

# REMÉDIO evita DESTRUÇÃO de NEURÔNIOS

Medicamento de baixo custo usado para pacientes de epilepsia mostra-se promissor no combate à formação de partículas tóxicas associadas ao Alzheimer. Se testes confirmarem a descoberta, a substância poderá prevenir demência em pacientes de alto risco

» PALOMA OLIVETO

Um medicamento amplamente usado contra epilepsia pode atuar em uma etapa crítica do desenvolvimento da doença de Alzheimer: a produção do principal componente de placas que se acumulam no cérebro ao longo dos anos. Publicado na revista *Science Translational Medicine*, o estudo com o levetiracetam mostrou que o anticonvulsivante reduz a formação de um subproduto tóxico da proteína beta-amiloide (AB), que, em excesso, provoca a morte dos neurônios.

Caracterizado pela destruição gradual das células cerebrais, o Alzheimer deve afetar 130 milhões de pessoas em 2050, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). Atualmente, as opções de tratamento são restritas aos sintomas, e os medicamentos específicos são para fases muito iniciais, além de poderem causar efeitos colaterais graves, como edema e sangramento cerebral.

As terapias aprovadas, hoje, atuam na remoção das placas já formadas e, por isso, têm resultados limitados. Diferentemente, o levetiracetam parece impedir a produção excessiva da beta-amiloide, evitando que cause danos nos neurônios. O estudo, porém, está em fases iniciais, e ainda não há previsão de quando será clinicamente viável. Por enquanto, os cientistas da Universidade de Northwestern, nos Estados Unidos, fizeram experimentos em modelos animais, em neurônios humanos e no tecido cerebral de pacientes de alto risco.

## "Pacotinhos"

No estudo, os pesquisadores descobriram um fragmento da proteína beta-amiloide particularmente tóxico chamado AB42 acumulado dentro das vesículas sinápticas — "pacotinhos" usados pelos neurônios para se comunicarem. Quando administraram o levetiracetam, um anticonvulsivante de baixo custo, o medicamento impidiu a formação das partículas nocivas pelas células cerebrais. Segundo os cientistas, caso o resultado se confirme, essa poderá ser uma estratégia preventiva da doença.

Universidade Northwestern/Divulgação



Jeffrey Savas, um dos autores do estudo, discute com a equipe os dados publicados na revista *Science Translational Medicine*

**BRUNO IEPSEN**, médico neurologista e integrante da Comissão Científica da Associação Brasileira de Alzheimer (ABRAz).

**O que significa, na prática, a descoberta de que o levetiracetam pode reduzir a produção de AB42?**

A doença de Alzheimer está associada ao acúmulo de uma proteína tóxica no cérebro chamada beta-amiloide, especialmente uma forma chamada A42. Essa substância se acumula ao longo dos anos e está ligada ao dano às células nervosas. O que esse estudo mostra é que o levetiracetam — um medicamento já usado há muitos anos para tratar epilepsia — pode ajudar a reduzir a produção dessa proteína desde o início do processo, e não apenas tentar remover o que já

se acumulou. De forma simplificada: o remédio parece "orientar" a célula a processar uma proteína chamada APP (proteína precursora amiloide) de uma maneira mais segura, que não gera a forma tóxica A42. Isso é importante porque atuar na produção pode ser uma estratégia mais eficaz nas fases iniciais da doença.

**O estudo fala de uma proteína chamada SV2a e do funcionamento das vesículas sinápticas. Por que isso é importante?**

O levetiracetam atua em uma proteína chamada SV2a, fundamental para o funcionamento das sinapses — as conexões entre os neurônios. De acordo com o estudo, o efeito do medicamento está diretamente relacionado à

presença dessa proteína, o que traz relevância para o entendimento do mecanismo de ação do remédio. Isso significa que, ao interferir na SV2a, o levetiracetam pode estar modulando de maneira mais natural o funcionamento das células cerebrais, diferente de abordagens anteriores que buscavam bloquear diretamente enzimas essenciais para outros processos do organismo, muitas vezes resultando em efeitos colaterais indesejados. Nesse contexto, esse mecanismo representa uma forma mais refinada e potencialmente mais segura de atuar sobre os processos neurológicos ligados ao Alzheimer, oferecendo uma esperança de que intervenções futuras possam ser mais eficazes e menos agressivas ao organismo.

**O fato de o levetiracetam já ser um remédio aprovado ajuda?**

Sem dúvida, isso representa uma vantagem significativa. Por ser um medicamento já utilizado há muitos anos no tratamento da epilepsia, temos amplo conhecimento sobre seu perfil de segurança, possíveis efeitos colaterais e seu comportamento no organismo. Esse histórico pode facilitar e agilizar o início de estudos clínicos para avaliar o uso do levetiracetam nas fases iniciais do Alzheimer. No entanto, é fundamental esclarecer: o fato de já conhecermos o medicamento não significa que ele possa ser usado imediatamente para prevenir o Alzheimer. Mesmo remédios consagrados precisam passar por estudos específicos para essa nova finalidade antes de serem liberados para esse tipo de tratamento. (PO)

"Em termos práticos, isso aponta para um uso do levetiracetam não só para lidar com crises epilépticas em pessoas com Alzheimer, mas possivelmente

para 'fechar a torneira' da produção de AB42 antes que se formem muitas placas e ocorram danos irreversíveis", explica Philipe Marques

da Cunha, professor da pós-graduação em neurologia na Afya Educação Médica Belo Horizonte. "Não é uma cura, mas uma estratégia potencial de

prevenção ou de retardar a progressão, agindo muito cedo no processo da doença e posteriormente nos seus sinais e sintomas", esclarece.

## Atividades intelectuais reduzem comprometimento da mente

Desafiar a mente com atividades intelectuais, como ler, escrever e aprender um idioma, está associado a uma redução de até 38% do risco de desenvolver Alzheimer e de 36% na probabilidade de sofrer comprometimento cognitivo leve. Segundo um estudo publicado ontem na revista *Neurology*, pessoas com maior nível de aprendizado ao longo da vida podem adiar entre cinco e sete anos a neurodegeneração, comparado àquelas submetidas a poucos estímulos do tipo.

"Nossa estudo analisou o enriquecimento cognitivo desde a infância até a idade adulta, com foco em atividades e recursos que estimulam a mente", disse, em nota, a autora do artigo, Andrea Zammitt, do Rush



Leitura e contação de histórias ajudam na defesa da cognição

## Biblioteca

O enriquecimento na meia-idade incluiu o nível de renda aos 40 anos, recursos domésticos, como assinaturas de revistas, dicionários e carteiras de biblioteca, e a frequência de atividades como visitar um museu. A partir de 80 anos, foram incluídas a frequência de leitura, escrita e jogos, e a renda total proveniente da Previdência Social, aposentadoria e outras fontes.

Após ajustes para fatores como idade, sexo e escolaridade, os pesquisadores descobriram que pontuações mais altas em atividades enriquecedoras ao longo da vida estavam associadas à redução significativa de risco de desenvolvimento da doença

na velhice. "Investimentos públicos que ampliem o acesso a ambientes enriquecedores, como bibliotecas e programas de educação infantil projetados para despertar o amor pelo aprendizado ao longo da vida, podem ajudar a reduzir a incidência de demência", acredita Zammitt.

O neurocirurgião Marcelo Valadares, pesquisador na Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) reforça a importância de se desenvolver ao longo da vida a chamada "reserva cognitiva". "Crianças expostas a estímulos intelectuais, leitura e resolução de problemas tendem a formar uma reserva maior. Quanto mais estímulo intelectual e afetivo recebe, maior será sua capacidade de lidar com lesões e declínios no futuro", afirma. (PO)

## Cafeína preserva funções cerebrais

O consumo moderado de café com cafeína (duas a três xícaras por dia) ou chá (uma a duas xícaras por dia) reduz o risco de demência, retarda o declínio cognitivo e preserva a função cognitiva, segundo um estudo da Universidade de Harvard, que avaliou dados de 131.821 pessoas. Publicado na revista *Jama*, o artigo, porém, é observacional, ou seja, não estabelece relação de causa e efeito.

"Ao buscarmos possíveis

ferramentas para a prevenção da demência, pensamos que algo tão comum quanto o café poderia ser uma intervenção dietética promissora — e nosso acesso privilegiado a dados de alta qualidade, obtidos por meio de estudos que vêm sendo realizados há mais de 40 anos, nos permitiu levar essa ideia adiante", disse o autor sênior Daniel Wang, do Departamento de Medicina do Mass General Brigham. "Embora nossos

resultados sejam encorajadores, é importante lembrar que o tamanho do efeito é pequeno e que existem muitas maneiras importantes de proteger a função cognitiva à medida que envelhecemos. Nossa estudo sugere que o consumo de café ou chá com cafeína pode ser uma peça desse quebra-cabeça."

O café e o chá contêm ingredientes bioativos como polifenóis e cafeína, que têm se destacado como possíveis fatores

neuroprotetores capazes de reduzir a inflamação e os danos celulares, além de proteger contra o declínio cognitivo. Embora promissoras, as descobertas sobre a relação entre café e demência têm sido inconsistentes, pois os estudos apresentaram acompanhamento limitado e detalhes insuficientes para captar padrões de consumo a longo prazo, diferenças entre os tipos de bebida ou todo o espectro de desfechos.

## Quantidade

Os benefícios cognitivos foram mais pronunciados nos participantes que consumiam de duas a três xícaras de café com cafeína ou deu-ma a duas xícaras de chá diariamente. Porém, contrariamente a diversos estudos anteriores, uma ingestão maior de cafeína não apresentou efeitos negativos; pelo contrário, proporcionou benefícios neuroprotetores semelhantes à dosagem ideal.

"Também comparamos pessoas com diferentes predisposições genéticas para desenvolver demência e observamos os mesmos resultados — o que significa que o café ou a cafeína provavelmente são igualmente benéficos para pessoas com alto e baixo risco genético de desenvolver demência", disse o autor principal, Yu Zhang, MBBS, MS, estudante de doutorado na Harvard Chan School e pesquisador em treinamento no Mass General Brigham.