava década de vida, estas mudanças cognitivas tornam-se ainda mais prováveis. Quanto mais tempo vivermos, maior será o risco.

Os Fracassos da Investigação da Doença de Alzheimer

Um estudo recente publicado na *Alzheimer's Research & Therapy* analisou todos os ensaios clínicos de doença de Alzheimer que ocorreram entre 2002 e 2012. Os investigadores descobriram que foram testados 244 compostos durante esta década, num total de 413 ensaios clínicos. Destes compostos, apenas *um* fármaco foi aprovado: o *Namenda*, um bloqueante da glutamina que pode atenuar temporariamente alguns dos sintomas da doença de Alzheimer, mas não tem qualquer efeito no processo subjacente da doença. A taxa global de sucesso da investigação durante toda a década foi de apenas 0,4%. Isto significa que a taxa de insucesso foi de uns surpreendentes 99,6%, uma das taxas de insucesso mais elevadas para qualquer tipo de pesquisa de doenças no mundo. Em relação à diminuição ou abrandamento da doença de Alzheimer, a atual taxa de sucesso é de 0%.

MEDICAMENTOS APROVADOS PELA FDA PARA A DOENÇA DE ALZHEIMER

Até à data, a FDA aprovou cinco fármacos para o tratamento dos sintomas da doença de Alzheimer. Os inibidores de colinesterase (*Aricept*, *Exelon* e *Razadyne*) são usados em casos iniciais a moderados de doença de Alzheimer e destinam-se a tratar a perda de memória de curto prazo, confusão e dificuldades de pensamento e raciocínio. Este tipo de medicação atua impedindo a decomposição da acetilcolina, um mensageiro químico fundamental para a aprendizagem e para a memória. Os inibidores de colinesterase não travam a progressão da doença de Alzheimer, mas podem abrandar os sintomas durante um período limitado (uma média de seis a 12 meses para cerca de metade dos doentes, embora haja casos raros em que os sintomas são atenuados até quatro anos; a outra metade não sente qualquer efeito). Em doentes com doença de Alzheimer numa fase mais avançada, a memantina (*Namenda*) pode ajudar a bloquear um tipo específico de recetor chamado NMDA, que se liga ao glutamato (o neurotransmissor mais abundante no nosso cérebro). Algumas pessoas sentem um abrandamento dos sintomas de declínio cognitivo, mas este efeito é apenas temporário. O *Namzaric* é um novo fármaco combinado (uma mistura de *Aricept* e memantina), e por vezes é receitado a pessoas com doença de Alzheimer moderada a grave. Todos estes fármacos podem ter debilitantes efeitos secundários (náuseas, vômitos, tonturas, pesadelos, dores de cabeça) e não têm qualquer efeito na progressão da doença.

O fármaco mais recente em desenvolvimento, o *Aducanumab*, mostrou-se promissor num grupo de 166 pessoas, removendo eficazmente a substância amiloide sem os graves efeitos secundários de outros fármacos. Num pequeno subgrupo de 40 pessoas, este fármaco abrandou significativamente a progressão da doença de Alzheimer, mas vários estudos demonstraram resultados semelhantes que não foram repetidos num grupo maior. Neste momento está em curso a terceira fase de um ensaio clínico, com resultados esperados em 2020.

«A Solução para o Alzheimer é o melhor livro do género sobre esta muito temida doença. Por favor, leiam-no.»

T. Colin Campbell

Coautor de *The China Study*, um dos livros sobre nutrição mais importantes e completos de sempre

Apoiado no estudo clínico mais vasto que existe sobre a doença de Alzheimer, e escrito por dois dos maiores especialistas na matéria, este livro fornece as ferramentas práticas para prevenir e reverter os sintomas do declínio cognitivo.

Os autores constataram que esta doença não é uma inevitabilidade genética e o seu diagnóstico não deve representar uma fatalidade. Noventa por cento das pessoas podem evitá-la, e as restantes, as que têm maior predisposição genética, podem adiá-la por longos anos.

Um livro revolucionário que demonstra que o cérebro é um universo vivo, diretamente influenciado por alimentação, exercício físico, stress, sono e trabalho.

Inclui:

- › um plano inovador para tratar e prevenir o Alzheimer;
- › um questionário personalizado para avaliar o risco da doença;
 - › guias diários para otimizar a saúde cerebral;
 - › deliciosas receitas para degustar em família.

«Tudo o que é necessário saber sobre o desenvolvimento e a prevenção desta doença evitável.»

Dr. Joel Fuhrman

Nutricionista e autor bestseller

 <p>nascente o curso da sua vida 20 20 editora</p>	<p>ISBN 978-989-8873-74-3</p>  <p>9 789898 873743</p> <p>Saúde e Bem-Estar</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------