

## Doença de Alzheimer: Abordagem farmacoterapêutica

### Alzheimer's disease: pharmacotherapeutic approach

Renato Sousa Pinto<sup>1</sup>, Edilson Martins Rodrigues<sup>1\*</sup> Neto, Karla Bruna Nogueira Torres Barros<sup>1</sup>, Leina Mércia Oliveira Vasconcelos<sup>1</sup>, Francisco Josimar Girão Junior<sup>1</sup>, Patrícia Leal Dantas Lobo<sup>2</sup>, Marta Maria França Fonteles<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Faculdade Católica Rainha do Sertão

<sup>2</sup>Universidade Federal do Ceará

\*Correspondência:

E-mail: edilsonmrneto@hotmail.com

#### RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) é uma afecção neurodegenerativa progressiva manifestada por deterioração da memória associada a uma diminuição neurofuncional, distúrbios comportamentais e sintomas psíquicos que comprometem a qualidade de vida. Objetivos: realizar uma revisão acerca dos tratamentos farmacológicos para a doença de Alzheimer. Material e Métodos: para este trabalho foi realizada uma pesquisa bibliográfica sobre a fisiopatologia e tratamentos farmacológicos para doença de Alzheimer, utilizando as bases de dados: *Scielo*, *PubMed*, *Medscape*, *MedLink*, selecionando-se 32 artigos para esta revisão. Conclusões: O tratamento disponível busca estacionar a progressão da doença e reverter os danos cognitivos nos pacientes. Atualmente o principal tratamento para DA são os inibidores das colinesterases. É importante salientar que mesmo não havendo cura para a doença, há controle por meio da farmacoterapia, que na maioria dos casos apresenta segurança e efetividade.

**Palavras-chave: Inibidores Da Acetilcolinesterase; Peptídeos Beta-Amilóides; Prescrição De Medicamentos.**

#### ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disease manifested by memory impairment associated with a neurofunctional decrease, behavioral disorders and psychiatric symptoms that compromise the life's quality. Objectives: To conduct a review of pharmacological treatments for Alzheimer's disease. Material and Methods: For this study a bibliographic research about the pathophysiology and pharmacological treatments for Alzheimer's disease was performed using the databases: *Scielo*, *PubMed*, *Medscape*, *MedLink*, selecting 32 articles for this review. Conclusions: The treatment searches available seek to stop the disease progression and reverse cognitive impairment in the patients. Currently the main treatment for AD are the cholinesterase inhibitors. It is important to note that even though there is no cure for the disease, there is control through pharmacotherapy, which in most cases presents safety and effectiveness.

**Keywords: Cholinesterase Inhibitors; Beta-Amyloid Peptides; Drugs Prescription.**

## INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) foi relatada pela primeira vez no ano de 1906 pelo neuropatologista Alois Alzheimer. Em sua avaliação geral, o médico alemão descreveu o caso de uma paciente de 51 anos que apresentava rápido declínio cognitivo associado à alucinações e delírios (MOREIRA & STEFANI, 2012).

A DA é uma afecção neurodegenerativa progressiva manifestada por deterioração da memória associada a uma diminuição neurofuncional, distúrbios comportamentais e sintomas psíquicos, que comprometem a qualidade de vida na velhice (CHAVES & AVERSI-FERREIRA, 2008). Estima-se que o envelhecimento populacional, considerando pessoas com 60 anos ou mais terá um aumento exponencial em mais 300% em todo o mundo nos próximos 50 anos, indo de 606 milhões em 2000 para quase dois bilhões em 2050 (SCAZUFCA et al., 2002).

Os fatores ambientais e genéticos são relevantes para a susceptibilidade à doença de Alzheimer uma vez que interagem com o organismo durante a vida. São fatores de risco para a DA: sexo feminino, baixa escolaridade, depressão, traumatismo craniano associado à perda de consciência, hipertensão arterial, diabetes mellitus, hiperinsulinemia, fumo, sedentarismo, fibrilação arterial, dieta rica em lipídeos e fatores genéticos. Entretanto a idade é o principal fator de risco da DA. Estimativas indicam que a doença acomete de 8 a 15% da população acima de 65 anos; a partir dessa idade o risco de desenvolvimento dobra a cada cinco anos (MEDEIROS, 2007).

Estima-se que no Brasil existam 1,2 milhão de pessoas atingidas pela DA, sendo acometidos majoritariamente pacientes do sexo feminino (COELHO et al, 2015).

Os marcadores histopatológicos da DA são as placas neuríticas ou senis extracelulares, cujo principal constituinte molecular é o peptídeo  $\beta$ -amilóide e os fusos neurofibrilares intracelulares formados por proteína *tau* hiperfosforilada (CHAVES, AVERSI-FERREIRA, 2008).

A proteína precursora amiloide é codificada por um gene que fica localizado no cromossomo 21 e pode ser degradada por três enzimas  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  secretases (NITRINI et al, 2005). O mecanismo que leva à DA é a cascata de amiloide, indicando que A $\beta$ , um fragmento da proteína precursora de amiloide possui um papel importante na patogênese, sendo produzido proteolicamente através da ação das enzimas  $\beta$  e  $\gamma$  secretases

(KLAFLY, et al., 2006). A partir desta clivagem surgem os o peptídeo  $\beta$ -amilóide com 40-42 aminoácidos, onde esses peptídeos com 42 aminoácidos são os mais tóxicos (LIMA & MELLO, 2006). Os mecanismos responsáveis pela neurotoxicidade da A $\beta$  são complexos, mas aparentemente estão envolvidos na quebra da homeostase intracelular do cálcio e potássio, indução de estresse oxidativo e ativação do processo de morte celular, e ocorrem também transtornos da transmissão colinérgica e acetiltransferases nos indivíduos afetados (MEDEIROS, 2007).

A proteína *tau* exerce um papel importante no sistema de renovação dos microtúbulos intracelulares que carregam moléculas e organelas na célula. Ela é codificada por um gene que está localizado no cromossomo 17, e por razões desconhecidas, a mesma sofre por um processo de hiperfosforilação na DA (LUNDEBECK, 2004). A proteína *tau* hiperfosforilada deixa de se ligar aos microtúbulos e forma filamentos helicoidais pareados insolúveis que se agregam formando os emaranhados neurofibrilares, onde a densidade desses fusos neurofibrilares está relacionada com a DA (NITRINI et al, 2005).

A DA tem estratégias farmacológicas para o tratamento do paciente e intervenções psicossociais tanto para o paciente como para seus familiares. Várias substâncias psicoativas têm sido propostas para preservar ou restabelecer a cognição do paciente. A reposição da acetilcolina nos portadores da DA mostrou eficácia na melhoria da capacidade cognitiva e de comportamento. Os inibidores da acetilcolinesterase são os medicamentos utilizados para esse tipo de terapia; esses fármacos tem um efeito sintomático discreto na cognição, e algumas vezes beneficiando as alterações psíquicas da demência. Acredita-se que esses fármacos possam retardar a evolução natural da doença, conseqüentemente havendo uma melhoria temporária no estado funcional do paciente (MONTE & DOWNTON, 2006; BLENNOW et al., 2006).

Outras terapias conhecidas como “terapias modificadoras da doença de Alzheimer”, tem sido administradas em pacientes a fim de interferir com os mecanismos essenciais da doença, entre elas são empregados o bloqueio da A $\beta$  e seus vários mecanismos neurotóxicos (primário e secundário) e das etapas que levam à hiperfosforilação da proteína *tau* e à disfunção e degeneração do citoesqueleto microtubular. O objetivo destas terapias visa impedir a morte neuronal, diminuindo assim a evolução do processo degenerativo e a evolução para demência (DEWACHTER & VAN

LEUVEN, 2002; MEDEIROS, 2007).

Após vários estudos e ensaios clínicos realizados por anos visando curar a doença, ainda não existe tratamento efetivo estabelecido. Diante disto, o objetivo deste trabalho é realizar uma revisão acerca dos tratamentos farmacológicos para a doença de Alzheimer.

## MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão da literatura, para tanto foi realizada uma pesquisa bibliográfica sobre fisiopatologia e tratamentos farmacológicos para doença de Alzheimer, utilizando as bases de dados: *Scielo*, *PubMed*, *Medscape*, *MedLink*, foram utilizados os descritores: Alzheimer, farmacoterapia e fisiopatologia. Selecionaram-se 32 artigos nos idiomas inglês e português publicados nos últimos 16 anos. Foram excluídos artigos incompletos, de acesso pago e não indexados.

## REVISÃO DE LITERATURA

### Fisiopatologia

A doença de Alzheimer acomete primeiramente o hipocampo com a morte neuronal, ocasionando assim uma perda de memória a curto prazo, logo em seguida são afetados os lobos frontais, comprometendo a inteligência, comportamento e julgamento, levando à perda global da memória (FORLENZA, 2005; SCHNEIDER, 2013). Com o progresso da doença, os lobos parietais que possibilitam a recepção de sensações, sofrem também degeneração, logo em seguida os lobos temporais, a amígdala e o hipotálamo, são afetados de forma crônica e progressiva. Os fatores que levam a morte nos neurônios ainda não estão definidos, entretanto as características encontradas na DA incluem depósitos amiloidais (placas senis) no espaço extracelular e emaranhados neurofibrilares intraneuronais (SERENIKI & VITAL, 2008; MOREIRA & STEFANI, 2012).

Os depósitos amiloides são formados quando a proteína precursora amiloide sofre a clivagem das enzimas  $\beta$  e  $\gamma$  secretases gerando peptídeos insolúveis e tóxicos com alto potencial de agregação, onde estas reações é à base da hipótese amiloidal e propõe o excesso de produção, agregação e deposição da proteína  $\beta$ -amilóide leva à uma disfunção e consequentemente morte neuronal (NAVARRO, 2012). Os emaranhados neurofibrilares são provenientes da hiperfosforilação da proteína *tau*,

onde a mesma em condições normais liga-se aos microtubulos estabilizando a estrutura de suporte interno dos neurônios promovendo a condução de nutrientes e outras moléculas ao longo axônio (ROGAEVA *et al*, 2007). Uma vez que essa proteína é alterada quimicamente, os microtúbulos se desintegram e os novelos que se formam provocam danos na comunicação neuronal e posteriormente a morte das células (MOREIRA & STEFANI, 2012).

A deposição da proteína  $\beta$ -amilóide e em seguida a formação de placas senis são um esforço das células numa tentativa de proteção frente aos danos provocados pelo stress oxidativo (LIU *et al.*, 2009). Foram observados que os sintomas da DA precedem o aparecimento das placas senis transferindo o foco de atenção das fibrilas de beta-amiloides para as espécies solúveis do peptídeo (SIVA *et al.*, 2009).

A presença da isoforma E4 da apolipoproteína E (apoE) é o principal fator de risco genético para o desenvolvimento da DA. A apoE é um componente de algumas lipoproteínas, sendo produzida pelos astrócitos a partir de três alelos (E2, E3, E4) de genes situados no cromossomo 19. Sua função é manter a estrutura e o metabolismo apropriado das lipoproteínas, participando do transporte, absorção e redistribuição do colesterol entre os tecidos, além de reparar danos neuronais excessivos, remanejando os lipídeos dos corpos celulares aos axônios e regenerando as células de Schwann. Desse modo, ela restabelece as conexões sinápticas (LUCATELLI *et al.*, 2009)

Estudos mostram que o sistema colinérgico é preservado nas fases iniciais da demência. Os neurônios colinérgicos, em especial aqueles localizados no núcleo basal de Meynert sofrem degeneração na medida em que a doença avança (LOPEZ & DEKOSKY, 2003).

Além da disfunção colinérgica, a toxicidade glutamatérgica também pode ser observada na DA. Onde o glutamato é o principal neurotransmissor excitatório no sistema nervoso central, exercendo papel importante na comunicação celular, no desenvolvimento e envelhecimento cerebral, nos processos de memória e aprendizado. Quando o glutamato é alterado, suas concentrações aumentam nas sinapses, e seus receptores pós-sinápticos tornam-se mais sensíveis. Essas alterações levam a uma despolarização parcial, à ativação do receptor N-Metil-D-Aspartato (NMDA) e um influxo aumentado de íons cálcio no neurônio. Devido a uma hipercalcemia intracelular há uma formação de metabólitos reativos de oxigênio, que alteram a cromatina nuclear e fragmenta o DNA, o que

favorece a morte neuronal. Devido ao influxo de cálcio no neurônio, é induzida a liberação exagerada de neurotransmissores sinápticos, levando a uma depleção desses transmissores, e dificultando assim a transmissão de sinais nervosos (CHAVES & AVERSI-FERREIRA, 2008; MEDEIROS, 2007).

A DA é dividida em três fases sintomatológicas distintas: fase leve, moderada e avançada. A fase leve é caracterizada pela ocorrência de lapsos de memória recente, preservando-se inicialmente a memória de fatos antigos. O paciente apresenta comprometimento da fluência verbal, desorientação espacial, distúrbios emocionais, mudança na personalidade e na capacidade de julgamento. Na fase moderada os distúrbios são mais evidentes, o indivíduo apresenta dificuldade de reconhecer amigos e familiares, nomear objetos e em executar tarefas motoras, como por exemplo, banhar-se, alimentar-se e vestir-se. Na fase avançada, o paciente se torna totalmente dependente de um cuidador, tendo as capacidades cognitivas totalmente deterioradas, e portanto, pouca ou nenhuma memória. Necessitando assim de ajuda para todos os cuidados pessoais. Por conta da dificuldade em se alimentar sofre perda de peso e tem um déficit nutricional, ficando muitas vezes acamado e com o sistema imunológico comprometido, levando o indivíduo a adquirir outras doenças, como pneumonia, desnutrição e desidratação, que podem, o levar a óbito. (CARVALHO et al., 2008; VIEGAS et al., 2011; SALES et al., 2011; MOREIRA & STEFANI, 2012).

### Bases genéticas

Apenas de 5 a 10% de todos os casos de DA são por heranças de genes que predisõem à doença. A idade de início da DA pode ser precoce (idade inferior a 60-65 anos) ou tardia (idade superior a 60-65 anos). Na década de 90, foi relatado a associação entre o gene apoE e a DA de início tardio. Foi confirmado pelo *Genome Wide Association Study*, que o gene apoE é o mais susceptível para a DA de início tardio (PEREIRA, 2013).

A DA de início tardio é responsável por cerca de 93% de todos os casos da doença. Possui um componente genético substancial com hereditariedade estimada em 58-59%. O gene apoE possui três alelos comuns: E2, E3, E4, que correspondem a seis fenótipos. O alelo E4 está associado à DA; a presença deste mesmo aumenta o risco e diminui a idade média de início da doença de forma dose-dependente (os casos

homozigóticos têm risco maior e idade de início mais precoce do que os heterozigóticos). No entanto, estimativas dos riscos de doença com o gene apoE E4 variam muito. Em um estudo recente, mostrou-se que o risco de DA em indivíduos com idade de 85 anos variou de 51-52% para homens apoE E4/E4 e de 60-68% para mulheres apoE E4/E4 e de 22-23% para homens apoE E4/E3 e de 30-35% para mulheres E4/E3 (ALVES et al., 2011; GENIN et al., 2011).

A DA precoce está associada a três genes: PPA, PSEN1 e PSEN2. As mutações no gene PSEN1, contrariamente ao gene PSEN2, são a causa genética mais comum e conhecida de DA familiar. Nos pacientes com mutação no gene PSEN1 os sintomas aparecem geralmente entre 25-65 anos de idade e é similar entre doentes da mesma família. Já nos indivíduos com mutação no gene PSEN2 a idade de apresentação dos sintomas é de 45-88 anos de idade e varia dentro da mesma família (ALVES et al., 2011; PEREIRA, 2013).

**Tabela 1. Genes x Acometimento**

Gene: produto	Localização cromossômica	Idade de acometimento	% de casos de acometimento precoce	% Casos
PPA*	21	45 a 66	< 1	< 0,1
PSEN 1**	14	25 a 65	40	1 a 2
PSEN 2**	1	45 a 88	< 1	< 0,1
ApoE 4***	19	> 60	-	> 50

Legenda: \*PPA: Proteína precursora da  $\beta$ -amilóide; \*\*PSEN: Presenilina, tipos 1 e 2; \*\*\* ApoE4: Apolipoproteína E do tipo 4  
Fonte: SMITH, 1999

### Tratamento farmacológico para doença de Alzheimer

O tratamento para DA pode ser definido em quatro níveis. Em uma terapia específica, que tem como objeto reverter processos fisiopatológicos que levam a morte neuronal e à demência; em uma abordagem profilática, onde o intuito é retardar o início da demência e prevenir declínio cognitivo parcial ou provisório; tratamento sintomático, que visa restaurar, mesmo que parcialmente ou provisório, as capacidades cognitivas e habilidades funcionais; terapêutica complementar, que busca o tratamento das manifestações não cognitivas da demência, como

psicose, depressão, agitação psicomotora, distúrbios do sono e agressividade. Diversas substâncias psicoativas têm sido propostas para preservar ou restabelecer a cognição, comportamento e habilidades funcionais do indivíduo com demência. No entanto esses fármacos que estão aprovadas para o tratamento da DA restringem-se ao retardo da evolução natural da doença, permitindo apenas uma melhora temporária do estado funcional do paciente. (SCHNEIDER, 2013)

### Inibidores das colinesterases

Acontecem alterações em diferentes pontos das vias colinérgicas na DA. De um modo relativamente precoce há acometimento e perda neuronal no núcleo basal de Meynert, o que leva perda colina-acetil-transferase (ChAT), e conseqüentemente uma redução na capacidade de síntese da acetilcolina (ACh); nas fases iniciais da DA também ocorre uma perda de receptores nicotínicos. O resultado é uma redução na atividade colinérgica (VALE et al. 2011).

Os inibidores das colinesterases (I-ChE) são os principais fármacos atualmente licenciados para o tratamento específico da DA. Seu uso se baseia no pressuposto déficit colinérgico que acontece na doença, e busca aumentar a disponibilidade sináptica de acetilcolina, através da inibição das suas principais enzimas catalíticas, a acetil e a butirilcolinesterase. Possuem efeito sintomático discreto sobre a cognição, e em alguns casos beneficiando, também, certas alterações não cognitivas da demência (SCHNEIDER, 2013).

Os I-ChE podem ser classificados de acordo com reversibilidade e duração da inibição das colinesterases. A tacrina, galantamina e donepezil são inibidores reversíveis da acetilcolinesterases, respectivamente de duração curta, intermediária e longa. A rivastigmina é um inibidor pseudo-irreversível (ou lentamente reversível), de duração intermediária. O Metrifonato é um inibidor irreversível de duração longa, no entanto, ele teve seus estudos clínicos descontinuados devido sua toxicidade. (SERENIKI & VITAL, 2008).

**Tabela 2. Características gerais dos inibidores das colinesterases**

	Tacrina	Donepezil	Rivastigmina	Galantamina
Disponível no ano	1993	1997	1998	2000
Classe química	Acridina	Piperidina	Carbamato	Alcalóide fenantreno
Seletividade cerebral	Não	Sim	Sim	Sim
Tipo de inibição da colinesterase	Revers.	Revers.	Pseudo-irreversível	Revers.
Modulação alostérica de receptor nicotínico	Não	Não	Não	Sim
Enzimas inibidas <sup>1</sup>	AChE, BuChE	AChE	AChE, BuChE	AChE

Legenda: AChE: acetil-colinesterase; BuChE: butiril-colinesterase; Revers.: reversível.

Fonte: FORLENZA, 2005

O primeiro fármaco sintético aprovado para o tratamento da DA foi a tacrina, que é um inibidor reversível da acetilcolinesterase e também da butirilcolinesterase; possui ação curta e efeito moderado. No entanto, devido ao alto risco de hepatotoxicidade, interações medicamentosas e distúrbios gastrointestinais, além da necessidade de monitoração hepática e a dificuldade na administração (quatro doses por dias) fizeram com a tacrina caísse em desuso, sendo superada por fármacos mais novos (VALE et al., 2011; TIEDEMAN et al., 2011).

A rivastigmina é um inibidor tanto da acetilcolinesterase como da butirilcolinesterase, porém de uma forma pseudo-irreversível. Sua meia vida plasmática é de aproximadamente 1 hora, entretanto, a inibição enzimática persiste de 10 à 12 horas. Sua posologia é feita duas vezes ao dia, devido sua meia vida curta. Em 04 de setembro de 2012 a "Food and Drug Administration" (FDA) aprovou a rivastigmina via transdérmica na dose de 13,3 mg/24 horas para indivíduos com DA leve à moderada. Essa aprovação desta nova dosagem foi baseada em um estudo duplo-cego de 48 semanas, onde os indivíduos portadores da DA moderada mesmo sendo tratados com 9,5 mg/24 horas, continuaram experimentando declínio funcional e cognitivo. Já os pacientes com dose de 13,3 mg/24 horas apresentaram melhora significativa na função global quando comparados ao paciente que receberam 9,5 mg/24 horas e o fármaco mostrou-se segura mesmo com esta dosagem mais elevada (VALE et al., 2011; HITT, 2012).

O fármaco donepezil é um inibidor reversível da AChE, de duração longa; possui uma meia-vida em torno de 70 horas, sendo necessária apenas uma única administração diária. Seu tratamento se inicia com 5 mg e pode ser aumentado para 10 mg, conforme a resposta terapêutica. Ele foi o único IChE avaliado em um estudo duplo-cego, controlado, para estágio moderado a grave, demonstrando melhorias cognitivas, enquanto houve piora no grupo placebo (LIMA, 2008).

A galantamina é um inibidor reversível e competitivo da acetilcolinesterase, possuindo também apenas uma pequena atividade inibitória sobre a botirilcolinesterase. Desta forma, a galantamina se liga a uma subunidade do receptor nicotínico e estimula a ação intrínseca da acetilcolina. Entretanto, a relevância clínica desta ação moduladora não está clara. Sua meia vida plasmática é em torno de 7 horas e sua administração deve ser feita duas vezes ao dia. (VALE et al., 2011; STEFANI, MOREIRA, 2012).

Uma revisão sistemática pela *Cochrane Collaboration* a respeito dos IChE, comprovam que todos eles são eficientes sobre a função cognitiva, comportamento, atividades diárias e estado clínico global nas doses testadas mais elevadas em relação às mais inferiores, quando comparados ao placebo. No entanto essas doses mais altas provocam mais efeitos adversos como náuseas, vômitos, cefaleia, dores abdominais e anorexia, mais de uma forma geral são bem tolerados. Outros estudos mostram uma tolerabilidade discretamente maior para o donepezil em relação aos efeitos gastrointestinais. Entretanto, em relação à eficácia, não há diferença entre os I-ChE e a substituição de um fármaco por outro pode ser justificada pela intolerância ao fármaco pelo indivíduo e não pela falta de resposta clínica (STEFANI, MOREIRA, 2012).

Pela ausência de preditores clínicos ou biológicos de eficácia, justifica-se a prescrição de um inibidor da colinesterase para todos os indivíduos com diagnósticos de DA leve ou moderada, desde que não haja contraindicações para seu uso. Obviamente, o manejo racional desses medicamentos envolve também a decisão do momento de interrompê-las. Fármacos para demência devem ser descontinuados nos seguintes casos:

1. Quando o paciente tem má adesão ao tratamento;
2. Se a deterioração cognitiva mantém-se no mesmo ritmo prévio, após três a seis meses de tratamento;

3. Quando há rápida deterioração após um período inicial de estabilização;
4. Após um período de interrupção do tratamento, constata-se que o fármaco não está mais proporcionando benefícios. (LOVESTONE et al., 1997; FORLENZA, 2005).

Os I-ChE de segunda geração (donepezil, rivastigmina e galantamina) possuem propriedades farmacológicas semelhantes, embora algumas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas os diferenciem entre si. Os efeitos dos I-ChE ocorrem em um janela terapêutica de 30% a 60% de inibição da enzima, promovendo aumento da disponibilidade sináptica de acetilcolina. Os efeitos adversos desses fármacos também são semelhantes, apresentando em geral uma boa tolerabilidade. Os efeitos adversos que podem surgir são: (1) efeitos gastrointestinais: náuseas, vômito, diarreia, anorexia, dispepsia, dor abdominal, aumento da secreção ácida; (2) cardiovasculares: oscilação da pressão arterial, síncope, arritmia, bradicardia; (3) outros sintomas como tonturas, cefaleia, agitação, insônia, câimbras, sudorese, aumento da secreção brônquica, etc. (SCHNEIDER, 2013).

### Memantina

A memantina é antagonista não competitivo de afinidade moderada dos receptores tipo NMDA (N-metil- d-aspartato) que atua modulando os efeitos dos níveis tônicos patologicamente elevados do glutamato, que poderão levar à disfunção neuronal. Essas atividades conferem à memantina uma ação neuroprotetora contra a ativação excitatória de receptores de glutamato (VALE et al., 2011; SCHNEIDER, 2013).

A absorção oral é completa e sua meia-vida longa (60-80 horas). Devido sua eliminação ser renal e a metabolização hepática ser mínima, ocorrem poucas interações medicamentosas. Sua posologia é feita com doses iniciais diárias de 5 mg e no máximo 20 mg, proporcionando ao indivíduo benefícios sobre as funções cognitivas, motoras e comportamentais (VALE et al., 2011). Lima (2008) descreve um estudo multicêntrico de 28 semanas, duplo-cego e controlado, onde 181 indivíduos receberam memantina e placebo. Os indivíduos que foram tratados com memantina apresentaram evolução mais favorável nos escores de avaliação clínica e funcional do que os do grupo placebo.

Vale et al., (2011) também descreve um estudo onde foram realizados dois ensaios clínicos

aleatórios, onde foi comprovada a eficácia clínica e tolerabilidade da memantina para o tratamento da DA em estágio mais avançado.

### **Ginkgo-biloba**

O extrato de ginkgo-biloba, EGb761 possui princípios ativos (ginkgo flavoglicosídeos, terpenos e lactonas), cujo a ação promove o aumento do suprimento sanguíneo cerebral por vasodilatação e redução da viscosidade do sangue, atividade antioxidante, além de diminuir radicais livres de oxigênio nos tecidos nervosos. Em modelos laboratoriais o ginkgo-biloba exerce ação preventiva sobre a neurotoxicidade pelo  $\beta$ -amilóide, além de inibir vias apoptóticas e proteger os tecidos nervosos de contra lesão oxidativa (LUO et al., 2002).

Vale et al. (2011) relatou uma revisão com 36 ensaios clínicos, dos quais 9 tiveram duração de pelo menos seis meses, através dos quais classificou uso do ginkgo-biloba para tratamento cognitivo da DA como incerto e inconsistente. Desse modo, devendo, apenas ser utilizado como uma terapia complementar, por conta de seus potenciais antioxidante e vasodilatador.

### **Estrógenos**

Os estrógenos desempenham efeitos cerebrais mediante a transdução de sinais a partir de diferentes receptores neuronais, ativando fatores de crescimento, promovendo a liberação de neurotransmissores e aumentando o fluxo sanguíneo cerebral (SCHNEIDER, 2013).

Estudos feitos com um pequeno número de indivíduos descrevem que a reposição hormonal poderia exercer efeitos benéficos sobre a cognição na DA. No entanto estudos maiores contradizem essa informação. Um estudo foi realizado com 4894 mulheres entre 65 e 79 anos e que não apresentavam sinais de comprometimento cognitivo. Os resultados demonstraram que há benefício na suplementação estrogênica para um efeito protetor contra a evolução da DA. (LIMA, 2008).

### **Estatinas**

Diversos estudos mostram que existe uma ligação entre o metabolismo do colesterol e o genótipo da ApoE, com influência sobre a via metabólica da  $\beta$ -amilóide, com possíveis efeitos na DA. Portanto, em teoria seria possível usar as estatinas no tratamento da doença, no entanto, estudos epidemiológicos, com rigor metodológico, descartam essa associação e clinicamente não há evidências que comprovem o uso desse fármaco

para essa finalidade. (VALE et al., 2011; LIMA 2008).

### **Vitamina E (alfa-tocoferol)**

Diversos estudos descreveram que o estresse oxidativo, através da formação de radicais livres de oxigênio pode favorecer para a patogenia da doença de Alzheimer, justificando o emprego da vitamina E como coadjuvante no tratamento da DA. Um estudo realizado com metodologia adequada demonstrou benefícios com o uso dessa substância na DA. Entretanto uma revisão sistemática dos estudos realizados com alfa-tocoferol na DA não sustentam esses benefícios (FORLENZA, 2005; VALE et al. 2011).

### **Anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES)**

Devido aos processos inflamatórios que ocorrem ao longo da maturação das placas senis, como parte da cascata da  $\beta$ -amilóide, deste modo haveria um papel para os anti-inflamatórios. Estudos epidemiológicos descrevem que anti-inflamatórios poderiam exercer neuroproteção na DA. Por outro ponto, um estudo clínico multicêntrico randomizado e duplo-cego demonstrou que rofecoxib (inibidor seletivo da COX-2) em doses reduzidas não protegeram os pacientes contra a evolução clínica em indivíduos com a DA leve a moderada. Portanto não se justificando o uso dos AINES no tratamento ou prevenção da DA (LIMA, 2008; VALE et al., 2011).

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS:**

Pelo exposto, consta-se que mesmo após diversas pesquisas e estudos feitos sobre a doença de Alzheimer, ainda não se foi revelada uma cura para esta condição clínica. O tratamento disponível busca estacionar a progressão da doença e reverter os danos cognitivos nos pacientes. Atualmente o principal tratamento para DA são os inibidores das colinesterases. É importante salientar que mesmo não havendo cura para a doença, há controle por meio da farmacoterapia, que na maioria dos casos apresenta segurança e efetividade. Dessa forma, são necessários maiores estudos e pesquisas com a finalidade de buscar uma alternativa terapêutica ideal visando a regressão do quadro clínico do paciente.

### **REFERÊNCIAS**

ALVES, L. et al. Alzheimer's disease: a clinical

- practice-oriented review. **Frontiers in neurology**, v. 3, p. 63-63, 2011.
- BLENNOW, K.; LEON M. J.; ZETTERBERG, H. Alzheimer's disease. **Lancet** 368:387-403, 2006.
- CARVALHO, K. R. et al. O método Kabat no tratamento fisioterapêutico da doença de Alzheimer. **Revista Kairós**, São Paulo, v. 11, n. 2, p. 181-195, 2008.
- CHAVES, M. B.; AVERSI-FERREIRA, T. A. Terapia medicamentosa da doença de Alzheimer. **Revista Eletrônica de Farmácia**, Goiás, v. 5, n. 1, p. 1-7, 2008.
- COELHO, G.G et al. Os impactos na saúde do cuidador familiar de pessoas com Doença de Alzheimer: uma revisão bibliográfica. **Revista Ciência e Estudos Acadêmicos de Medicina**, v. 1, n. 3, 2015.
- FORLENZA, O. V. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. **Revista de psiquiatria clínica**, v.32, n. 3, p. 137-48, 2005.
- GENIN, E. et al. APOE and Alzheimer disease: a major gene with semi-dominant inheritance. **Mol Psychiatry**, 903-7, Set, 2011.
- HITT, E. FDA Approves Higher-Dose Rivastigmine Patch in Alzheimer's. 2012 Disponível em: <<http://emedicine.medscape.com>>. Acesso em: 14 de maio de 2015.
- KLAFKY, H. et al. Therapeutic approaches to Alzheimer Disease. **Brain**, v.129, p. 2840-2855, 2006.
- LIMA, D. A. Tratamento Farmacológico da Doença de Alzheimer. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto**, p. 78-87, 2008.
- LIMA, T.; MELLO, L. Síndrome de Down / Mal de Alzheimer. **Laboratório de Neurofisiologia, Unifesp**, 2006.
- LIU, G. et al. Nanoparticle-chelator conjugates as inhibitors of amyloid- $\beta$  aggregation and neurotoxicity: A Novel Therapeutic Approach for Alzheimer Disease. **Neurosci Lett**, v. 455, n. 3, p. 187-190, 2009.
- LÓPEZ, O. L.; DEKOSKY, S. Neuropatología de la enfermedad de Alzheimer y del deterioro cognitivo leve. **Revista de Neurologia**, v. 37, n. 2, p. 155-163, 2003.
- LOVESTONE, S. et al. Guidelines on drug treatments for Alzheimer's disease. **Lancet**, p. 68, 1997.
- LUCATELLI, J. F. et al. Influência da genética sobre a doença de Alzheimer de início precoce. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 36, n. 1, p. 25-30, 2009.
- LUNDEBECK. **Exib (Memantina). Monografia do produto**, Jan, 2004.
- LUO, Y. et al. Inhibition of amyloidbeta aggregation and caspase-3 activation by the Ginkgo biloba extract EGB761. **Poc Natl Acad Sci USA**, 2002.
- MEDEIROS, R. **A doença de Alzheimer como um processo neuroinflamatório**. Tese (doutorado em Farmacologia) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 139, 2007.
- MOREIRA, P. A.; STEFANI, F. Y. **Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer**. p. 1-12, 2012.
- MOUNT, C.; DOWNTON, C. Alzheimer disease: progresso or profit? **Nat Med** 12:780-4, 2006.
- NAVARRO, K. C. L. T. **Transmissão de agregados beta-amilóide por mecanismo semelhante ao prion**. Faculdade de Medicina da UFMG, 2012. Disponível em: <<http://www.medicina.ufmg.br>>. Acesso em: 14 de maio de 2015.
- NITRINI, R et al. Diagnosis of Alzheimer's disease in Brazil: cognitive and functional evaluation. Recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 63, n. 3A, p. 720-727, 2005.
- PEREIRA, P. M. C. M. **Doença de Alzheimer: Perspectivas de tratamento**. Dissertação de mestrado – Universidade da Beira Interior, Corvilhã, 43, 2013.
- ROGAEVA, E et al. The neuronal sortilin-related receptor SORL1 is genetically associated with Alzheimer disease. **Nature genetics**, v. 39, n. 2, p. 168-177, 2007.
- SCAZUFCA, M. et al. Investigações epidemiológica sobre demência nos países em desenvolvimento. **Revista de Saúde Pública**, v.

36, n. 6, p. 773-778, 2002.

SCHNEIDER, Lon S. Alzheimer disease pharmacologic treatment and treatment research. **CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology**, v. 19, n. 2, Dementia, p. 339-357, 2013.

SERENIKI, A.; VITAL, M. A. B. F. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. **Revista de Psiquiatria**, RS, v. 30, n.1 Supl, 2008.

SILVA, T. et al. **Toxicidade induzida pelo peptídeo A $\beta$ 25-35 nas formas oligomérica e fibrilada**. Salão de iniciação científica, RS, v. 21, p. 19-23, 2009.

SMITH, M. A. C. Doença de Alzheimer. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 21, p. 3-7, 1999.

TIEDEMAN, M. et al. Doença de Alzheimer: opção de tratamentos atuais e desenvolvimentos futuros. **Patient Care**, p. 44-59, dez., 2011.

VALE, L. A. C. et al. Tratamento da Doença de Alzheimer. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 5, n. 1, p. 34-48, 2011.

VIEGAS et al. Doenças de Alzheimer: Caracterização, Evolução e Implicação do Processo Neuroinflamatório. **Revista Virtual de Química**, v. 3, n. 4, p. 286-306, 2011.

