
Artigo de Revisão

Terapias farmacológicas e não farmacológicas no tratamento da Doença de Alzheimer – Uma Revisão Narrativa da Literatura

Pharmacological and non-pharmacological therapies in the treatment of Alzheimer's Disease – A Narrative Literature Review



<http://dx.doi.org/10.18316/sdh.v9i3.7098>

Bruna Machado¹, Liana Antunes^{1*}

RESUMO

Introdução: a doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de neurodegeneração associada ao envelhecimento da população que acarreta grande impacto socioeconômico. Idosos acima de 65 anos são os mais acometidos e os fármacos até o momento para o tratamento visam à melhora dos sintomas e o retardo do progresso da doença.

Materiais e Métodos: para a busca dos artigos foram utilizados os descritores “Alzheimer”, “Farmacocinética”, “Farmacologia”, “Agonistas Colinérgicos”, “Receptores de Glutamato”, bulas dos medicamentos e os dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, além de artigos das bases de dados como Pubmed. **Resultados:** os fármacos mais utilizados no momento são os que atuam nas vias colinérgicas e glutamatérgicas, ambas estão disponíveis pelo SUS e são as primeiras terapêuticas a serem prescritas, sendo a última usada em casos mais graves da doença. Há também novos medicamentos que ainda precisam de estudos adicionais para avaliar sua eficácia,

entre eles a imunoterapia e uma possível vacina com anticorpos contra o agregado amilóide. Existem as terapias alternativas, como praticas de exercícios físicos que ajudam a retardar o avanço da doença.

Conclusão: o cenário farmacológico da DA oferta medicamentos onde já se conhece exatamente sua farmacocinética, farmacodinâmica e efeitos colaterais associados, mas pode-se perceber que ainda há opções medicamentosas que precisam de estudos adicionais para futuramente ser uma opção terapêutica, o que mantém a esperança de que ainda se possa encontrar medicamentos com maior eficácia, menos toxicidade e efeitos colaterais.

Palavras-Chave: Alzheimer; Farmacocinéticos; Farmacologia; Agonistas Colinérgicos; Receptores de Glutamato.

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is the most common form of neurodegeneration associated with the aging of the population that has a great socioeconomic impact. Elderly people over 65 years of age are the most affected and the drugs so far for treatment aim to improve symptoms and slow the progress of the disease. **Methods:** the descriptors “Alzheimer's”, “Pharmacokinetics”, “Pharmacology”, “Colynergic Agonists”, “Glutamate Receptors”, medicine leaflets and data from the Brazilian Institute of Geography and Statistics were used for the search of articles, as well as articles from databases such as Pubmed. **Results:** the most used drugs at the moment are those that act on cholinergic and glutamate pathways, both are available by SUS and are the first therapies to be prescribed, the latter being used in more severe cases of the disease. There are also new

¹ Faculdade de Biomedicina, Centro Universitário Ritter dos Reis (UNIRITTER)

***Autor correspondente:** Liana Antunes. Centro Universitário Ritter dos Reis (UNIRITTER). Avenida Manoel Elias, 2001 – Passo das Pedras – Porto Alegre – RS.

E-mail: liana_antunes@uniritter.edu.br

Submetido em: 27.06.2020

Aceito em: 16.12.2020

drugs that still need additional studies to evaluate their efficacy, among them immunotherapy and a possible vaccine with anicorps against the amyloid aggregate. There are alternative therapies, such as physical exercises that help to slow the progress of the disease. **Conclusion:** the pharmacological scenario of DA offers drugs where one already knows exactly its pharmacokinetics, pharmacodynamics and associated side effects, but one can see that there are still drug options that need additional studies to be a therapeutic option in the future, which maintains the hope that one can still find drugs with greater effectiveness, less toxicity and side effects.

Keywords: Alzheimer's Disease; Pharmacokinetics; Pharmacology; Cholinergic Agonists; Glutamate Receptors.

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de neurodegeneração ou demência associada ao envelhecimento da população a qual acarreta grande impacto socioeconômico¹. Essa patologia foi descrita pela primeira vez em 1907 pelo médico alemão Alois Alzheimer, sendo este o nome da doença em sua homenagem².

No Brasil, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) estima-se que a população de idosos aumentou de forma desigual. Nos anos 80 havia 8 milhões de idosos no país e este número aumentou para 30 milhões em 2017. Além disso, é possível que em 2050 esses números sejam ainda maiores, o que poderá corresponder a 29,33% da população do país. Estima que existam 15 milhões de pessoas com a doença no mundo e que esse número poderá dobrar a cada 20 anos. No Brasil acredita-se que existam 2 milhões de portadores de demências, sendo de 40 a 60% destes do tipo Alzheimer³.

Os idosos acima de 65 anos de idade são as pessoas comumente afetadas pela DA, todavia, também pode acometer a população adulta entre os 40-50 anos de idade⁴. O primeiro sintoma observado é a perda da memória recente, ocasionada pelo acúmulo de placas protéicas β -amiloide no espaço extracelular e de emaranhados neurofibrilares da proteína tau no interior dos neurônios, o que acarreta em danos e morte neuronal; pode haver mudanças sutis de

comportamento, ansiedade e depressão, delírios e alucinações, evoluindo para a perda de nexo, incontinências e imobilidade física⁵.

Na prática, o diagnóstico da DA é clínico, isto é, depende da avaliação feita por um médico, através da realização de exames sanguíneos e de imagem, preferencialmente a ressonância magnética (RM) do crânio⁶. Os resultados de todos os exames são associados ainda a história e da observação do comportamento do indivíduo, podendo desta forma dar o diagnóstico correto e possibilitar o tratamento farmacológico⁶.

Os tratamentos farmacológicos disponíveis para essa enfermidade agem em dois sistemas que são prejudicados no decorrer da doença, o sistema colinérgico e o glutamatérgico⁷. Além disso, cabe ressaltar que o tratamento visa apenas o atraso da progressão da doença, bem como a melhora da sintomatologia.

O sistema colinérgico desempenha um importante papel em funções cerebrais como memória, aprendizado, dentre outros e durante a doença sua função é atingida drasticamente⁸. Os fármacos anticolinesterásicos atuam amplificando a resposta da acetilcolina remanescente, por meio da inibição da enzima que promove sua clivagem na fenda sináptica, a acetilcolinesterase. Os medicamentos disponíveis desta classe para a DA são donepezila®, galantamina® e rivastigmina®⁹.

O sistema glutamatérgico possui papel na cognição cerebral, assim como o colinérgico, relacionado à aprendizagem e memória, sendo afetado nos estágios mais graves da DA⁹. O neurotransmissor glutamato é liberado em maiores quantidades ao longo da doença, este em excesso, gera uma excitação celular neuronal que é tóxica e ocasiona a morte das células¹⁰. Há apenas um fármaco desta classe disponível, a memantina®, que age antagonizando as ações do glutamato no receptor N-metil-D-aspartato¹⁰.

O objetivo do presente trabalho é descrever sobre os principais fármacos utilizados no tratamento da Doença de Alzheimer, de forma a compreender a farmacocinética, farmacodinâmica e seus efeitos adversos.

MATERIAIS E MÉTODOS

A busca dos artigos incluiu pesquisas em

bases eletrônicas e busca manuais de citações nas publicações. As bases eletrônicas utilizadas foram Pubmed, literatura internacional em Ciências da Saúde (MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) sobre a DA e bulas de medicamentos online. Artigos de 2009 a 2019 foram utilizados.

Para a busca dos artigos foram utilizados os descritores em Ciências da Saúde (DeCs): Doença de Alzheimer; Farmacocinética; Farmacologia; Agonistas Colinérgicos; Receptores de Glutamato. Foram utilizados artigos em inglês, português e espanhol.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fármacos Colinérgicos

Até o momento há três fármacos desta linha disponível no mercado e pelo SUS, os quais são indicados para tratamento de casos leves e moderados da DA⁷.

O Donepezil®, também conhecido pelo nome do seu princípio ativo cloridrato de donepezila é um medicamento administrado via oral e deve ser utilizado 5mg antes de dormir. O seu efeito é alcançado após duas semanas do início do tratamento, e após quatro a seis semanas a dose pode ser aumentada para 10mg por dia¹⁰.

O preço de mercado varia conforme a quantidade de comprimidos, entre outros, em média uma caixa de 5mg com 30 comprimidos custa de R\$ 190,00 a R\$ 200,00, variando entre as empresas que disponibilizam o fármaco. No SUS há disponibilidade do fármaco para o paciente com DA.

Seu mecanismo de ação consiste em aumentar a concentração de acetilcolina (ACh) na fenda sináptica, através da inibição da quebra desta pela acetilcolinesterase (AChE), sendo altamente seletivo para esta enzima^{2,12}.

No que se refere a farmacocinética, o Donepezil® é bem absorvido pela via oral independente da ingestão simultânea com alimentos, e atinge o limiar de concentração plasmática de 3 a 4 horas após seu uso. Seu metabolismo hepático de primeira passagem utiliza a via do citocromo P-450 que pode gerar uma

potencializarão ou inibirão do efeito da medicação dependendo de qual interação medicamentosa ocorrer entre eles¹³.

A maior parte do fármaco é excretada através da urina. Os principais efeitos adversos ocorrem comumente no trato gastrointestinal, que resulta em náuseas, vômitos e diarreia, atribuídos à ação colinérgica periférica do fármaco. A ocorrência desses efeitos é vista nas primeiras semanas após o início do tratamento¹³.

O uso do Donepezil® foi associado a uma redução de 38% no declínio cognitivo dos pacientes portadores de DA^{14,15}. Importante ressaltar que esse fármaco foi produzido substituir a Tacrina®, medicamento que foi muito utilizado nos anos 90, porém, com o passar dos anos em torno de 30-50% dos pacientes que faziam uso da Tacrina® acabaram apresentando hepatotoxicidade¹⁴.

O Exelon® tem como princípio ativo a rivastigmina, e o seu uso inicia com doses de 3 mg/dia por via oral, podendo após 2 semanas aumentar a dose para 6 mg/dia e assim sucessivamente, de acordo com a necessidade de cada paciente. A dose máxima permitida e padronizada é de 12 mg/dia, havendo necessidade de manter duas semanas de intervalo entre o aumento das dosagens⁷.

Também pode-se utilizar o adesivo transdérmico do Exelon®, seguindo a mesma lógica das dosagens via oral. Pacientes em uso da substância via oral podem ser transferidos para a via transdérmica sem risco, seguindo a regra de que se a dose oral for 6 mg/dia, deve-se utilizar o adesivo de 5cm. Custa em torno de R\$ 96,32 a R\$655,68. As duas versões em adesivo e comprimido estão disponíveis pelo SUS⁷.

Em relação a farmacodinâmica, o Exelon® atua inibindo sensivelmente e de forma pseudo-irreversível a AChE e a Butirilcolinesterase (BChE), além de ser um fármaco seletivo para o hipocampo e o córtex cerebral. Essa inibição simultânea representa certo benefício adicional ao tratamento, já que a BChE pode estar aumentada nas fases mais avançadas da doença, porém, pode estar relacionada a maior incidência de efeitos colaterais periféricos como: reações gastrointestinais, agitação, confusão, ansiedade, dor de cabeça, sonolência, fadiga, perda de peso e tremor^{15,16}.

Seu mecanismo de ação consiste em uma rápida absorção, atingindo a concentração

plasmática máxima em uma hora após sua administração oral. Já a forma transdérmica consiste em liberação contínua durante o dia. Por ligar-se fracamente as proteínas plasmáticas, sua ingestão com alimentos é contraindicada, pois pode ocasionar um atraso na absorção do fármaco, em até 90 minutos. Além disso, atravessa rapidamente a barreira hematoencefálica².

O Exalon® é o único fármaco da classe dos colinérgicos que não possui envolvimento com as isoenzimas do citocromo P450 em seu metabolismo, o que resulta em uma diminuição de sua interação com outros fármacos. A excreção ocorre por via renal, sendo 90% eliminados em 24 horas², e os efeitos adversos mais comuns são náuseas, diarreia, vômitos, fraqueza muscular, perda de apetite, perda de peso, tontura, sonolência e dor estomacal¹⁷.

O Razadyne® mais conhecido pelo seu princípio ativo denominado Bromidrato de galantamina foi aprovado em 2001 e é indicado para o tratamento da DA em casos leves a moderados. Utiliza-se uma dose inicial de 8 mg/dia por via oral pela manhã, após quatro semanas pode se aumentar a dose chamada de manutenção para 16 mg/dia, e após 12 meses a dose pode ser aumentada para a máxima permitida que é 24 mg/dia. Em casos de insuficiência renal e hepática a dose máxima é de 16 mg/dia⁷.

Seu preço varia entre 70,00 e 140,00 reais, e está disponível também pelo SUS. É derivado dos lírios, da espécie *Galanthus nivalis*. Sua farmacodinâmica consiste em inibir especificadamente, competitivamente e reversivelmente aAChE, e possui duplo mecanismo de ação envolvendo a modulação alostérica dos receptores nicotínicos, potencializando a transmissão colinérgica¹².

A farmacocinética é de rápida absorção após administrada por via oral e o pico de concentração plasmática é alcançado após uma hora depois de sua ingestão. A meia vida plasmática varia de 8 a 24 horas, sendo necessária a ingestão de 2 doses diárias^{12,13}. Os efeitos colaterais mais comuns são náuseas, vômitos, diarreia, perda de peso, tontura, dor de cabeça e cansaço¹⁸.

Glutamatérgicos

Atualmente para o tratamento da DA existe

apenas um medicamento desta classe disponível no mercado, a Memantina®, mais conhecida pelo seu princípio ativo denominado Cloridrato de memantina. Sua dose inicial é de 5 mg/dia por via oral, e a dose aumenta conforme a necessidade do paciente, sendo a dose máxima permitida de 20 mg/dia. Importante ressaltar que o aumento da dosagem deve possuir intervalos de uma semana entre elas⁷.

O preço de mercado deste fármaco varia de fornecedor para fornecedor, sendo o valor em média entre R\$ 35,59 a 140,00. A variação de preço ocorre pela disponibilidade do produto em caixas com 30 comprimidos ou mais, dependendo do fabricante e de sua dosagem.

A Memantina® está disponível no SUS e é um antagonista não competitivo de moderada afinidade dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Sua farmacodinâmica é ativada quando o glutamato é liberado de forma anormal pelas células danificadas. O fármaco tem a capacidade de evitar essa sequência destrutiva, deixando que apenas o glutamato necessário seja liberado e utilizado pelo corpo. Desta maneira, atua evitando a ativação excitotóxica de receptores de glutamato, apresentando assim uma ação neuroprotetora^{19,20,21}.

Sua farmacocinética consiste na absorção via trato gastrointestinal, o que promove uma biodisponibilidade sérica de 3h a 8h, não havendo risco de interação com outros fármacos por não utilizar a via do citocromo P-450. É necessário o uso de duas doses diárias para completar a dose usual de 20 mg/dia e sua eliminação é feita pela via renal²².

Os efeitos colaterais mais comuns são diarreia, vertigens, cefaleia, insônia, inquietação, excitação e cansaço²³. Casos de DA moderados a graves que podem utilizar doses estáveis de inibidores da acetilcolinesterase (IACHÉ), o tratamento pode ser combinado com a Memantina® por ser seguro, bem tolerado e por fornecer desempenhos melhores e favoráveis aos parâmetros cognitivos, funcionais e comportamentais. Em um estudo de Tariot et al, os pacientes que receberam memantina® associada ao donezepil® apresentaram melhores resultados que os portadores de DA que fizeram uso apenas de fármacos que atuam no sistema colinérgico²⁴.

Os casos de pacientes diagnosticados já no estágio grave ou mais avançado da doença, a terapia inicial deve ser a Memantina® e caso necessário pode ser adicionado um IACHe posteriormente²⁵.

Fármacos em fase de teste

Canabinoides

O uso terapêutico da Cannabis apresenta um efeito que pode retardar os efeitos progressivos da DA²⁶. Existem duas espécies de Cannabis que já foram estudadas e do qual se conhece seus efeitos, dos quais se destacam a Sativa e a Indica, que possuem altas concentrações de Canabidiol (CBD) e Tetrahydrocannabinol (THC)²⁷.

Em um estudo realizado por M. Sichler et al, 2017 em camundongos com Alzheimer induzido que apresentavam placas β -amiloide, receberam doses crônicas de 100mg/kg de THC por seis semanas e alguns testes foram realizados. O primeiro teste denominado "Rotarod" foi usado para medir a melhora do aprendizado motor, que mostrou um resultado melhor em comparação com o grupo placebo. O segundo teste utilizado foi o "Morris-Water-Maze" que demonstrou uma melhora na memória de curto e longo prazo com relação ao grupo placebo²⁸. Isso foi possível devido ao THC ser agonista do receptor CB1 na proteína G Inibitória (Gi) que leva à inibição da liberação de glutamato, o que sugere que a atividade destes receptores reduz a excitotoxicidade, que é uma das causas da DA, como visto ao descrever os fármacos glutamatergicos²⁹.

Os estudos sobre o CBD descrevem sua capacidade neuroprotetora resultante do seu poder antioxidante contra os radicais livres de oxigênio produzidos nos neurônios pela liberação excessiva de glutamato, o que diminui o dano neuronal promovido pelo depósito de β -amiloide. Segundo uma pesquisa realizada em 2012 por Campos et al, o CBD também atua protegendo as células neuronais do estresse nitrosativo, que está ligada ao envelhecimento, pois ele reduz o tamanho e o número dos telômeros. Além disso, possui a capacidade de criar novos neurônios, que são perdidos na DA³⁰.

Terapêutica Antiamiloide

Os fármacos com propriedades antiamiloides estão agrupados em três categorias e ainda estão em fase de experimentação, entre eles os inibidores da fibrilogênese, inibidores da formatação e promotores a depuração da β -amiloide³¹.

Dentro da categoria dos inibidores da fibrilogênese estão o quelante de metais clioquinol e o tramiprosate (NC-531), essas substâncias possuem em comum a propriedade de diminuir a transformação do peptídeo β -amiloide solúvel nos polímeros insolúveis³².

O clioquinol (iodoclorohidroxiquina) é um quelante de cobre, ferro e zinco, que consegue atravessar a barreira hematoencefálica. Em um estudo com 36 portadores da DA de moderada à grave foram randomizados em dois grupos, um grupo recebeu placebo e o outro recebeu clioquinol por 18 meses. Ao longo do estudo foram realizadas as dosagens séricas de cobre, ferro e zinco, e pode-se observar que o tratamento com o clioquinol foi bem tolerado e reduziu os níveis plasmáticos da proteína β -amiloide 42, além de elevar os níveis séricos de zinco. Observou-se nesse mesmo grupo uma menor taxa de deteriorização cognitiva quando comparado com grupo placebo. Por não haver informações sobre os efeitos colaterais do uso prolongado do clioquinol, fazem-se necessários ensaios de longa duração para a obtenção de maiores informações^{33,34}.

O tramiprosate (NC-531) age ligando-se a proteína β -amiloide solúvel impedindo sua interação com as glicosaminoglicanas, que supostamente são necessárias para a agregação e deposição desta. Estudos clínicos mostraram que é um medicamento seguro e tolerável em portadores da DA leve a moderada, ajudando a diminuir os níveis de β -amiloide 42 (Ap42) no líquido cefalorraquidiano^{32,35}.

Os inibidores da formação dos β -amiloides agem bloqueando a ação de enzimas proteolíticas, principalmente a betassecretase e a gamassecretase, que estão envolvidas na clivagem amiloide-gênica da PPA em peptídeos menores (Ap 1-40 e Ap 1-42)³².

Alguns estudos preliminares foram realizados com avagacestat e semagacestat, inibidores da gamassecretase, os quais revelaram redução na produção e no acúmulo dos β -amiloides. Porém,

os resultados preliminares de dois destes estudos de fase III de longo prazo com semagacestat não tiveram sua eficácia demonstrada. Estes estudos foram interrompidos porque verificou-se que não houve alteração na progressão da doença, sendo ainda associado a uma piora da cognição e das atividades diárias, e ainda houve um aumento no risco de desenvolvimento de câncer de pele^{36,37}.

O avagacestat atualmente é considerado um potente inibidor da formação de Ab40 e Ab42 com seletividade para os efeitos sobre proteína precursora amilóide (PPA) em relação a proteínas que podem interferir na proliferação celular, diferenciação e apoptose. Em um estudo fase II com pacientes com DA foi demonstrada sua segurança e tolerabilidade aceitável, porém não houve uma redução significativa nos marcadores da doença^{36,38}.

A inibição da enzima betassecretase é outro mecanismo de modificação potencial da evolução da DA, e foi testado em camundongos transgênicos um fármaco desta classe, que revelou diminuição da β -amilóide e melhora comportamento em portadores da doença. Ainda desempenham um papel na redução da carga de placas β -amilóide em fase inicial da doença e também em ratos idosos em fase tardia, demonstrando assim um possível benefício no tratamento desta categoria, porém necessita-se de mais estudos para elucidar todos os seus pontos positivos e negativos em humanos, tais como seus possíveis efeitos colaterais^{36,39}.

Imunoterapia

Uma das características da imunoterapia na DA é que uma resposta imunitária contra o autoantígeno precisa ser induzida, mas não pode causar reações autoimunes adversas. Atualmente os alvos dessa nova terapia são a inibição do acúmulo de deposição de Ap ($A\beta$ 42), correspondente ao principal peptídeo encontrado nas placas senis, e também a tau hiperfosforilada, que é responsável por formar os emaranhados neurofibrilares no interior das células nervosas, relacionada à progressão da doença^{36,40}.

Em um primeiro ensaio clínico, os pacientes receberam injeções do peptídeo $A\beta$ 1-42 para desencadear uma resposta imune de anticorpos, acabou sendo interrompida quando 6% dos pacientes desenvolveram meningoencefalite.

Por causa do efeito colateral deste ensaio, todos os atuais ensaios de imunização ativa são concentrados no epítipo de célula B ($A\beta$ 1-6 ou $A\beta$ 1-15) para produzir anticorpos, evitando resposta de células T inflamatórias^{36,40,41}.

Na vacina CAD106, $A\beta$ 1-6 foi acoplada a uma proteína transportadora heteróloga, para melhorar a resposta imune, e na Affitope é usado um peptídeo que imita o epítipo de célula B de Ap, porém sua sequência não possui similaridade com a verdadeira. O uso dessas vacinas possui resultados positivos e nenhuma inflamação autoimune^{32,36,40,41,42}.

Atualmente a abordagem mais promissora é a imunização passiva com anticorpos anti-Ap humanos. Anticorpos pré-formados $A\beta$ 42 são injetados por via intravenosa, com o objetivo de reduzir a carga amilóide no cérebro de portadores da DA, por meio de alguns mecanismos como a facilitação da fagocitose de amilóide pela microglia, a inibição da agregação amilóide ou através da ligação de anticorpos no sangue que gera um gradiente de concentração capaz de gerar um efluxo de $A\beta$ 42 no cérebro. Seus principais pontos negativos estão correlacionados a possíveis e de, mas vasogênico e micro-hemorragias cerebrais. Existem três terapias com anticorpos monoclonais, entre elas a Solanezumabe da Lilly, crenezumabe da Genentech e gantenerumab da Hoffmann La Roche, todas atualmente em fases II de ensaios clínicos^{32,36,40,41,43}.

Solanezumabe possui um bom perfil de segurança e mostrou desaceleração no declínio cognitivo em pacientes com DA leve, em comparação com o placebo. Esse anticorpo pode ligar-se preferencialmente a formas solúveis de Ap no líquido encefalorraquidiano, tendo a capacidade de mobilizar a Ap de deposições amilóides cerebrais^{36,40,41,44}.

Crenezumabe recebeu uma modificação para conter isoforma de imunoglobulina G (IgG) humana, com característica de ligação reduzida ao receptor Fc em outras células do sistema imunológico, esta modificação se deu para diminuir os casos de efeitos adversos, tais como micro hemorragias cerebrais e edemas vasogênicos^{36,40,41,46}.

Gantenerumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano do tipo IgG1 composto por dois epítopos separados de $A\beta$ 42 ($A\beta$ 3-11 e $A\beta$ 19-28),

que se liga a Ap fibrilar, mas não se liga a Ap solúvel. Este anticorpo pode induzir a fagocitose de fibrilas de Ap por micróglia cerebral, notando-se redução da amiloide cerebral, independente da dose do anticorpo administrado^{36,40,41,44}.

A imunização passiva e ativa contra a tau, que foram analisadas em ratos que possuíam diferentes peptídeos fosfo-tau, para imunização ativa, e anticorpos anti-tau, para imunoterapia passiva. A imunização passiva apresentou redução na formação de emaranhados neurofibrilares nos ratos imunizados, assim como benefícios funcionais em testes comportamentais. Na imunização ativa foram notadas suas propriedades em evitar prejuízos cognitivos^{32,36,40,41,42}.

Esses anticorpos podem passar a barreira hematoencefálica, em seguida entrar nos neurônios para modular a fosforilação e/ou degradação direta da tau. Essa forma de tratamento tem demonstrado que a redução da fosforilação da tau ocorre tanto em ratos idosos quanto em jovens, reduz ainda a forma solúvel da proteína tau que é tóxica, bem como a propagação intracelular que impede o início da agregação da proteína tau^{36,40,41,42}.

Essa forma de imunização apresenta resultados promissores e maior eficácia quando o início precoce, antes de quaisquer sintomas clínicos. Apesar desses resultados ainda há necessidade de estudos adicionais para maior entendimento de seu funcionamento^{32,36,40}.

Tratamentos alternativos

Ácido fólico e vitamina B12

Em um estudo descrito por Almeida et al., com a participação de 146 idosos de um centro clínico voltado para o estudo sobre envelhecimento cognitivo, foi aplicado os critérios para o diagnóstico de DA em todos os idosos, e aqueles que não possuíam a doença fizeram parte do grupo controle. Os pacientes com DA apresentaram redução significativa nas concentrações séricas de ácido fólico em comparação com o grupo controle, não tendo grande diferença entre os dois grupos nos níveis séricos de vitamina B12⁴⁷.

Níveis baixos de ácido fólico estão correlacionados a pior desempenho cognitivo relacionado à memória e velocidade psicomotora.

Os pacientes com DA não apresentaram deficiência de vitamina B12 clinicamente significativa que pudesse explicar os resultados presentes. Assim, os resultados apenas sugerem que a redução dos níveis de ácido fólico e B12 é uma alteração metabólica relacionada à fisiopatologia da DA e com efeito negativo na cognição desses pacientes⁴⁶.

No estudo realizado por Nicolía V. et al, em 2010, levantaram a hipótese sobre a relação do ácido fólico com a DA. O folato é um cofator no metabolismo de carbono, que gera a regeneração da metionina a partir da homocisteína que é um aminoácido sulfurado altamente reativo. Logo, pacientes com baixos níveis de ácido fólico podem apresentar níveis de homocisteína elevados, o que é neurotóxico e pode levar a alterações neurodegenerativas. Níveis baixos de folato, ligados a elevação de homocisteína circulante, ajudam a gerar elevada concentração de espécies de reativas de oxigênio e contribuem para a excitotoxicidade, disfunção mitocondrial e apoptose celular. Além disso, a diminuição dos níveis de folato determinam um desequilíbrio entre a quinase glicogênio sintase 3-beta (GSK-3b) e a proteína fosfatase 2A (PP2A), que leva a hiperfosforilação anormal da tau⁴⁶.

Os autores chegaram à conclusão de que há necessidade da avaliação dos aspectos nutricionais no paciente com DA e também de mais pesquisas para descobrir o papel do folato no aspecto fisiopatológico da doença, ainda destaca que apesar dos resultados anteriores não apresentarem déficit relativo, a suplementação de ácido fólico na alimentação pode ser uma das alternativas benéficas a longo prazo para reduzir o risco de DA⁴⁶.

Lítio

Trata-se de um cátion monovalente que é absorvido através do trato gastrointestinal e depende exclusivamente do equilíbrio hidroeletrólítico, pois não sofre metabolismo em nenhum nível, tendo sua excreção totalmente pelos rins, e possui uma meia vida de 12 horas. Dentre alguns efeitos colaterais estão o hipotireoidismo, psoríase, acne, polidipsia, poliúria, diarreia, diminuição da libido e tremores^{47,48}.

Seu principal mecanismo de ação que leva aos efeitos terapêuticos é a inibição da inositolmonofosfatase e do glicogênio-sintase-quinase-3. A GSK-3 β regula diversos processos celulares, entre eles a função de fosforilar enzimas que participam de vias que levam a neuroinflamação, apoptose e formação de placas amilóides quando usados em pacientes com DA, visam este efeito⁴⁷.

O lítio ajuda a diminuir degeneração neuronal/axonal através do aumento da compactação de β A e conseqüentemente, gera produção de placas β A menores com halo tóxico inferior, que diminui as lesões nos pacientes, como provado em um estudo com ratos transgênicos com DA. O tratamento com lítio ainda ocasiona a diminuição da atividade da GSK-3 β e conseqüentemente leva a uma diminuição da fosforilação da proteína tau^{48,49,50,51,52}.

Um estudo clínico em portadores da DA, verificou que o tratamento com micro doses de lítio foram eficientes para impedir a progressão do declínio cognitivo dos pacientes^{47,53,54}. Ainda é seguro e bem tolerado pela população acima de 80 anos, porém deve-se tomar o cuidado de realizar dosagem sérica de lítio a cada 3 meses e monitorar a função dos rins e da tireoide a cada seis meses⁵⁵.

Este tratamento não está disponível para o tratamento do Alzheimer, precisando-se de mais estudos sobre o assunto para que a ANVISA possa liberá-lo para uso terapêutico.

Resveratrol

Pertence à família dos estilbenos, sendo encontradas em abundância nas raízes do ruibarbo, amoras, amendoins e em partículas na pele das uvas vermelhas e seus derivados, como no suco de uva e vinho tinto⁵⁶.

Este composto na DA inibi a formação e extensão das fibrilas de β -amilóide, podendo ainda diminuir a secreção desta proteína⁵⁷. Em um estudo em modelo animal com DA, este fármaco mostrou reduzir a morte neuronal no hipocampo, impedir o déficit de aprendizagem e diminuir a acetilação da proteína co-ativadora reguladora da transcrição (PGC-1 α), de forma a evitar o prejuízo e o estresse cognitivo causado pela patologia⁵⁸.

Um estudo *in vitro* e *in vivo*, indicou que este composto reduz a toxicidade amilóide por diminuir a produção da proteína β -amilóide através da ativação de sirtuinas, enzima que também aumenta a depuração e o metabolismo através da ativação da proteína quinase e pode induzir a autofagia e a degradação lisossomal da β -amilóide⁵⁹.

Segundo as pesquisas nesta área, para a liberação desse fármaco para os pacientes com DA são necessários mais estudos com diversos portadores de Alzheimer para que sejam elucidados todos os benefícios e possíveis malefícios associados.

CONCLUSÃO

Os fármacos mais utilizados no tratamento da DA no Brasil visam apenas a melhora dos sintomas e não a cura da doença. Existem aqueles que atuam no sistema colinérgico e que são os primeiros a serem prescritos, e o glutamatérgico Memantina, que só é receitada em casos mais graves da doença.

As terapias alternativas, algo que vem sendo muito buscado em diversas patologias, parece também ter seus benefícios, todavia, são apenas resultados preliminares, como os canabinóides, que vem demonstrando uma melhora cognitiva e um papel inibitório da enzima β -secretase.

Por fim, havia uma esperança maior na imunoterapia, todavia, os resultados obtidos até o momento evidenciam maior eficácia quando o início da doença é precoce e antes do aparecimento dos sintomas clínicos da DA.

O cenário farmacológico da DA oferta medicamentos onde já se conhece exatamente sua farmacocinética, farmacodinâmica e efeitos colaterais associados, mas pode-se perceber que ainda há opções medicamentosas que precisam de estudos adicionais para futuramente ser uma opção terapêutica, o que mantém a esperança de que ainda se possam encontrar medicamentos com maior eficácia, menos toxicidade e efeitos colaterais, e quem sabe, a cura definitiva da doença.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Uniritter pelo suporte para a realização deste trabalho e a orientação de uma

profissional maravilhosa que ajudou para que esse sonho virasse realidade.

REFERÊNCIAS

- Talmelli LF, Vale FD, Gratão AC, Kusumota L, Rodrigues RA. Doença de Alzheimer: declínio funcional e estágio da demência. *Acta Paul Enferm.* 2013;26:219-25.
- Leite JC. A perspectiva do farmacêutico na doença de Alzheimer: a perspectiva do farmacêutico na doença de alzheimer. 2008. 67 f. Monografia (Especialização) - Curso de Farmácia, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2008.
- De EAEM da População. Projeção da População do Brasil por Sexo e Idade para o Período 1980-2050—Revisão 2004 Metodologia e Resultados.
- Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2011 Mar;7(3):137-52.
- World Health Organization. Dementia: a public health priority.
- Abraz. Diagnóstico (Internet). 2019. Available at: <<http://gg.gg/w1i12>>
- Ministério da Saúde (BR), Portaria SAS/MS n. 13, de 28 de novembro de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença de Alzheimer.
- Hampel H, Mesulam MM, Cuello AC, Farlow MR, Giacobini E, Grossberg GT, et al. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain.* 2018 Jul 1;141(7):1917-33.
- Anand R, Gill KD, Mahdi AA. Therapeutics of Alzheimer's disease: Past, present and future. *Neuropharmacology.* 2014 Jan 1;76:27-50.
- Adejare A. Drug discovery approaches for the treatment of neurodegenerative disorders: Alzheimer's disease. Academic Press; 2016 Sep 20.
- Cerqueira AA. Estratégias farmacológicas para as alterações precoces do comportamento na doença de Alzheimer. 2009. 83 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2009. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10316/16223>. Acesso em: 04 out. 2011.
- Guimarães, AJ. Cloridrato de Donepezila. Available at: <<http://gg.gg/w1i16>>
- Almeida JR. Estudos de modelagem molecular e relação estrutura-atividade da acetilcolinesterase e inibidores em Mal de Alzheimer. 2011. Dissertação (Mestrado em Física Biológica) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2011. doi:10.11606/D.60.2011.tde-21032011-102116. Acesso em: 2021-10-17.
- Waldemar G. Donepezil in the treatment of patients with Alzheimer's disease. *Expert Review of Neurotherapeutics.* 2001 Sep 1;1(1):11-9.
- Monteiro WH. Doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos. *Rev. Saberes, Rolim de Moura.* 2018 Jul;8(2).
- Pereira PMCM. Doença de Alzheimer : perspectivas de tratamento. 2013. 63 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2013. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.6/1484>. Acesso em: 13 nov. 2013.
- Mesulam M, Geula C. Butyrylcholinesterase reactivity differentiates the amyloid plaques of aging from those of dementia. *Ann Neurol.* 1994 Nov;36(5):722-7.
- Giacobini E, Spiegel R, Enz A, Veroff AE, Cutler NR. Inhibition of acetyl- and butyryl-cholinesterase in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease by rivastigmine: correlation with cognitive benefit. *J Neural Trans (Vienna).* 2002 Jul 1;109(7-8):1053-65.
- NOVARTIS. Exelon Patch – Bula (internet). 2016. Available at: <<http://gg.gg/w1i1c>>.
- Anand P, Singh B. A review on cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Arch Pharm Res.* 2013 Apr;36(4):375-99.
- Lima D. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto (TÍTULO NÃO-CORRENTE)*, [S.l.], v. 7, n. 1, set. 2014. ISSN 1983-2567. Disponível em: <<https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/view/9284/7190>>. Acesso em: 17 out. 2021.
- Parsons CG, Stöffler A, Danysz W. Memantine: a NMDA receptor antagonist that improves memory by restoration of homeostasis in the glutamatergic system-too little activation is bad, too much is even worse. *Neuropharmacology.* 2007 Nov 1;53(6):699-723
- Molino I, Colucci L, Fasanaro AM, Traini E, Amenta F. Efficacy of memantine, donepezil, or their association in moderate-severe Alzheimer's disease: a review of clinical trials, *Sci. World J.* 2013 (2013) 1–8.

24. Forlenza OV. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. Arch. Clin. Psychiatry (São Paulo). 2005;32:137-48
25. Jarvis B, Figgitt DP. Memantine. Drugs & aging. 2003 May;20(6):465-76.
26. Lemos L, Barcelar TS, Fialho M. Uso medicinal de canabinóides no tratamento da doença de Alzheimer. Maracanã: Revista Científica Eletrônica de Ciências Aplicadas da Fait, v. 1, 2019. Trimestral. Disponível em: http://fait.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/Sz4Hu8F09OpVB3t_2021-7-2-16-34-56.pdf. Acesso em: 01 abr. 2021
27. Piomelli D, Russo EB. The Cannabis sativa versus Cannabis indica debate: an interview with Ethan Russo, MD. Cannabis and cannabinoid research. 2016 Jan 1;1(1):44-6.
28. Sichler M, Löw M, Bayer T, Tucholla P, Bouter Y. Tetrahydrocannabinol (THC) improves motor and memory deficits in a sporadic Alzheimer-model. Pharmacopsychiatry. 2017 Sep;50(5):A24.
29. Ribeiro JA. A Cannabis e suas aplicações terapêuticas. 2014. 65 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014.
30. Campos AC, Moreira FA, Gomes FV, Del Bel EA, Guimaraes FS. Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. Philos Trans R Soc Lon Biol Sci. 2012 Dec 5;367(1607):3364-78.
31. Forlenza OV. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. Arch. Clin. Psychiatry (São Paulo). 2005;32:137-48
32. Ritchie CW, Bush AI, Mackinnon A, Macfarlane S, Mastwyk M, MacGregor L, et al. Metal-protein attenuation with iodochlorhydroxyquin (clioquinol) targeting A β amyloid deposition and toxicity in Alzheimer disease: a pilot phase 2 clinical trial. Arch Neurol. 2003 Dec 1;60(12):1685-91.
33. Jenagaratnam L, McShane R. Clioquinol for the treatment of Alzheimer's Disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006(1).
34. Aisen PS, Gauthier S, Ferris SH, Saumier D, Haine D, Garceau D, et al. Tramiprosate in mild-to-moderate Alzheimer's disease—a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre study (the Alphase Study). Arch Med Sci. 2011 Feb;7(1):102.
35. Aprahamian I, Stella F, Forlenza OV. New treatment strategies for Alzheimer's disease: is there a hope?. Indian J Med Res. 2013 Oct;138(4):449.
36. Hsu CK, Hsu CC, Lee JY, Kuo YM, Pai MC. Exacerbation of psoriatic skin lesions in a patient with Alzheimer disease receiving gamma-secretase inhibitor. J Am Acad Dermatol. 2013 Feb 1;68(2):e46-8.
37. Coric V, van Dyck CH, Salloway S, Andreasen N, Brody M, Richter RW, et al. Safety and tolerability of the γ -secretase inhibitor avagacestat in a phase 2 study of mild to moderate Alzheimer disease. Arch Neurol. 2012 Nov 1;69(11):1430-40.
38. Chang WP, Huang X, Downs D, Cirrito JR, Koelsch G, Holtzman DM, Ghosh AK, Tang J. β -Secretase inhibitor GRL-8234 rescues age-related cognitive decline in APP transgenic mice. The FASEB Journal. 2011 Feb;25(2):775-84.
39. Lambracht-Washington D, Rosenberg RN. Anti-amyloid-beta to tau-based immunization: developments in immunotherapy for Alzheimer's disease. ImmunoTargets Ther. 2013;2:105.
40. Wisniewski T, Goñi F. Immunotherapeutic approaches for Alzheimer's disease. Neuron. 2015 Mar 18;85(6):1162-76.
41. Lannfelt L, Möller C, Basun H, Osswald G, Sehlin D, Satlin A, et al. Perspectives on future Alzheimer therapies: amyloid- β protofibrils—a new target for immunotherapy with BAN2401 in Alzheimer's disease. Alzheimers Res Ther. 2014 Apr;6(2):1-8.
42. Wilcock DM, Gharkholonarehe N, Van Nostrand WE, Davis J, Vitek MP, Colton CA. Amyloid reduction by amyloid- β vaccination also reduces mouse tau pathology and protects from neuron loss in two mouse models of Alzheimer's disease. J Neurosci. 2009 Jun 24;29(25):7957-65.
43. Boutajangout A, Quartermain D, Sigurdsson EM. Immunotherapy targeting pathological tau prevents cognitive decline in a new tangle mouse model. J Neurosci. 2010 Dec 8;30(49):16559-66.
44. Almeida CC, Brentani HP, Forlenza OV, Diniz BS. Redução dos níveis séricos de ácido fólico em pacientes com a doença de Alzheimer. Rev Psiq Clín. 2012;39:90-3.
45. Nicolai V, Fuso A, Cavallaro RA, Di Luzio A, Scarpa S. B vitamin deficiency promotes tau phosphorylation through regulation of GSK3 β and PP2A. J Alzheimers Dis. 2010 Jan 1;19(3):895-907.
46. Schöwe NM. Relação entre o tratamento crônico com lítio e papel do sistema colinérgico na neuroinflamação. 2013. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013. doi:10.11606/D.42.2013.tde-11062014-145521. Acesso em: 2021-10-17.

47. Cerulli FG, de Souza HO, Gattaz WF, Schaeffer EL. Lítio crônico potencializa a sobrevivência de novas células induzida por enriquecimento ambiental no hipocampo de camundongos adultos. *Revista de Medicina*. 2013 Mar 20;92(1):78-80.
48. Trujillo-Estrada L, Jimenez S, De Castro V, Torres M, Baglietto-Vargas D, Moreno-Gonzalez I, et al. In vivo modification of Abeta plaque toxicity as a novel neuroprotective lithium-mediated therapy for Alzheimer's disease pathology. *Acta Neuropathologica Communications*. 2013 Dec;1(1):1-6.
49. Nery LR. Caracterização de modelos de experimentação baseados na Doença de Alzheimer em zebrafish. 2015. 84 f. Tese (Doutorado) - Curso de Biologia Celular e Molecular, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2015.
50. Engel T, Goni-Oliver P, De Barreda EG, Lucas JJ, Hernandez F, Avila J. Lithium, a potential protective drug in Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis*. 2008;5(3-4):247-9.
51. Forlenza OV, de Paula VJ, Machado-Vieira R, Diniz BS, Gattaz WF. Does lithium prevent Alzheimer's disease?. *Drugs & aging*. 2012 May;29(5):335-42.
52. Tung TC, Minatogawa-Chang TM, Taveira A. Novas perspectivas no uso do lítio. *RBM Rev. Bras. Med*. 2014.
53. Pomara N. Lithium treatment in Alzheimer's disease does not promote cognitive enhancement, but may exert long-term neuroprotective effects. *Psychopharmacology*. 2009 Jul 1;205(1):169.
54. Nunes PV, Wacker P, Forlenza OV, Gattaz WF. O uso do lítio em idosos: evidências de sua ação neuroprotetora. *Revista de Psiquiatria Clínica*. 2002;29:248-55.
55. Baur JA, Pearson KJ, Price NL, Jamieson HA, Lerin C, Kalra A, et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature*. 2006 Nov;444(7117):337-42.
56. Ono K, Naiki H, Yamada M. The development of preventives and therapeutics for Alzheimer's disease that inhibit the formation of β -amyloid fibrils (fA β), as well as destabilize preformed fA β . *Current pharmaceutical design*. 2006 Nov 1;12(33):4357-75.
57. Kim D, Nguyen MD, Dobbin MM, Fischer A, Sananbenesi F, Rodgers JT, et al. SIRT1 deacetylase protects against neurodegeneration in models for Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis. *The EMBO journal*. 2007 Jul 11;26(13):3169-79.
58. Donmez G, Wang D, Cohen DE, Guarente L. RETRACTED: SIRT1 Suppresses β -Amyloid Production by Activating the α -Secretase Gene ADAM10.
59. Vingtdeux V, Giliberto L, Zhao H, Chandakkar P, Wu Q, Simon JE, et al. AMP-activated protein kinase signaling activation by resveratrol modulates amyloid- β peptide metabolism. *J Biol Chem*. 2010 Mar 19;285(12):9100-13.