



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0621248-4 A2**

(22) Data de Depósito: 19/07/2006
(43) Data da Publicação: 06/12/2011
(RPI 2135)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 47/00

(54) Título: MEDICAMENTO E REGIME DE DOSAGEM PARA PREVENÇÃO OU REDUÇÃO DO RISCO DE PERMANÊNCIA OU PROGRESSÃO DE DEMÊNCIA ATRAVÉS DE ADMINISTRAÇÃO DE VITAMINAS ESPECÍFICAS E NSAID

(30) Prioridade Unionista: 24/01/2006 US 60/761,344, 17/01/2006 US 60/831,218

(73) Titular(es): Majid Fotuhi

(72) Inventor(es): Majid Fotuhi

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006028025 de 19/07/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/086931 de 02/08/2007

(57) Resumo: MEDICAMENTO E REGIME DE DOSAGEM PARA PREVENÇÃO OU REDUÇÃO DO RISCO DE PERMANÊNCIA OU PROGRESSÃO DE DEMÊNCIA ATRAVÉS DE ADMINISTRAÇÃO DE VITAMINAS ESPECÍFICAS E NSAID. A presente invenção refere-se a uma combinação sinérgica para prevenção do início e/ou progressão de demência ou doença de Alzheimer em indivíduos com elevado risco das mesmas, por exemplo devido a histórico familiar, fatores genéticos e/ou fatores ambientais. Essa combinação compreende quantidades sinergicamente eficazes de vitamina C; vitamina E; DHA; e pelo menos um NSAID tal como ibuprofeno.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**MEDICAMENTO E REGIME DE DOSAGEM PARA PREVENÇÃO OU REDUÇÃO DO RISCO DE PERMANÊNCIA OU PROGRESSÃO DE DEMÊNCIA ATRAVÉS DE ADMINISTRAÇÃO DE VITAMINAS ESPECÍFICAS E NSAID**".

5 Pedidos Relacionados

Esse pedido de patente PCT reivindica o benefício de prioridade para o pedido provisório 60/761.334 intitulado "Preventing Dementia" depositado em 24 de Janeiro de 2006 e pedido provisório depositado em 17 de Julho de 2006 (número ainda não determinado) que tem o mesmo título como o presente pedido e ambos depositados em nome de Majid Fotuhi cujos pedidos estão incorporados aqui por referência em suas totalidades.

Antecedentes da Invenção

Com o aumento atual nos números e proporção de idosos na população, o declínio cognitivo e demência são grandes problemas de saúde pública. A Doença de Alzheimer, a forma mais comum de demência, ainda desafia o sistema de saúde nos Estados Unidos e Canadá e os custos associados estão projetados para disparar nas próximas décadas. A perda da memória incapacitante não está limitada aos países Ocidentais. A grosso modo, 24,3 milhões de pessoas no mundo têm demência e 4,6 milhões de casos surgem a cada ano. Há um novo caso de demência surgindo a cada sete minutos. Dados esses números, há uma necessidade urgente de encontrar intervenções que possam retardar de forma eficaz ou até mesmo prevenir o início da demência e a taxa de declínio cognitivo associado com o envelhecimento.

Atualmente, as causas subjacentes de demência não são completamente compreendidas. Sabe-se que a inflamação e a produção de oxigênio reativo aparentemente desempenham um papel importante na lesão neuronal e atrofia cerebral que ocorrem durante o envelhecimento e a demência. Também é sabido que durante os estágios iniciais da doença de Alzheimer uma proteína específica (amilóide) se acumula no cérebro e forma placas insolúveis semelhantes à goma (placas amilóides). Essas placas são conhecidas por lesar células cerebrais diretamente e indiretamente por de-

sencadear reações inflamatórias, que por sua vez causam mais dano cerebral.

Marcadores inflamatórios são elevados em pacientes que exibem demência. Entretanto, apesar da compreensão limitada dos mecanismos *in vivo* que ocorrem durante a demência, e o grande interesse das agências governamentais, universidades de pesquisa e indústria farmacêutica, até esta data não há medicação disponível para prevenir ou retardar a demência e perda de memória que ocorre com o envelhecimento ou demência. Existem algumas evidências relatadas de que a saúde mental é melhor mantida em indivíduos que realizam atividades diárias que são estimulantes para o cérebro. Por exemplo, um estudo de autópsia dos cérebros de freiras que eram mentalmente muito ativas até a morte (muitas das quais viveram até seus 80 e 90 anos) revelou que um número substancial desses cérebros autopsiados parecia exibir sinais anatômicos significativos de placa e doença. Apesar disso, esses indivíduos não apresentavam quaisquer sintomas clínicos de demência ou Alzheimer no momento de suas mortes. Com base nessa e em outras evidências relatadas, a *Alzheimer's Association* iniciou recentemente uma campanha publicitária para promover a alimentação saudável, exercício e a estimulação do cérebro a fim de manter a função cerebral durante o envelhecimento. Por exemplo, eles estimularam pessoas idosas a realizar exercícios mentais diários, tal como completar labirintos ou palavras cruzadas ou jogar jogos de computador para manter a agilidade mental. Entretanto, eles ainda não ofereceram quaisquer meios ou medicamentos específicos para prevenir a demência e a doença de Alzheimer.

Vários medicamentos novos supostamente são úteis na redução da severidade e frequência dos sintomas em pacientes com doença de Alzheimer. Esses incluem Aricept, Razadyne, Exelon, e Namenda. Os dois primeiros desses medicamentos foram estudados em pacientes com perda acentuada da memória em risco de desenvolver doença de Alzheimer. Nenhum desses fármacos mostrou prevenir significativamente o aparecimento de doença de Alzheimer. Isso não surpreende já que nenhum fármaco atinge a fonte do dano cerebral que leva à demência.

Como observado acima, marcadores inflamatórios séricos estão elevados em pacientes com demência. Alguns estudos de observação mostraram que indivíduos que tomam fármacos antiinflamatórios não esteroidais (NSAIDs), tal como ibuprofeno, exibem uma incidência menor de doença de Alzheimer. Outros estudos mostraram melhora da cognição em pacientes idosos que tomam as vitaminas antioxidantes E e C. Os níveis de vitamina E estão algumas vezes baixos em pacientes com deficiência cognitiva ou demência e o tratamento desses com vitamina E pode até mesmo retardar a transferência para uma casa de repouso. Outro antioxidante potente, DHA (ácido docosaexanóico) também foi relatado como auxiliando a reduzir o dano causado pelas placas e emaranhados de doença de Alzheimer no cérebro. Esses estudos favorecem o uso de NSAIDs e/ou vitaminas antioxidantes para prevenir a demência.

Como a pesquisa relatada sobre a causa do dano cerebral na doença de Alzheimer aponta para inflamação, medicamentos antiinflamatórios têm sido sugeridos como um preventivo. Por exemplo, pacientes que sofrem de artrite reumatóide e tomam fármacos antiinflamatórios diariamente, tem incidência reduzida de aparecimento de doença de Alzheimer. Outros estudos, incluindo um feito no Johns Hopkins, revelaram que participantes que tomavam vitaminas E e C eram menos propensos a se tornarem dementes. Entretanto, até onde é de conhecimento dos inventores, nenhum estudo sugeriu a administração combinada de NSAIDs e vitaminas antioxidantes.

Breve Descrição das Figuras

Figura 1 contém trajetórias estimadas de scores de 3MS durante 3 curvas de observação abrangendo 8 anos de acompanhamento para a amostra completa.

Figura 2 contém as trajetórias estimadas de scores de 3MS durante 8 anos de acompanhamento em indivíduos sem alelos épsilon 4 de APOE.

Figura 3 contém as trajetórias estimadas durante 3 curvas de observação abrangendo 8 anos de acompanhamento entre aqueles com um ou mais alelos épsilon 4 de APOE.

Breve Descrição da Invenção

A presente invenção fornece uma nova combinação sinérgica para prevenir ou retardar o aparecimento de demência, declínio intelectual crônico (CID) e/ou doença de Alzheimer, especialmente em indivíduos com
5 risco alto devido à hereditariedade, genótipo e/ou fatores ambientais.

Mais especificamente, a presente invenção refere-se à prevenção e/ou retardo do aparecimento ou progressão de demência, CID e/ou doença de Alzheimer em indivíduos com risco aumentado pela administração de uma combinação de vitaminas antioxidantes (vitamina E e vitamina C),
10 ácido docosaexanóico (DHA) e pelo menos um NSAID, preferivelmente ibuprofeno.

A presente invenção refere-se ainda a um novo regime de dosagem para prevenir ou retardar o aparecimento de demência, CID e/ou doença de Alzheimer em indivíduos por administrar diariamente vitamina C, vitamina E, DHA e um NSAID, preferivelmente ibuprofeno ou derivados ou sais
15 farmacêuticamente aceitáveis dos ditos constituintes ativos.

A presente invenção refere-se ainda a um medicamento para prevenir ou retardar o aparecimento de demência, CID e/ou doença de Alzheimer que compreende quantidades sinergicamente eficazes de vitamina E, vitamina C, DHA e pelo menos um NSAID, preferivelmente ibuprofeno ou
20 derivados ou sais farmacêuticamente aceitáveis desses. Esses medicamentos compreenderão preferivelmente comprimidos ou cápsulas adequados para administração uma vez ou duas vezes ao dia.

Descrição Detalhada da Presente Invenção

25 Como discutido acima, alguns estudos relatados sugeriram o uso de vitaminas antioxidantes assim como o uso de NSAIDs tal como ibuprofeno para prevenir ou retardar o aparecimento de demência ou para tratar a demência. Entretanto, um medicamento ou suplemento nutricional ou regime de combinação para prevenir demência, CID e/ou doença de Alzheimer
30 que compreende a combinação de vitaminas antioxidantes (vitamina C e vitamina E), o antioxidante DHA e um NSAID (ibuprofeno) não era previamente conhecido. Ainda, os benefícios sinérgicos de tal combinação com

relação à prevenção ou retardo do aparecimento de demência, CID e/ou doença de Alzheimer em pacientes, especialmente aqueles com risco elevado de desenvolver demência, CID e/ou doença de Alzheimer também não eram previamente conhecidos.

5 Assim, a presente invenção fornece um novo regime de dosagem e medicamento ou suplemento nutricional para uso em relação à prevenção e/ou retardo do aparecimento ou progressão de demência, CID e/ou doença de Alzheimer em indivíduos com risco elevado de desenvolver demência ou CID ou indivíduos que exibem os sinais precoces de demência ou
10 CID. Tais indivíduos incluem, por exemplo, pessoas com uma história familiar de demência ou doença de Alzheimer e indivíduos que compreendem marcadores genéticos que se correlacionam com um risco maior de desenvolvimento de demência ou doença de Alzheimer tais como portadores de épsilon 4 de APOE.

15 Em particular, a presente invenção fornece novos medicamentos ou composições nutricionais que compreendem quantidades sinergicamente eficazes de vitamina C, vitamina E, DHA e pelo menos um NSAID (fármaco antiinflamatório não esteroide). Esses NSAIDs incluem, por exemplo, ácido salicílico (aspirina), ácido acetil salicílico, diflunisal, trisalicilato de colina
20 magnésio, salicilato, benorilato, ácido flufenâmico, ácido mefenâmico, ácido meclofenâmico, ácido niflumico, diclofenaco, fenclofenaco, aclofenaco, fentiazaco, ibuprofeno, flurbiprofeno, cetoprofeno, naproxeno, fenoprofeno, fenbufen, suprofen, indoprofen, ácido tiaprofênico, benoxaprofeno, piroprofeno, tolmetina, zomepiraco, clopinaco, indometacina, suldinaco, fenilbutazona,
25 oxifenbutazona, azapropazona, feprazona, piroxicam, isoxicam, nabumetona, e sudoxicam.

Tipicamente, o NSAID compreenderá ibuprofeno, suldinaco, ácido meclofenâmico, aspirina, diclofecaco de sódio, naproxeno, flurbiprofeno ou nabumetona e mais tipicamente ibuprofeno.

30 "Quantidades sinergicamente eficazes" refere-se aqui a uma quantidade desses constituintes que exibe um efeito estatisticamente sinergicamente eficaz com relação a prevenção e/ou retardo do aparecimento ou

progressão de demência nos indivíduos tratados em relação aos constituintes individuais. Como discutido abaixo, há evidência estatística em indivíduos em risco de desenvolver demência, tal como portadores de épsilon 4 de APOE, que esses constituintes quando administrados em combinação, como descrito aqui, exibem um efeito sinérgico na prevenção de demência que era previamente desconhecido e imprevisto. Essa sinergia foi evidenciada por um declínio significativamente reduzido nos scores mentais nos scores do Miniexame de Estado Mental Modificado. Esses indivíduos, após ajuste para idade, sexo, genótipo de APOE, hipertensão, colesterol, acidente vascular cerebral, cirurgia de *bypass* de artéria coronária e MI, se apresentaram melhor do que indivíduos que não receberam a combinação por aproximadamente 1 ponto a cada 3 anos (P menor do que 0,05). Essa melhora foi mais pronunciada em indivíduos com um ou mais alelos épsilon 4 de APOE, que aumentou 2,19 pontos a cada 3 anos (P menor do que 0,05).

Como explicado em maiores detalhes abaixo, acredita-se que essa eficácia sinérgica é obtida devido à combinação do efeito antiinflamatório do NSAID que reduz a quantidade de amiloide no cérebro, o substrato que causa inflamação e dos efeitos antiinflamatórios das vitaminas antioxidantes. Através disso, acredita-se que invenção fornece um "ataque duplo" sobre os fatores e a cascata de eventos que resultam na patologia da demência, CID e/ou doença de Alzheimer.

A presente combinação sinérgica pode ser administrada como um medicamento combinado único ou suplemento nutricional ou separadamente. É preferido administrar esses constituintes em combinação porque isso simplifica a aquiescência do paciente.

Esses constituintes podem estar em várias formas de dosagem incluindo formas de dosagem oral ou transdérmica. Preferivelmente, o medicamento será administrado na forma de um comprimido, cápsula, pó ou forma de dosagem líquida. Por exemplo, o medicamento pode estar compreendido em tubos usando a patenteada "Dose Sipping Technology" para facilitar o uso em pacientes idosos que podem ter dificuldade de engolir comprimidos. Alternativamente, o medicamento pode ser administrado na forma de

um emplastro transdérmico que fornece liberação controlada dos constituintes. Ainda alternativamente, o medicamento pode estar na forma de comprimidos ou cápsulas administráveis uma vez por dia ou menos preferivelmente duas vezes por dia.

5 Se administrado como um comprimido, o medicamento pode ainda compreender um ou mais revestimentos funcionais ou não-funcionais, tal como revestimentos entéricos. O uso de tais revestimentos pode ajudar a reduzir a toxicidade gástrica, tal como úlceras gástricas, já que alguns NSAIDs, tais como aspirina e ibuprofeno, estão associados com isto, espe-
10 cialmente em altas dosagens.

 Tipicamente, o medicamento compreenderá não mais do que 3000 mg de vitamina C, não mais do que 1000 iu de vitamina E, não mais do que 3000 mg de DHA e uma quantidade de um NSAID que é eficaz mas não produz toxicidade excessiva. Por exemplo, no caso de ibuprofeno não mais
15 do que 300 mg, suldinaco não mais do que 300 mg, ácido meclofenâmico não mais do que 150 mg, aspirina não mais do que 150 mg, diclofenaco de sódio não mais do que 150 mg, naproxeno não mais do que 500 mg, flurbiprofeno não mais do que 300 mg e nabumetona não mais do que 1000 mg. Na presente invenção, em todos os casos incluindo as reivindicações quan-
20 do as quantidades da dosagem são citadas, e números específicos, em todos os casos deve ser entendido que essas variações e números e dosagens são aproximações, e que os números, variações e dosagens podem ser compreendidos como se o modificador "cerca de" estivesse presente.

 Por exemplo, um medicamento de acordo com a invenção pode
25 compreender de 100-2000 mg de vitamina C, de 50-600 iu de vitamina E, entre 100-2000 mg de DHA e pelo menos um NSAID em que no caso de ibuprofeno varia de 20-200 mg, no caso de suldinaco de 10-200 mg, no caso de ácido meclofenâmico de 5-100 mg, no caso de aspirina de 10-100 mg, no caso de diclofenaco de sódio de 5-100 mg, no caso de naproxeno de 20-200
30 mg, no caso de flurbiprofeno de 20-200 mg e no caso de nabumetona de 50-500 mg.

 Em outro exemplo mais específico, o medicamento pode com-

preender de 20-1000 mg de vitamina C, de 100-400 iu de vitamina E, de 200-80 mg de DHA e uma quantidade de pelo menos um NSAID que varia de 30-100 mg para ibuprofeno, de 30-100 mg para sulindaco, de 10-40 mg para ácido meclofenâmico, de 20-50 mg para aspirina, de 10-40 mg para diclofenaco de sódio, de 50-150 mg para naproxeno, de 30-100 mg para flurbiprofeno e de 10-300 mg para nabumetona.

Em uma modalidade mais específica, o medicamento pode compreender 500 mg de vitamina C, 200 iu de vitamina E, 500 mg de DHA e uma quantidade de pelo menos um NSAID que é de 50 mg se ibuprofeno, 50 mg se sulindac, 20 mg se ácido meclofenâmico, 30 mg se aspirina, 20 mg se diclofenaco de sódio, 80 mg se naproxeno, 50 mg se flurbiprofeno e 150 mg se nabumetona.

Os constituintes contidos nos presentes medicamentos ou suplementos nutricionais podem compreender suas formas isoméricas conhecidas, racematos, sais farmaceuticamente aceitáveis e derivados ativos desses incluindo formas de pró-fármaco. Ainda, os medicamentos ou suplementos nutricionais em questão podem compreender outros constituintes ativos e inativos e excipientes tais como intensificadores de sabor, agentes para compressão, tensoativos, emulsificantes e semelhantes.

Os medicamentos ou suplementos nutricionais em questão são administrados a indivíduos com risco aumentado de desenvolver demência ou doença de Alzheimer devido a fatores tais como idade, histórico familiar de demência, perda precoce da memória ou doença de Alzheimer, a presença ou ausência de marcadores genéticos que se correlacionam com uma incidência aumentada de demência, perda da memória ou doença de Alzheimer, e fatores ambientais que se correlacionam com uma incidência elevada de demência, perda da memória ou doença de Alzheimer. Por exemplo, foi sugerido que a ingestão de alguns metais tal como alumínio pode se correlacionar com uma incidência aumentada de doença de Alzheimer.

Tipicamente, o indivíduo tratado terá pelo menos 55 anos, mais tipicamente pelo menos 65 anos e ainda mais tipicamente 70 anos ou mais velho. Indivíduos especialmente preferidos para uso dos medicamentos e

suplementos nutricionais em questão são portadores de épsilon 4 de APOE. Outros indivíduos preferidos podem compreender pessoas com risco de desenvolver acidente vascular cerebral relacionado à demência e indivíduos com diversos membros próximos da família com doença de Alzheimer ou perda de memória recente ou demência. Ainda, os medicamentos e suplementos nutricionais em questão podem ser administrados a indivíduos com sinais precoces de aparecimento de demência ou perda de memória tal como tendência aumentada ao esquecimento.

Os medicamentos e suplementos nutricionais em questão são administrados preferivelmente como regimes de dosagem uma vez ao dia ou duas vezes ao dia a indivíduos com risco aumentado de demência, perda de memória precoce ou doença de Alzheimer.

Como observado acima, vários estudos anteriores alegaram ter obtido melhora da cognição e/ou prevenção de demência com o uso de vitaminas antioxidantes E e C ou NSAIDs. Entretanto, o efeito de seu uso combinado sobre o aparecimento de demência ainda não tinha sido estudado.

Portanto, foi objetivo do presente inventor examinar se tomar vitaminas E e C em combinação com um NSAID poderia retardar potencialmente a taxa de declínio cognitivo nos idosos e outros com risco elevado de desenvolver demência e também determinar se a combinação produz um benefício sinérgico na prevenção ou retardo da demência ou CID em relação aos constituintes individuais na combinação.

Parâmetros do Desenho do Estudo Experimental

O presente inventor concebeu a idéia de que um medicamento que compreende um NSAID, vitamina E e vitamina C assim como DHA em quantidades apropriadas, poderia produzir efeitos sinérgicos com relação ao retardar ou diminuir o aparecimento de demência em indivíduos em risco, por exemplo, aqueles com predisposição genética para a doença de Alzheimer, tais como portadores de épsilon 4 de APOE. Portanto, o inventor concebeu a idéia de um medicamento ou suplemento nutricional de uso uma vez ao dia ou duas vezes ao dia, contendo quantidades sinérgicas de DHA,

vitamina E e vitamina C e um NSAID tal como ibuprofeno para prevenir ou retardar o aparecimento de demência em pessoas em risco, tais como os idosos e aqueles com fatores de risco genéticos ou ambientais. Como parte dessa concepção, o presente inventor, que estava ciente de um estudo longitudinal em andamento de indivíduos idosos em Utah, que incluía alguns indivíduos ingerindo e outros não ingerindo vitaminas e/ou NSAIDs, concebeu a idéia de avaliar ainda nesses indivíduos se a combinação proposta tinha realmente algum efeito preventivo ou de retardo sobre o aparecimento de demência e também se a combinação proposta produzia efeitos sinérgicos. Esses resultados são discutidos abaixo. Como o inventor havia esperado e previsto, foi descoberto que a combinação em questão produz um efeito estatisticamente demonstrável sobre demência particularmente em indivíduos que eram geneticamente predispostos.

Desenho, Configuração e Participantes: Estudo prospectivo, conduzido durante oito anos entre 3376 idosos sem demência, com idade de 65 anos ou mais, vivendo em sua comunidade em Cache County, Utah. Modelos de efeitos aleatórios examinaram a associação entre o consumo separado e combinado de vitamina E, vitamina C e NSAIDs com o desempenho cognitivo na avaliação inicial (1995-1997), na curva II (1998-2000) e na curva III (2003-2004).

Medida do Resultado Principal: Avaliação longitudinal com um teste padronizado de desempenho cognitivo, o Mini Exame de Estado Mental Modificado (3MS), com scores variando de 0-100.

Resultados: Como descrito em detalhes abaixo, um total de 85 participantes (2,5%) relatou tomar vitaminas E e C em combinação com NSAIDs (grupo de "superusuários") na avaliação inicial. Eles se apresentaram significativamente melhor do que os não usuários no 3MS ao longo do tempo, cerca de 1,0 ponto a cada três anos ($p < 0,05$), após ajustes para idade, sexo, hipertensão, colesterol alto, acidente vascular cerebral, cirurgia de enxerto de *bypass* de artéria coronária ou infarto do miocárdio. Essa associação foi particularmente evidente naqueles com um ou mais alelos $\epsilon 4$ de APOE, por 2,19 pontos a cada três anos ($p < 0,05$). Entre aqueles sem alelos $\epsilon 4$ de

APOE, apenas os usuários de vitamina E e C (4,5%) se apresentaram melhor do que não usuários na avaliação inicial de 3MS por 1,62 pontos (P menor do que 0,05), entretanto, eles decaíram ao longo do tempo na mesma proporção que os não usuários. Não houve aumento da taxa de mortalidade em nenhum dos grupos com vitaminas e/ou NSAID.

Conclusão: Indivíduos com risco de demência ou doença de Alzheimer, tal como os idosos tomando a combinação das vitaminas antioxidantes E e C em combinação com NSAIDs, parecem ter um declínio mais lento no seu desempenho cognitivo ao longo do tempo. Interessantemente, esse benefício sinérgico parece mais significativo e resultados sinérgicos maiores são observados em indivíduos com um ou mais alelos e4 de APOE.

Argumento do Inventor:

Com o rápido aumento da proporção de idosos na população e o número crescente de pacientes com doença de Alzheimer a cada ano, há uma necessidade urgente de encontrar meios eficazes que possam, ainda que modestamente, reduzir a taxa de declínio cognitivo com o envelhecimento (1,2). A principal teoria atual para a causa dessa doença se concentra na produção e agregação de proteína amilóide em placas insolúveis e agregação da proteína tau fosforilada em emaranhados (1-3). As reações inflamatórias subsequentes, que incluem a produção de espécies reativas de oxigênio, são julgadas contribuir para o dano neuronal subsequente que leva à perda sináptica e atrofia cerebral (4-7). Marcadores de oxidação de proteína e níveis de proteínas inflamatórias são mais elevados em idosos com declínio cognitivo (8-10).

Evidência crescente sugere um potencial papel de vitaminas antioxidantes ou Fármacos Antiinflamatórios Não Esteroidais (NSAIDs) para a prevenção primária de demência (2,4-5, 10-19). A análise de dados do Estudo de Cache County, uma investigação longitudinal de mais de 5000 participantes residentes na comunidade desde 1995, também indicou um risco reduzido de doença de Alzheimer em idosos que tomam vitaminas antioxidantes ou NSAIDs (18,19). Entretanto, alguns outros estudos não observaram efeito significativo na prevenção ou tratamento de doença de Alzheimer tanto

com vitaminas antioxidantes quanto com NSAIDs por si próprios. A explicação exata da aparente discrepância permanece indefinida. Vitaminas antioxidantes e NSAIDs podem ser, cada, necessários, mas não suficientes para retardar a patologia cerebral que leva a doença de Alzheimer. O possível
5 benefício aditivo ou sinérgico de seu uso combinado na prevenção ou retardo de demência ou CID ainda não foi estudado.

Já que essas moléculas atingem etapas diferentes na patogênese da doença de Alzheimer, foi decidido testar a hipótese de que seu uso combinado pode ter um benefício sinérgico no retardamento da taxa de declínio cognitivo com o envelhecimento. No estudo, uma versão adaptada de
10 um teste padronizado de desempenho cognitivo, o Mini Exame de Estado Mental Modificado (3MS), foi usado para monitorar participantes do estudo em diferentes momentos.

O genótipo da apolipoproteína E (APOE) prevê fortemente o início, severidade e taxa de progressão na doença de Alzheimer (20,21). Indivíduos com uma cópia do alelo de épsilon 4 de APOE têm um risco maior de desenvolver demência em uma idade precoce e o prognóstico é muito pior para aqueles que são homozigotos epsilon4/epsilon4 para APOE (22). Dessa forma, os dados foram analisados com a idéia de detectar diferenças de
20 desempenho cognitivo de indivíduos com ou sem épsilon 4 de APOE em cada um dos subgrupos de vitaminas e NSAID.

Um estudo epidemiológico detalhado com uma grande amostragem foi necessário para testar essa hipótese, já que apenas um percentual muito pequeno da população consome tanto vitaminas antioxidantes como
25 NSAIDs. O Estudo de Cache County em Utah, uma investigação longitudinal de mais de 5000 participantes residentes na comunidade monitorados atentamente desde 1995, oferece a oportunidade única para realizar tal análise (7, 23). Os resultados experimentais discutidos aqui se concentram na análise dos dados dos participantes do Estudo de Cache County que estavam
30 tomando uma combinação de NSAIDs e vitaminas antioxidantes ("superusuários").

O genótipo da apolipoproteína E (APOE) prevê fortemente a i-

dade de início, severidade e taxa de progressão na doença de Alzheimer (20,21). Indivíduos com uma cópia do alelo de e4 de APOE têm um risco maior de desenvolver demência em uma idade mais precoce e o prognóstico é muito pior para aqueles que são homozigotos e4/e4 para APOE (22). Dessa forma, os dados foram analisados com interesse particular em detectar diferenças de desempenho cognitivo de indivíduos com ou sem e4 de APOE em cada um dos subgrupos de vitaminas e NSAID.

Métodos Experimentais

Como discutido acima, o Estudo de Cache County sobre Memória, Saúde e Envelhecimento é um estudo de coorte prospectivo de saúde, deterioração cognitiva e demência em residentes idosos de Cache County, Utah. Detalhes do desenho do estudo foram publicados em outro lugar (7, 23). Resumidamente, todos os residentes do município com 65 anos de idade ou mais na data de 1 de Janeiro de 1995, foram convidados a participar. Os Comitês de Ética em Pesquisa (*Institutional Review Boards*) da Universidade do Estado de Utah, Universidade de Duke e Universidade Johns Hopkins aprovaram todos os protocolos. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes; cônjuges ou parentes próximos deram consentimento informado quando os participantes eram incapazes de fornecê-lo. Amostras de DNA bucal foram fornecidas voluntariamente pelos participantes para genotipagem de APOE.

Amostra do Estudo

Um total de 5092 indivíduos idosos de Cache County, 90% dos elegíveis no município, participaram na fase inicial do estudo. Na avaliação inicial, o presente estudo identificou 356 casos de demência; esses indivíduos foram excluídos das análises correntes, restando uma amostra potencial total de 4736. Outras 157 pessoas não completaram os testes cognitivos na avaliação inicial e também foram excluídas. Uma condição adicional para comparação e estudo era que eles tivessem pelo menos duas avaliações cognitivas durante os oito anos de acompanhamento. Baseado nisso, dados de outros 1324 indivíduos que não tiveram pelo menos 2 scores cognitivos também foram excluídos. Ainda, trinta e seis participantes (1,1%) tiveram

ausência de alguns dados diferentes de 3MS e foram excluídos. Os 3376 participantes restantes que não tinham demência na avaliação inicial e que tinham avaliações cognitivas em múltiplos pontos de tempo, assim como dados médicos completos, foram incluídos no estudo. Ainda, durante o estudo, alguns indivíduos morreram e alguns desistiram por outras razões.

Procedimentos de Avaliação

Na avaliação inicial (1995-1997), os participantes foram avaliados quanto a função cognitiva e demência com um rastreamento completo de múltiplos estágios e procedimento de avaliação que incluíram a administração de um Mini Exame de Estado Mental Modificado (3MS) adaptado. (23-27) O teste 3MS examina várias áreas da cognição incluindo orientação no tempo e espaço, memória de curto prazo, memória de longo prazo, compreensão de linguagem, fluência verbal, pensamento abstrato e função executiva. (25-27) Os scores variam de 0 a 100. A história médica e história familiar dos participantes foram obtidas com entrevistas detalhadas.

Na Curva II (1998-1999), aproximadamente 3 anos mais tarde (variação de 2-5 anos, desvio-padrão = 0,44), ocorreu uma segunda avaliação (Curva II), usando procedimentos similares em todos os participantes sobreviventes disponíveis que não tinham sido diagnosticados com demência na avaliação inicial. Na Curva III (2003-2004), aproximadamente 5 anos mais tarde, o 3MS e entrevistas detalhadas foram conduzidas com os participantes sobreviventes.

Uso de Vitaminas e NSAID

Na entrevista da avaliação inicial e em todas as entrevistas subsequentes, os participantes foram solicitados a identificar todos os suplementos, fármacos prescritos e medicações sem receita usadas. Essa informação foi suplementada com o exame visual dos itens da caixa de remédios dos participantes. O uso de suplemento ou NSAID não aspirina foi codificado dicotomicamente, onde usuários eram aqueles que relataram uso regular, quatro ou mais vezes por semana, por um mês ou mais. Vitamina E e C também foram codificadas no caso onde um multivitamínico que era ingerido regularmente continha uma dose similar àquela nos suplementos comuns

(isto é, 400 Unidades Internacionais de alfa-tocoferol e 500 miligramas de vitamina C). A entrevista da avaliação inicial também cobriu tópicos relacionados à cognição tais como fatores sócio-econômicos, história ocupacional, história familiar de distúrbios cognitivos e história médica.

5 Outros Fatores de Risco

Indivíduos ou seus informantes forneceram históricos médicos detalhados na entrevista da avaliação inicial. Por causa do papel crítico de fatores de risco cardiovasculares que contribuem para demência, os participantes foram interrogados sobre hipertensão, hipercolesterolemia, diabetes mellitus, acidente vascular cerebral, cirurgia de enxerto de *bypass* de artéria coronária (CABG) e infarto do miocárdio (MI). As entrevistas registraram uma história positiva de cada condição se o participante (ou seu/sua informante representante) indicasse que ele/ela nunca foi informado (isto é diagnosticado) por um médico ou enfermeira sobre a condição e/ou se recebesse tratamento para ela. Uma história negativa foi registrada se o participante não especificasse um diagnóstico de um médico ou tratamento.

Análise Estatística

Comparações demográficas avaliaram as potenciais diferenças de idade, sexo, educação, genótipo de APOE e história de fatores cardiovasculares entre indivíduos com exposição às vitaminas E/C e/ou NSAIDs. Os indivíduos foram subdivididos em 5 grupos mutuamente exclusivos: 1) Não usuários (sem uso de vitamina E/C ou NSAID), 2) Usuários apenas de NSAIDs, 3) Usuários apenas de Vitamina E e C, 4) Superusuários (Vitamina E/C mais NSAIDs) e 5) Usuários de vitamina E ou C e NSAIDs. Variáveis contínuas foram examinadas usando análise unidirecional de variância e variáveis categóricas foram examinadas através de testes χ^2 . Todas as análises foram realizadas usando SAS versão 8.0.

Para estimar as diferenças na trajetória de declínio cognitivo com relação a exposições a vitaminas e NSAIDs ao longo do tempo, os dados foram analisados com modelos de efeitos aleatórios (32), usando o procedimento "Proc Mixed" do SAS (SAS). O modelo de efeitos aleatórios, também conhecido como Modelo de Regressão Aleatória ou Modelo de Coefici-

entes Aleatórios, é uma forma razoavelmente nova de análise de regressão logística onde o coeficiente de regressão (beta) não é fixo; ao invés disso, ele é uma variável aleatória com valores médios e desvio-padrão particulares. O modelo de efeito aleatório é particularmente bem adequado para dados de medidas de resultados repetidos dos mesmos indivíduos ao longo do tempo, tal como nesse estudo. Os valores estimados gerados podem ajudar a explicar as diferenças individuais no desempenho basal no 3MS, a natureza correlacionada de scores sucessivos de 3MS e efeitos fixos de coeficientes basais, tais como sexo, desenvolvimento educacional, estado de e4 de APOE e história cardiovascular.

O relacionamento básico de interesse foi avaliado pelo ajuste de termos de interação entre as variáveis para o tempo e os cinco grupos de usuários. Parametrizado dessa maneira, o efeito principal de termos para os grupos de usuários fornece uma estimativa das diferenças médias de scores de 3MS na avaliação inicial entre cada grupo e não usuários, enquanto que os termos de interação fornecem estimativas das diferenças nas taxas de alterações do 3MS ao longo do tempo entre usuários versus não usuários. Para avaliar se a relação diferia de acordo com o genótipo de APOE, a amostra foi estratificada quanto à presença ou ausência de um alelo épsilon 4 de APOE e o modelo de efeitos aleatórios estimado na amostra completa, dessa vez incluindo todos os termos de interação bidirecional e tridirecional entre tempo, diferentes grupos de usuários e genótipo de APOE dicotomizado (épsilon 4 positivo versus negativo).

Ainda, para examinar o efeito desses constituintes sobre a mortalidade diferencial, foi usada regressão logística para estimar o risco relativo de mortalidade durante o curso de acompanhamento entre os 5 grupos de usuários. Essas análises foram controladas quanto à idade, sexo, educação e estado do genótipo de APOE. Todas as análises foram realizadas usando o pacote de programa estatístico SAS versão 8.0.

30 Resultados

Características demográficas da amostra na avaliação inicial estão apresentadas na Tabela 1. Dos 3376 participantes incluídos nas análises

correntes, 59,4% eram não usuá-
 5 rios, 4,4% eram usuá-
 rios de vitamina E e C
 isoladas, 10% eram usuá-
 rios de vitamina E ou vitamina C sem NSAID e
 2,5% eram superusuá-
 rios (vitamina E, vitamina C e NSAIDs). Os diferentes
 grupos de usuá-
 rios eram similares aos não usuá-
 rios em termos de média de
 idade e nível educacional, episódios de doença eram mais prováveis de o-
 correr em mulheres (P menor do que 0,05). Usuá-
 rios apenas de NSAID e-
 ram também mais propensos a ter hipertensão (P menor do que 0,001) e
 hipercolesterolemia (P menor do que 0,05) mas menos propensos a ter um
 acidente vascular cerebral (P menor do que 0,05). Os superusuá-
 rios eram
 10 mais propensos a ter hipercolesterolemia (P menor do que 0,05) e os usuá-
 rios apenas de vitamina E e vitamina C eram mais propensos a ser positivos
 para épsilon 4.

A Tabela 2 mostra scores de 3MS não ajustados em cada curva
 e alterações nos scores entre as Curvas I e III para cada um dos diferentes
 15 grupos de usuá-
 rios. Durante os 8 anos de acompanhamento, os superusuá-
 rios tenderam a mostrar um declínio menor nos scores de 3MS (1,37 pontos,
 95% de intervalo de confiança [CI] 0,08-2,66) em comparação aos não usuá-
 rios (2,89 pontos, 95% de CI 2,44-3,33). Essa diferença favorável na taxa de
 declínio entre superusuá-
 rios e não usuá-
 rios foi particularmente pronunciada
 20 entre aqueles que eram positivos para épsilon 4. Superusuá-
 rios no grupo de
 épsilon 4 mantiveram seus níveis de desempenho e de fato melhoraram ao
 longo do tempo por uma média de 0,65 pontos (95% CI – 0,58 a 1,89) em
 comparação aos não usuá-
 rios que declinaram por uma média de 3,68 pon-
 tos (95% CI 2,93 a 4,44 pontos). Em contrapartida, os outros grupos de usu-
 25 á-
 rios pareceram declinar na mesma taxa que os não usuá-
 rios na amostra
 completa e entre aqueles que eram tanto positivos quanto negativos para
 épsilon 4.

Modelos de efeitos aleatórios foram usados para examinar alte-
 rações nos scores de 3MS ao longo do tempo em relação ao uso de vitami-
 30 na e NSAID enquanto se controlava potenciais interferentes tais como idade,
 sexo, anos de educação, história de diabetes e história de um evento cardio-
 vascular, incluindo acidente vascular cerebral, cirurgia de enxerto de *bypass*

de artéria coronária ou infarto do miocárdio. (Tabela 3). Descobriu-se que usuários de vitamina E e C se apresentavam em média 1,09 pontos (95% CI 0,28-1,91) melhor na escala de 3MS na avaliação inicial do que os não usuários. Nenhum dos outros grupos de usuários mostrou desempenho melhor na avaliação inicial. Ao longo do tempo, entretanto, apenas os superusuários pareceram estar melhor do que o grupo de referência de não usuários. Foi estimado que os superusuários declinaram menos do que não usuários por 0,31 (95% CI 0,04-0,58) pontos por ano, o que se traduz em uma diferença de cerca de 1 ponto a cada 3 anos. Semelhante ao que foi observado na análise do score delta não ajustado acima, o desempenho melhorado ao longo do tempo entre superusuários ficou particularmente evidente entre aqueles que eram positivos para épsilon 4 de APOE. Foi estimado que entre os participantes positivos para épsilon 4 de APOE, os superusuários declinaram menos do que os não usuários por 0,73 (95% CI 0,29-1,17) pontos por ano ou mais do que 2 pontos a menos a cada 3 anos. Todos os outros grupos de usuários mostraram declinar aproximadamente na mesma taxa que os não usuários. Entre aqueles que eram negativos para épsilon 4, os usuários de vitamina E e C se apresentaram melhor do que os não usuários na avaliação inicial por 1,62 pontos (95% CI 0,59-2,64) e a cada visita daí em diante. Entretanto, nenhum dos grupos de usuários se apresentou melhor do que os não usuários ao longo do tempo. Para determinar formalmente se as taxas mais lentas de declínio em superusuários versus não usuários eram diferentes para aqueles que eram positivos para épsilon 4 em comparação com negativos para épsilon 4, o modelo de efeitos aleatórios foi estimado na amostra completa e incluiu um termo de interação tridirecional entre tempo, a categoria de superusuário e o genótipo dicotomizado de APOE. Essa interação tridirecional foi significativa com p menor do que 0,05. As trajetórias estimadas de scores de 3MS durante as três curvas de avaliação são mostradas nas Figuras 1-3 para cada grupo de usuários na amostra completa e estratificada quanto à presença ou ausência do alelo épsilon 4 de APOE.

Ainda, foi efetuada uma análise para avaliar se havia um risco aumentado de mortalidade entre qualquer um dos grupos de usuários que

potencialmente pudesse causar um viés nas associações observadas com desempenho cognitivo ao longo do tempo. Nenhuma diferença foi observada com relação ao risco de mortalidade em nenhum um dos grupos, em comparação aos não usuários. A razão de chances ajustada foi 1,15 (0,89-1,47) para o grupo de NSAIDs isolado, 0,93 (0,52-1,55) para o grupo de Vitamina E e C isoladas, 1,03 (0,71-1,47) para o grupo de vitamina E ou C com/sem NSAIDs e 1,14 (0,55-2,16) para os superusuários. Similarmente não houve evidência de mortalidade aumentada para os diferentes grupos de usuários em comparação aos não usuários entre os participantes que eram positivos ou negativos para épsilon 4.

Conclusões:

Nesse estudo de 3376 homens e mulheres idosos que moram em sua própria comunidade, tomar uma combinação de vitaminas antioxidantes E e C mais NSAIDs estava associado com menos declínio cognitivo ao longo do tempo, especialmente naqueles indivíduos com um ou mais alelos e4 de APOE. Aqueles tomando vitamina E e C, especialmente se eles não tinham nenhum alelo e4 de APOE, também se apresentaram melhor na avaliação inicial, apesar de suas trajetórias de declínio cognitivo ter permanecido paralela àquela dos não usuários. Esses resultados mostram que há um benefício superior no uso da combinação de vitaminas antioxidantes e NSAIDs ao invés desses constituintes isolados.

O papel de vitaminas antioxidantes com ou sem NSAIDs na prevenção ou tratamento de doença de Alzheimer permanece altamente controverso. Vários estudos examinaram o papel da vitamina E (com ou sem vitamina C) e alguns, mas não todos, encontraram um efeito protetor no retardo do declínio cognitivo ou na prevenção de Alzheimer (4, 16, 19, 28-37). Similarmente, mais de 25 estudos examinaram o papel de NSAIDs na função cognitiva e doença de Alzheimer (5-7, 13, 18). A maioria, mas não todos, encontrou um efeito protetor; alguns não detectaram nenhum benefício positivo (38-40). A aparente discrepância entre esses estudos permanece incompreensível; ela pode se relacionar com variações nas populações do estudo, duração do uso, dosagem dos agentes ou critérios de inclu-

são/exclusão nesses estudos. Ainda, os resultados discrepantes podem ser explicados pela complexidade dos processos que levam a atrofia cerebral, por exemplo, na doença de Alzheimer e também pela grande variedade de efeitos produzidos pelas vitaminas antioxidantes e NSAIDs e os possíveis efeitos desses sobre esses processos.

De acordo com a atual hipótese de amilóide da doença de Alzheimer (1, 3, 6), quando o amilóide se agrega em placas insolúveis, uma resposta inflamatória significativa é desencadeada levando à neurodegeneração. A cascata de processos inflamatórios segue 2 direções principais em paralelo: uma envolve a produção de radicais livres de ROS enquanto a outra envolve a liberação de citocinas, prostaglandinas, proteases, quimiocinas e proteínas do complemento pela microglia ativada no cérebro. A microglia libera citocinas, prostaglandinas, proteases, quimiocinas, proteínas do complemento e espécies reativas de oxigênio (ROS). Para parar esses processos, os NSAIDs possivelmente reduzem e inibem as prostaglandinas, mas não teriam efeito sobre ROS. Similarmente, as vitaminas antioxidantes podem diminuir e minimizar o dano tecidual causado por ROS, mas não teria efeito sobre citocinas ou proteínas do complemento. Devido ao grande número de moléculas e etapas envolvidas na fisiopatologia da doença de Alzheimer, é possível que mais de um agente, como encontrado na presente invenção, seja necessário para parar ou retardar a cascata de reações. De fato, Alzheimer pode ser similar a outras doenças complexas tal como AIDS, doença cardíaca ou tuberculose, onde múltiplas medicações são necessárias para prevenção ou tratamento. O fato de que mais benefício foi observado em superusuários que eram positivos para e4 de APOE pode ser devido à presença de mais inflamação em seus cérebros e assim um substrato mais rico e uma melhor oportunidade para uma intervenção múltipla.

Outra explicação ainda para o benefício sinérgico de vitaminas antioxidantes e NSAIDs no retardo do declínio cognitivo pode ser seus papéis nos mecanismos acima além da inflamação e formação de amilóide. Doença cerebral, formação de emaranhados axonais (com tau fosforilada), toxicidade de NMDA, também foram implicados na neurodegeneração de

Alzheimer (41). A vitamina E pode ter um papel na diminuição do impacto da aterosclerose no cérebro, já que ela pode inibir a proliferação de células lisas nos vasos sanguíneos, diminuir a oxidação de LDL e reduzir a agregação plaquetária (4, 42). NSAIDs podem reduzir a toxicidade de NMDA, inibir gamma-secretase e retardar a agregação da placa amilóide (45). Assim, vitaminas E/C e NSAIDs podem complementar um ao outro na diminuição do impacto de patologia cerebral na demência em áreas além de prostaglandinas e espécies reativas de oxigênio. Alzheimer pode ser similar a outras doenças complexas tais como AIDS, asma, insuficiência cardíaca ou tuberculose onde múltiplas medicações são necessárias para prevenção e/ou tratamento. O fato de que mais benefício foi visto em superusuários que eram positivos para épsilon 4 pode ser devido à presença de mais patologia em seus cérebros e assim um substrato mais rico e uma melhor oportunidade para uma intervenção múltipla.

A controvérsia sobre o benefício superior de fontes naturais (dietéticas) vs manufaturadas de vitamina E sobre a cognição continua. As fontes dietéticas de vitamina E são supostamente eficazes na manutenção da função cognitiva e diminuição do risco de Alzheimer especialmente em indivíduos de baixo risco que não têm alelos épsilon 4 de APOE. (16, 29, 34-36). De forma interessante, isso também pode envolver os processos paralelos de ROS e inflamação. Enquanto a vitamina E da dieta contém todas as 4 formas de tocoferóis (alfa, beta, delta e gama), os suplementos contêm principalmente alfa-tocoferol. (16, 29, 34-36). O componente de alfa-tocoferol tem fortes propriedades antioxidantes enquanto que o componente gamatocoferol tem fortes propriedades antiinflamatórias. (46,47) Assim, as fontes dietéticas oferecem componentes que podem tanto absorver moléculas de ROS como minimizar a inflamação. A adição de vitamina C à vitamina E ajuda a reciclar a vitamina E de sua forma oxidada para um estado reduzido onde ela pode servir para diminuir ROS mais e mais. Por regenerar a vitamina E, a vitamina C a leva para um nível que pode ser tão eficaz quanto a vitamina E natural e todas as suas diferentes formas. Mais estudos são necessários para esclarecer sobre a variabilidade de achados em estudos que

descrevem fontes dietéticas de vitamina E (ou C) e suas variantes de suplementos.

Os estudos discutidos acima contaram com a memória dos participantes para obter informação sobre o uso de medicações e suplementos.

- 5 Em indivíduos com risco de desenvolver demência isso pode causar um viés. Entretanto, levando isso em consideração, o inventário de suas caixas de medicamentos foi avaliado e a informação foi obtida de cônjuges ou parentes próximos quando havia uma dúvida sobre demência. Outra limitação foi a perda de participantes para acompanhamento devido a razões tais como
- 10 morte ou residência fora da área. Felizmente, houve mais do que 80% de acompanhamento para cada fase do estudo. Uma terceira limitação foi baseada nas conclusões sobre o uso de fármacos pelos participantes a partir apenas de sua primeira visita (e não considerando o fato de que alguns podem mudar seu padrão de medicação ou uso de suplemento). Experiência
- 15 anterior com esse grupo indicou que aqueles que tomam suplementos continuam a tomá-los e muito poucos indivíduos os descontinuaram ou trocaram (18). Entretanto, houve alguns novos usuários de suplementos de vitaminas na Curva II. Esses indivíduos foram excluídos e os dados re-analisados. Como o número de novos usuários foi pequeno, sua exclusão não gerou
- 20 uma diferença estatística sobre os resultados finais (dados não mostrados).

- A força do estudo incluiu o grande tamanho da amostra de mais de 3000 participantes. A amostra original compreendeu mais de 90% dos idosos na comunidade e houve pouca controvérsia sobre viés de seleção. Esses achados não podem ser explicados apenas por viés de "usuários
- 25 saudáveis". Indivíduos com estilo de vida saudável já estavam tomando vitamina E, C ou um suplemento de multivitaminas. Se esses resultados fossem devidos a um viés de usuários saudáveis, seria esperado ver um efeito protetor significativo entre os usuários de vitamina E ou C apenas; mas esse não foi o caso.

- 30 Relatos recentes fizeram surgir preocupações sobre o risco potencial de mortalidade aumentada em alguns pacientes idosos que tomam altas doses de vitamina E (48, 49). No estudo, não foi observada diferença

significativa na mortalidade em usuários de vitaminas antioxidantes e/ou NSAIDs quando comparados com não usuários. Um teste clínico recente controlado com placebo que examinou o papel da vitamina E e donepezil no retardo da taxa de declínio cognitivo em idosos também não observou mortalidade aumentada associada com o uso de vitamina E (50). Além disso, no *Women's Health Study*, que envolveu 39.876 participantes saudáveis monitorados por mais de 10 anos, não houve diferença significativa na mortalidade entre aqueles que tomavam vitamina E e placebo (51). De fato, houve uma tendência na direção de mortalidade cardiovascular diminuída em mulheres saudáveis que usam vitamina E. Dados preliminares da análise dos subgrupos no Cache County sugerem que a vitamina E pode ser prejudicial apenas entre os idosos com doença cardiovascular preexistente e não em participantes saudáveis.

A força principal do estudo aqui contido é o grande tamanho da amostra de mais de 3000 participantes monitorados de perto durante 8 anos. A amostra original compreendeu mais de 90% dos idosos na comunidade, e como um resultado houve menos preocupação quanto a viés de seleção. Além disso, é improvável que os achados possam ser explicados por "viés de usuários saudáveis" apenas. Indivíduos com estilo de vida saudável já estavam tomando vitamina E, C ou um suplemento multivitamínico. Se esses resultados fossem devidos a um viés de usuários saudáveis, seria esperado ver um efeito significativo entre os usuários de vitamina C e E apenas; mas esse não foi o caso. Além disso, tomar NSAIDs não é considerado como um meio de envelhecimento bem sucedido e os usuários tinham condições clínicas que requeriam tal tratamento.

Também foi descoberto que superusuários que tinham um ou mais alelos e4 de APOE obtiveram mais benefício do uso combinado de vitaminas E e C mais NSAIDs do que aqueles sem nenhum alelo e4 de APOE. Esse achado sugere que tomar a combinação desses compostos pode ser mais benéfico para aqueles que já têm risco elevado de desenvolver demência. Talvez esses indivíduos, como um grupo, estejam mais provavelmente na fase inativa da demência, tenham mais inflamação em seus cérebros (52)

e daí estejam mais inclinados a mostrar melhora no score de 3MS quando comparados com superusuários sem nenhum alelo e4 de APOE. Participantes negativos para e4 de APOE muito provavelmente não têm o mesmo grau de reações inflamatórias nos seus cérebros e assim menos provavelmente se beneficiarão da intervenção antiinflamatória de múltipla concentrada.

Esses resultados sugerem que um coquetel de vitamina E/C e NSAIDs pode ser considerado para a prevenção primária de demência em indivíduos com problemas de memória e um polimorfismo positivo para e4 de APOE ou para aqueles com deficiência cognitiva leve. Uma vantagem importante de uma terapia de combinação seria a oportunidade de intervir na patogênese de demência com múltiplos compostos em doses mais baixas, obtendo assim mais benefício enquanto se evita os efeitos colaterais associados com doses elevadas dos ingredientes individuais. Além disso, o risco de infarto do miocárdio com NSAIDs não se aplica igualmente a todos os membros dessa classe (53) da mesma forma que nem todos NSAIDs podem inibir gama-secretase igualmente ou cruzar a barreira hemato-encefálica (54). Por exemplo, ibuprofeno em dose baixa pode diminuir os níveis de amiloide, inibir a agregação de amiloide, cruzar a barreira hemato-encefálica e reduzir a peroxidação de lipídios e ROS enquanto causa riscos cardiovasculares mínimos (43, 44, 55, 56).

Em conclusão, o desempenho superior observado em testes cognitivos em idosos usando uma combinação de vitaminas antioxidantes E e C mais NSAIDs, e especialmente naqueles com polimorfismo e4 de APOE, sugere o uso desses na prevenção de MCI e doença de Alzheimer. Esses agentes são também razoavelmente econômicos e estão em uso entre o público em geral por décadas. Esses constituintes devem ser administrados nas doses ótimas descritas aqui, já que eles podem ter efeitos colaterais significativos em doses elevadas. Em tais dosagens, essa combinação fornece uma nova combinação sinérgica capaz de retardar o aparecimento de declínio cognitivo naqueles com risco, especialmente os idosos com risco elevado para doença de Alzheimer tais como aqueles portadores genéticos de épsilon 4 de APOE.

Todas as referências citadas aqui estão incorporadas por referência em sua totalidade.

REFERÊNCIAS

1. Cummings JL, Cole G. Alzheimer disease. JAMA. Mai 8
5 2002;287(18):2335-2338.
2. DeKovsky Pathology and pathways of Alzheimer's disease with an update on new developments in treatment. J Am Geriatric Soc 2003;51 (5 Suppl Dementia) S314-320
3. Selkoe DJ. The origins of Alzheimer disease: a is for amyloid.
10 JAMA. Mar 22-29 2000;283(12):1615-1617.
4. Cole GM, Morihara T, Lim GP, Yang F, Begum A, Frautschy SA. NSAID and Antioxidant Prevention of Alzheimer's Disease: Lessons from la Vitro and Animal Models. Ann N Y Acad Sci. Dez 2004;1035:68-84.
5. Zandi PP, Breitner JC. Do NSAIDs prevent Alzheimer's disease? And, if so, why? The epidemiological evidence. Neurobiol Aging. Nov-Dec 2001;22(6):811-817.
15
6. McGeer PL, McGeer EG. Inflammation and the degenerative diseases of aging. Ann N Y Acad Sci. Dec 2004; 1035: 104-116.
7. Breitner JC, Zandi PP. Do non-steroidal anti-inflammatory
20 drugs reduce the risk of Alzheimer's disease? N Engl J Med. Nov 22 2001 ;345(21): 1567-1568.
8. Yaffe *et al.*, Neurology 2003;61 (1):76-80
9. Engelhardt *et al.*, Arch Neurol. 2004; 61 (5):668-672
10. Smith *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA 1991 88(23):10540-
25 10543
11. Szekly *et al.*, Neuroepidemiology 2004; 23(4): 159-169
12. Townsend *et al.*, FASEB J 2005 19(12): 1592-1601
13. Akiyama H, Barger S, Barnum S, *et al.* Inflammation and Alzheimer's disease. Neurobiol Aging. May-Jun 2000;21(3):383-421.
14. Int'l Veld BA *et al.*, New Engl J Med. 2001 345(21): 1515-
30 1521
15. Dik *et al.*, Neurology 2005 64(8): 1371-1377

16. Engelhardt *et al.*, JAMA 2002 287(24):3223-3229
17. Smith CD, Carney JM, Starke-Reed PE, *et al.* Excess brain protein oxidation and enzyme dysfunction in normal aging and in Alzheimer disease. Proc Natl Acad Sci U S A. Dec 1 1991;88(23):10540-10543.
- 5 18. Zandi *et al.*, Neurology 2002 59(6):880-886
19. Zandi *et al.*, Arch Neurol. 2004 61(1):82-88
20. Huang YI. Neurology 2005, "Apolipoprotein E and Alzheimer's disease"
21. Martins *et al.* Neurology 2005 65(12):1888-1893
- 10 22. Corder *et al.*, Science 1993 261(5123):921-923
23. Miech *et al.*, Neurology 2002 58(2):209-218
24. Breitner *et al.*, Neurology 1999 53(2):321-331
25. Tschanz JT, Welsh-Bohmer KA, Plassman BL, Norton MC, Wyse BW, Breitner JC. An adaptation of the modified mini-mental state examination: analysis of demographic influences and normative data: the cache county study. Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol. Mar 2002;15(1):28-38.
- 15 26. Teng EL, Chui HC. The Modified Mini-Mental State (3MS) examination. J Clin Psychiatry. Aug 1987;48(8):314-318.
- 20 27. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. Nov 1975;12(3): 189-198.
28. Cherubim A, Martin A, Andres-Lacueva C, *et al.* Vitamin E levels, cognitive impairment and dementia in older persons: the hiCHIANTI study. Neurobiol Aging. Jul 2005 ;26(7): 987-994.
- 25 29. Foley DJ, White LR. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease: food for thought. JAMA. Jun 26 2002;287(24):3261-3263.
30. Gray SL, Hanlon JT, Landerman LR, Artz M, Schmader KE, Fillenbaum GG. Is antioxidant use protective of cognitive function in the community-dwelling elderly? Am J Geriatr Pharmacother. Sep 2003;1(1):3-10.
- 30 31. Grodstein F, Chen J, Willett WC. High-dose antioxidant supplements and cognitive function in community-dwelling elderly women. Am J

Clin Nutr. Apr 2003;77(4):975-984.

32. Masaki KH, Losonczy KG, Izmirlian G, *et al.* Association of vitamin E and C supplement use with cognitive function and dementia in elderly men. *Neurology*. March 28, 2000 2000;54(6): 1265-1272.

5 33. Mecocci P. Oxidative stress in mild cognitive impairment and Alzheimer disease: a continuum. *J Alzheimer's Dis*. Apr 2004;6(2): 159-163.

34. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, *et al.* Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study. *Jama*. Jun 26 2002;287(24):3230-3237.

10 35. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Wilson RS. Vitamin E and cognitive decline in older persons. *Arch Neurol*. Jul 2002;59(7): 1125-1132.

36. Morris MC, Evans DA, Tangney CC, *et al.* Relation of the tocopherol forms to incident Alzheimer disease and to cognitive change. *Am J CHN Nutr*. Feb 2005;81(2):508-514.

37. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, *et al.* A Controlled Trial of Seligiline, Alpha- Tocopherol, or Both as Treatment for Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. April 24, 1997 1997;336(17):1216-1222.

38. Yaffe *et al.*, *Neurology* 2004 63(9): 1705-1707

20 39. Luchsinger *et al.*, *Arch Neurol* 2003 60(2): 203-208 40-. de Craen *et al.*, *Am J Epidemiol* 2005 161(2):114-120

41. Casserly I, Topol E. Convergence of arteriosclerosis and Alzheimer's disease: inflammation, cholesterol, and misfolded proteins. *Lancet*. Apr 3 2004;363(9415):1139-1146.

25 42. Frautschy SA, Hu W, Kim P, *et al.* Phenolic anti-inflammatory antioxidant reversal of Abeta-induced cognitive deficits and neuropathology. *Neurobiol Aging*. Nov-Dec 2001;22(6):993-1005.

43 Weggen *et al.*, *J Biol. Chem*. 2003 278(34):31831-31837

44. Weggen *et al.*, *Nature* 2000 414(2660) :212-216

30 45. Eriksen JL, Sagi SA, Smith TE, *et al.* NSAIDs and enantiomers of flurbiprofen target gamma-secretase and lower Abeta 42 *in vivo*. *J Clin Invest*. Aug 2003;112(3):440-449.

46. Jiang *et al.*, Free Radical Biol Med 2002 33(11):1534-1542
47. Christen *et al.*, J Lipid Res 2002 43(11): 1978-1985
48. Lonn E, Bosch J, Yusuf S, *et al.* Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. Jama. Mar 16 2005;293(11):1338-1347.
49. Miller ER, 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalai D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Metaanalysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. Ann Intern Med. Jan 4 2005;142(1):37-46.
50. Peterson *et al.*, N Engl J Med. 2005 352(23):2379-2388
51. Lee LVI, Cook NR, Gaziano JM, *et al.* Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. Jama. Jul 6 2005;294(1):56-65.
52. Ophir *et al.*, Neurobiol. Dis 2005 20(3):709-718
53. Garcia *et al.*, BMC Med 2005 3:17
54. Gasparini *et al.*, J Neurochem 2004 91(3):521-526
55. Dokmeci Folia Med (Plovdiv) 2004 46(2): 5- 10
56. Thomas *et al.*, Neuroreport 2001 12(15):3263-3267

Tabela 1. Características demográficas de 3.376 participantes nesse Estudo de Cache County na visita (Curva I) de avaliação inicial

Característica	não-usuários (n= 2007)	NSAIDs isolados (n = 794)	Vit E e C isoladas (n = 153)	Vit E ou C com/sem NSAIDs 9N=337)	Vit E e C com NSAIDs (n= 85)
Idade, média (SD), y	74,3 (6,6)	73,9 (6,3)	73,6 (5,5)	73,4 (6,1)	72,9 (6,1)
Mulheres	1068 (53,2)	542 (68,3) †	79 (51,6) ‡	229 (68,0) †	56 (65,9) ‡
Educação, média (SD), y	13,4 (2,9)	13,2 (2,7)	13,8 (2,9)	13,5 (2,8)	13,8 (2,6)
Fatores de risco cardiovascular					
Hipertensão	758 (37,8)	381 (48,0) †	55 (36,2)	118 (35,0)	39 (46,4)
Infarto do miocárdio	221 (11,1)	93 (11,8)	15 (10,0)	39 (11,7)	*

Acidente vascular cerebral	68 (3,4)	24 (3,1) ‡	*	14 (4,2)	*
Diabetes	201 (10,0)	99 (12,5)	*	33 (9,8)	*
Hipercolesterolemia	337 (16,9)	182 (23,1)	28 (18,4)	71 (21,1)	26 (30,6) ‡
CABG	127 (6,3)	48 (6,1)	*	21 (6,3)	*
Número de alelos e4 de APOE					
0	1390 (69,8)	554 (70,1)	93 (60,8)	228 (68,1)	56 (65,9)
1 ou mais	601 (30,2)	236 (29,9)	60 (39,2) ‡	107 (31,9)	29 (34,1)

Abreviaturas: SD, desvio padrão; CABG, cirurgia de enxerto de *bypass* de artéria coronária; APOE, gene da apolipoproteína E; NSAIDs, medicamento antiinflamatório não-esteroidal.

* valores suprimidos para cumprir as recomendações de privacidade do *Center for Medicare and Medicaid Services*

† $p < ,001$; comparações são feitas ao grupo de referência de não-usuários

‡ $p < ,05$; comparações são feitas ao grupo de referência de não-usuários

Os dados são expressos como número (porcentagem) a menos que especificado de outra forma.

- 10 **Tabela 2. Scores de 3MS médios e intervalos de confiança de 95% para 3.376* residentes de Cache County por 3 Curvas de observação ao longo de 8 anos de acompanhamento para a amostra total e estratificada pela presença ou ausência de um alelo ε4 de APOE.**

Grupo	n	Curva I Média (95% CI)	n	Curva II Média (95% CI)	n	Curva III Média (95% CI)	Alteração média Curva I para III *
Amostra completa							
Não-usuários	2006	90,93 (90,68 - 91,17)	1954	90,31 (89,94 - 90,68)	1304	89,0 (88,48 - 89,51)	-2,89 (-3,33 -2,44)
NSAIDs iso- lados	794	91,68 (91,33 - 92,03)	770	91,45 (90,94 - 91,96)	539	89,34 (88,58 - 90,10)	-3,05 (-3,74 -2,37)

Vit E e C iso- ladas	153	92,16 (91,41 - 92,90)	151	91,85 (90,86 - 92,84)	110	88,96 (87,35 - 90,57)	-3,52 (-5,00 -2,04)
Vit E ou C com/sem NSAIDs	337	91,80 (91,22 - 92,37)	330	91,37 (90,62 - 92,12)	218	89,58 (88,42 - 90,74)	-3,47 (-4,52 -2,41)
Vit E e C com NSAIDs	85	90,93 (89,80 - 92,06)	82	91,98 (90,63 - 93,32)	59	90,56 (89,13 - 91,99)	-1,37 (-2,66 -0,08)
0 alelos ε4 de APOE							
Não-usuários	1389	91,05 (90,76 - 91,34)	1359	90,52 (90,08 - 90,95)	902	89,44 (88,82 - 90,06)	-2,54 (-3,09 -1,98)
NSAIDs iso- lados	554	91,63 (91,20 - 92,07)	538	91,57 (90,97 - 92,16)	370	89,37 (88,45 - 90,29)	-2,95 (-3,78 -2,12)
Vit E e C iso- ladas	93	92,90 (92,02 - 93,79)	91	92,98 (91,81 - 94,14)	70	90,73 (89,24 - 92,22)	-2,76 (-4,13 -1,39)
Vit E ou C com/sem NSAIDs	228	91,72 (90,99 - 92,45)	225	91,33 (90,45 - 92,22)	144	89,97 (88,65 - 91,29)	-3,08 (-4,33 -1,84)
Vit E e C com NSAIDs	56	90,48 (88,98 - 91,98)	54	90,69 (88,85 - 92,52)	36	89,0 (86,94 - 91,06)	-2,67 (-4,56 -0,78)
1+ alelos ε4 de APOE							
Não-usuários	601	90,63 (90,16 - 91,10)	579	89,79 (89,07 - 90,52)	398	87,96 (87,04 - 88,89)	-3,68 (-4,44 -2,93)
NSAIDs iso- lados	236	91,82 (91,20 - 92,43)	230	91,29 (90,30 - 92,27)	166	89,55 (88,22 - 90,88)	-3,02 (-4,19 -1,84)
Vit E e C iso- ladas	60	91,00 (89,70 - 92,30)	60	90,13 (88,43 - 91,83)	40	85,88 (82,40 - 89,35)	-4,85 (-8,21 -1,49)
Vit E ou C com/sem	107	92,02 (91,11 -	103	91,54 (90,11 -	73	88,88 (86,56 -	-4,12 (-6,12 -2,12)

NSAIDs		92,93)		92,98)		91,20)	
Vit E e C com NSAIDs	29	91,79 (90,08 - 93,50)	28	94,46 (93,0 - 95,93)	23	93,00 (91,66 - 94,34)	0,65 (-1,89 - 0,58) ***

* Dos 3.376 participantes incluídos na análise, 2.140 forneceram scores de 3MS em todas as curvas e 1.236 forneceram scores de 3MS em duas das três curvas.

5 ** Alteração média foi calculada por tirar a média de alterações nos scores de 3MS da Curva III menos a Curva I para aqueles participantes que tinham ambas.

10 *** Scores médios dentro de cada Curva e scores de alteração média para cada grupo de usuários foram comparados ao grupo de referência de não usuários com testes-t na amostra completa e nos subgrupos formados pela presença ou ausência de alelo $\epsilon 4$ de APOE; diferenças em $p < 0,01$ são mostradas.

15 **Tabela 3. Modelos mistos de scores de 3MS para 3.376 participantes do estudo por 3 Curvas de observação ao longo de 8 anos de acompanhamento para a amostra completa e estratificada pela presença ou ausência de um alelo $\epsilon 4$ de APOE.**

		Não ajustado		Ajustado *	
		β (95% CI)**	β x tempo (95% CI)	β (95% CI)	β x tempo (95% CI)
Amostra completa					
Não-usuários		Referência		Referência	
NSAIDs isolados		0,79 (0,35 - 1,23)	0,04 (-0,06 - 0,15)	0,49 (0,08 - 0,90)	0,04 (-0,06 - 0,14)
Vit E e C isoladas		1,26 (0,39 - 2,14)	0,05 (-0,16 - 0,25)	1,09 (0,28 - 1,91) ***	0,04 (-0,17 - 0,24)
Vit E ou C com/sem NSAIDs		0,91 (0,29 - 1,52)	-0,01 (-0,15 - 0,14)	0,44 (-0,13 - 1,02)	0,004 (-0,14 - 0,15)
Vit E e C com NSAIDs		0,13 (-1,03 - 1,29)	0,32 (0,05 - 0,60)	-0,44 (-1,52 - 0,64)	0,31 (0,04 - 0,58) ***

**0 alelos ε4 de
APOE**

Não-usuários		Referência		Referência	
NSAIDs	isola- dos	0,65 (0,13 - 1,17)	0,01 (-0,11 - 0,14)	0,40 (-0,09 - 0,89)	-0,001 (-0,12 - 0,12)
Vit E e C	isola- das	1,90 (0,79 - 3,01)	0,12 (-0,14 - 0,37)	1,62 (0,59 - 2,64) ***	0,10 (-0,16 - 0,35)
Vit E ou C com/sem NSAIDs		0,69 (-0,05 - 1,44)	0,008 (-0,17 - 0,19)	0,28 (-0,41 - 0,97)	0,01 (-0,16 - 0,19)
Vit E e C com NSAIDs		-0,46 (-1,88 - 0,95)	0,09 (-0,25 - 0,44)	-0,90 (-2,22 - 0,43)	0,07 (-0,27 - 0,41)

**1+ alelos ε4 de
APOE**

Não-usuários		Referência		Referência	
NSAIDs	isola- dos	1,17 (0,36 - 1,98)	0,15 (-0,04 - 0,34)	0,73 (-0,03 - 1,49)	0,14 (-0,05 - 0,33)
Vit E e C	isola- das	0,38 (-1,04 - 1,81)	-0,03 (-0,37 - 0,31)	0,25 (-1,10 - 1,60)	-0,04 (-0,37 - 0,30)
Vit E ou C com/sem NSAIDs		1,44 (0,33 - 2,55)	-0,001 (-0,26 - 0,26)	0,83 (-0,21 - 1,87)	-0,01 (-0,26 - 0,25)
Vit E e C com NSAIDs		1,34 (- 0,67 - 3,34)	0,75 (0,30 - 1,20)	0,49 (-1,38 - 2,36)	0,73 (0,29 - 1,17)***

* Ajustado quanto a idade, sexo, educação, história de diabetes, histórico de um evento cardiovascular da avaliação inicial, e no estado de APOE (1 ou mais alelos ε4 vs nenhum) da amostra completa.

- ** Parâmetros de modelos mistos; β estima a diferença média em scores de 3MS na avaliação inicial entre cada grupo de usuário e o grupo de referência de não usuários; $\beta \times$ tempo estima a diferença na taxa de declínio em scores de 3MS por ano entre cada grupo de usuário e o grupo de referência de não usuários.

Como ficará claro para aqueles versados na técnica devido a descrição anterior, várias alterações e modificações são possíveis na prática

dessa invenção sem desconsiderar o espírito e escopo dessa. Conseqüentemente, o escopo da invenção deve ser considerado de acordo com a substância definida pelas seguintes reivindicações.

REIVINDICAÇÕES

1. Medicamento ou composição de suplemento de saúde para prevenção e/ou retardo de aparecimento ou progressão de demência em indivíduos com risco elevado das mesmas, compreendendo quantidades sinergicamente eficazes do seguinte:
- (i) vitamina C (ascorbato de cálcio);
 - (ii) vitamina E (d-alfa tocoferol);
 - (iii) DHA (ácido desosaexaenóico); e
 - (iv) pelo menos um NSAID (fármaco antiinflamatório não-esteroidal).
2. Medicamento ou suplemento de saúde de acordo com a reivindicação 1, em que pelo menos um NSAID compreende pelo menos um de dentre ibuprofeno, sulindaco, ácido meclofenâmico, aspirina, diclofenaco de sódio, naproxeno, flurbiprofeno, nabumetona, ácido acetilsalicílico, diflunisal, trisaliciclato de colina magnésio, benorilato, ácido flufenâmico, ácido mefenâmico, ácido niflumico, fenclofenaco, alclofenaco, fenotiazaco, cetoprofeno, fenoprofeno, fenbufeno, suprofeno, indoprofeno, ácido tiaprofenico, benoxaprofeno, piroprofeno, tolmetina, zomepiraco, clopinaco, indometacina, fenilbutazona, oxifenbutazona, azapropazona, feprazona, piroxicam, isoxicam e sudoxicam.
3. Medicamento de suplemento de saúde de acordo com a reivindicação 2, em que o NSAID compreende ibuprofeno.
4. Medicamento ou suplemento de saúde de acordo com a reivindicação 1, o qual é adequado para administração única diária.
5. Medicamento ou suplemento de saúde de acordo com a reivindicação 1, o qual é adequado para administração duas vezes ao dia.
6. Medicamento ou suplemento de saúde de acordo com a reivindicação 1, em que compreende não mais do que 3000 mg de vitamina C, não mais que 1000 mg de vitamina E, não mais que 3000 mg de DHA, e pelo menos um NSAID em que a quantidade do mesmo não é superior a 400 mg no caso de ibuprofeno, não mais que 300 mg no caso de sulindaco, não mais que 150 mg no caso de ácido meclofenâmico, não mais que 150 mg no

caso de aspirina, não mais que 150 mg no caso de diclofenaco de sódio, não mais que 500 mg no caso de naproxeno, não mais que 300 mg de flurbiprofeno e não mais que 1000 mg no caso de nabumetona.

7. Medicamento ou suplemento de saúde de acordo com a reivindicação 1, em que a quantidade de vitamina C varia de 100-2000 mg, a quantidade de vitamina E varia de 50-600 iu, a quantidade de DHA varia de 100-2000 mg, e a quantidade do referido pelo menos um NSAID varia de 20-200 mg no caso de ibuprofeno, 10-200 mg no caso de suldinaco, 5-100 mg no caso de ácido meclofenâmico, 10-100 mg no caso de aspirina, 5-100 mg no caso de diclofenaco de sódio, 20-200 mg no caso de naproxeno, 20-200 mg no caso de flurbiprofeno, e 50-500 mg no caso de nabumetona.

8. Medicamento ou suplemento de saúde de acordo com a reivindicação 1, em que a quantidade de vitamina C varia de 20-1000 mg, a quantidade de vitamina E varia de 100-400 iu, a quantidade de DHA varia de 200-800 mg, e a quantidade do referido pelo menos um NSAID varia de 30-100 mg no caso de ibuprofeno, 30-100 mg no caso de suldinaco, 10-40 mg no caso de ácido meclofenâmico, 20-50 mg no caso de aspirina, 10-40 mg no caso de diclofenaco de sódio, 50-150 mg no caso de naproxeno, 30-100 mg no caso de flurbiprofeno, e 100-300 mg no caso de nabumetona.

9. Medicamento ou suplemento de saúde de acordo com a reivindicação 1, em que a quantidade de vitamina C é de 500 mg, a quantidade de vitamina E é 200 iu, a quantidade de DHA é 50 mg, e a quantidade do referido pelo menos um NSAID is 50 mg no caso de ibuprofeno, 50 mg no caso de suldinaco, 20 mg no caso de ácido meclofenâmico, 30 mg no caso de aspirina, 20 mg no caso de diclofenaco de sódio, 80 mg no caso de naproxeno, 50 mg no caso de flurbiprofeno, e 150 mg no caso de nabumetona.

10. Medicamento ou suplemento de saúde em que compreende a formulação em comprimido.

11. Medicamento ou suplemento de saúde de acordo com a reivindicação 1, em que compreende a formulação em cápsula.

12. Medicamento ou suplemento de saúde de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende pelo menos um

revestimento.

13. Medicamento ou suplemento de saúde de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o revestimento é um revestimento entérico.

5 14. Método de prevenção e/ou retardo do aparecimento ou progressão de demência em um indivíduo com risco da mesma em que compreende administrar uma quantidade eficaz de um medicamento como definido em qualquer uma das reivindicações 1-13.

10 15. Método de acordo com a reivindicação 14, em que o medicamento ou suplemento de saúde é administrado uma vez ao dia.

16. Método de acordo com a reivindicação 14, em que o medicamento ou suplemento de saúde é administrado duas vezes ao dia.

15 17. Método de acordo com a reivindicação 14, em que o indivíduo tem risco elevado de desenvolver demência devido a idade avançada, histórico familiar, fatores ambientais, e/ou um genótipo que se correlaciona a risco aumentado de demência.

18. Método de acordo com a reivindicação 14, em que o indivíduo tem um genótipo correlacionado a um risco elevado de doença de Alzheimer ou histórico familiar de doença de Alzheimer.

20 19. Método de acordo com a reivindicação 14, em que o indivíduo tem um alelo de APOE característico de incidência aumentada de doença de Alzheimer.

20. Método de acordo com a reivindicação 19, em que o indivíduo é um portador de épsilon-4 de APOE.

Figura 1. Trajetórias estimadas de escores* de 3MS por 3 Curvas de observação ao longo de 8 anos de acompanhamento para a amostra completa

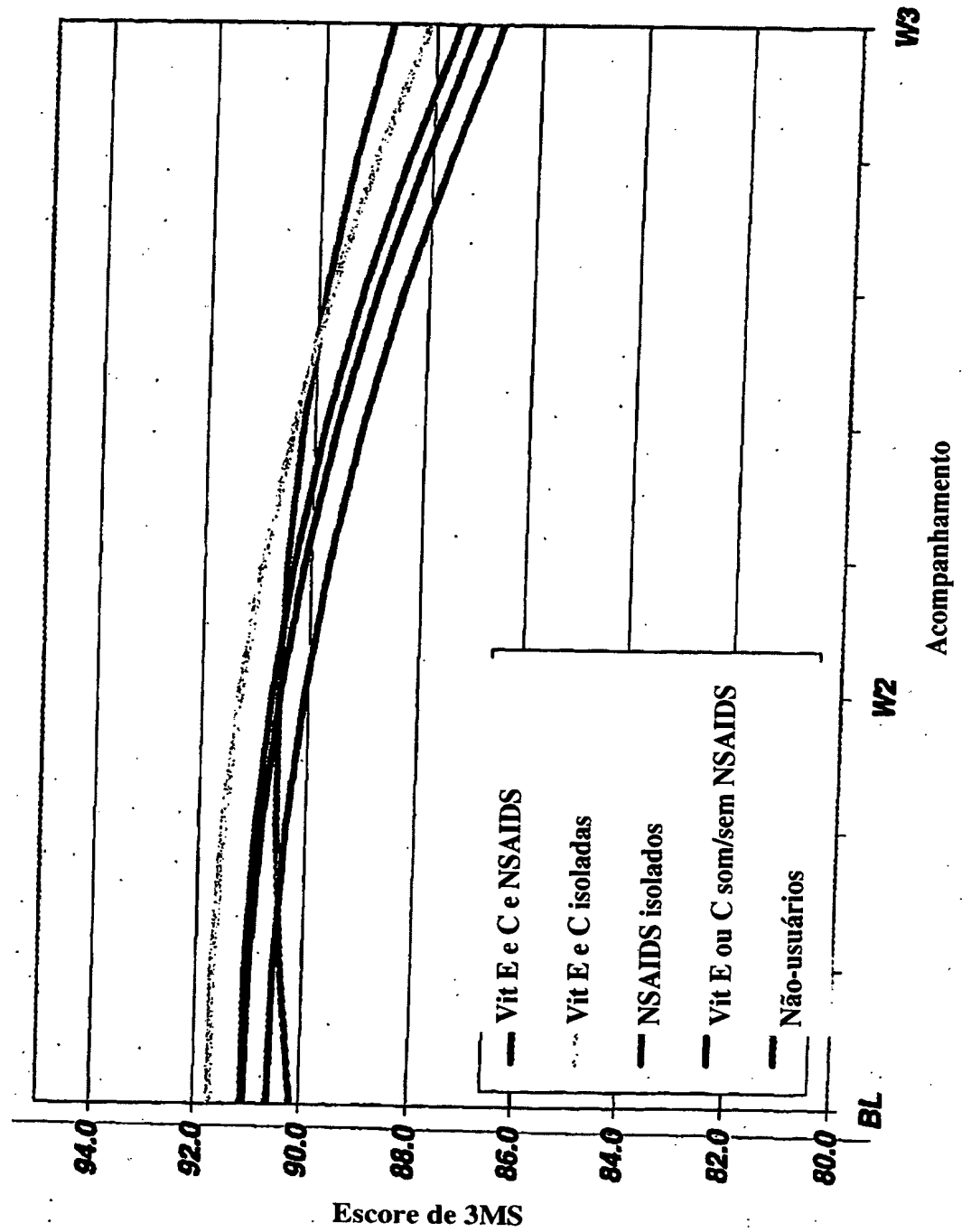


Figura 2. Trajetórias estimadas de escores* de 3MS por 3 Curvas de observação ao longo de 8 anos de acompanhamento dentre aqueles sem alelos $\epsilon 4$ de APOE

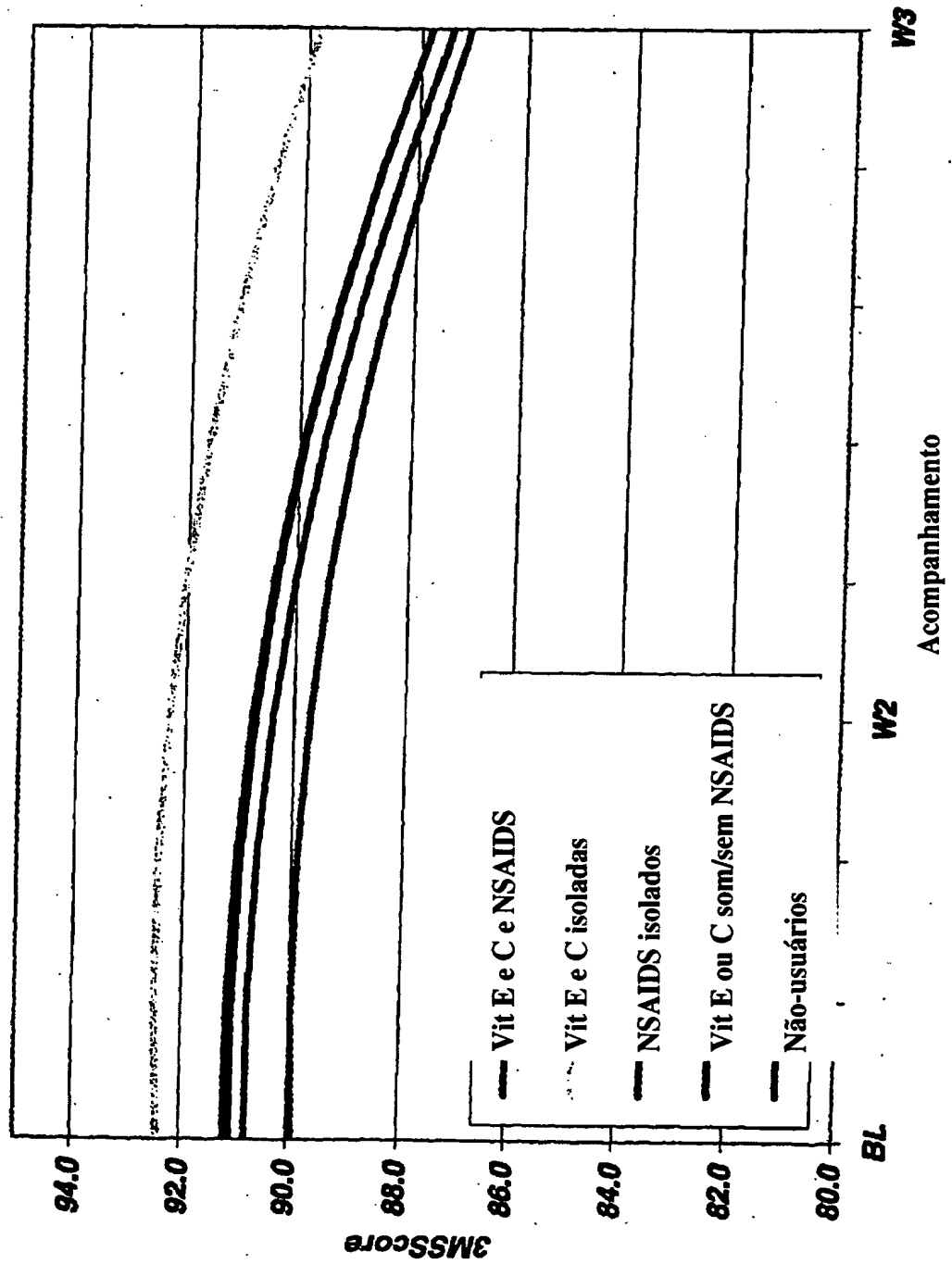
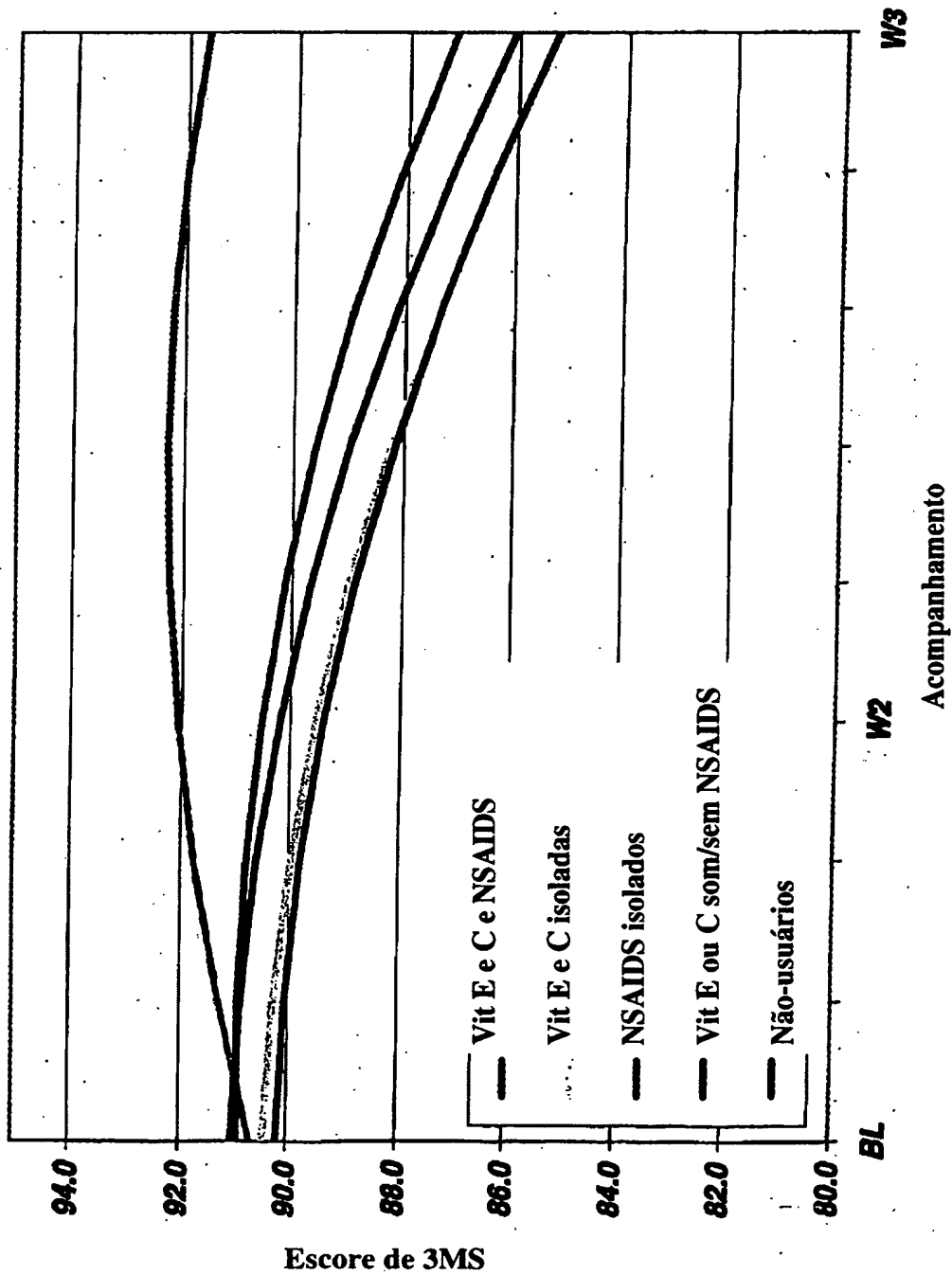


Figura 3. Trajetórias estimadas de escores* de 3MS por 3 Curvas de observação ao longo de 8 anos de acompanhamento dentre aqueles com um ou mais alelos $\epsilon 4$ de APOE



2032 1268-4

RESUMO

Patente de Invenção: "MEDICAMENTO E REGIME DE DOSAGEM PARA PREVENÇÃO OU REDUÇÃO DO RISCO DE PERMANÊNCIA OU PROGRESSÃO DE DEMÊNCIA ATRAVÉS DE ADMINISTRAÇÃO DE VITAMINAS ESPECÍFICAS E NSAID".

A presente invenção refere-se a uma combinação sinérgica para prevenção do início e/ou progressão de demência ou doença de Alzheimer em indivíduos com elevado risco das mesmas, por exemplo devido a histórico familiar, fatores genéticos e/ou fatores ambientais. Essa combinação compreende quantidades sinérgicamente eficazes de vitamina C; vitamina E; DHA; e pelo menos um NSAID tal como ibuprofeno.