

AVANÇOS FARMACOLÓGICOS PARA O TRATAMENTO/RETARDO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Kaenna Baraúna¹
Pamela Santana²
Thassila Pitanga³

RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA) é um distúrbio neurodegenerativo crescente e irreversível que resulta em perda da memória e diversas disfunções cognitivas. Isso acontece porque a doença está associada a perda de neurônios colinérgicos do sistema nervoso central e a diminuição de neurotransmissores, resultando na demência e em casos mais extremos, a morte. O objetivo é descrever os tratamentos disponíveis e as pesquisas para novos tratamentos para a DA. Foi feita uma pesquisa nas bases de dados do PubMed e Scielo com os descritores Alzheimer, Farmacologia e Tratamento, tendo como corte de tempo cinco anos (2011-2016), havendo a seleção dos artigos de acordo com a leitura do resumo dos mesmos. Atualmente há tratamentos disponíveis para o retardo do avanço natural da doença, como administração de genes de fator de crescimento de nervos, de inibidores de colinesterase, da bunitilcolinesterase, tal como os medicamentos já utilizados, como a galantamina, a rivastigmina e a memantina. Havendo como propostas futuras a alternativa fitoterápica, fármacos multiativo, a protease de cisteína e a vacina. Os tratamentos farmacológicos disponíveis são eficazes e eficientes no retardo da evolução natural da DA, porém, há estudos de tratamentos para a possível cura da doença, tal como de preveni-la. Desde a fitoterapia à vacina, as possibilidades dão uma esperança tanto para os portadores da DA, como para os possíveis portadores por decorrência de fatores genéticos, e todos os que se preocupam com o possível desenvolvimento da mesma.

Palavras-chave: Alzheimer. Análise. Farmacologia. Revisão. Tratamento.

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é um distúrbio neurodegenerativo crescente e irreversível que resulta em perda da memória e diversas disfunções cognitivas (SMITH, 1999). Isso acontece porque a doença está associada a perda de neurônios colinérgicos do SNC e a diminuição de neurotransmissores, resultando na demência e em casos mais extremos, a morte (DIAS, et al, 2015).

Pode manifestar-se tarde, com incidência por volta dos 60 anos de idade, ocorrendo de maneira esporádica; ou precoce, com incidência por volta dos 40 anos de idade, que mostra recorrência familiar (SMITH, 1999). A DA é responsável por aproximadamente 60% dos

¹ Bacharelada em Biomedicina, Universidade Católica do Salvador, kaenna.campos@ucsal.edu.br

² Bacharelada em Biomedicina, Universidade Católica do Salvador, pamela.santana@ucsal.edu.br

³ Doutora em Patologia; Professora na Universidade Católica do Salvador, thassila.pitanga@pro.ucsal.br

casos de demência no mundo e aumenta com o envelhecimento, acarretando cerca de 1,5% nos idosos entre 60 a 64 anos e chega a 40% naqueles com idade superior a 90 anos (ALMEIDA-BRASIL, et al, 2016).

O estabelecimento da DA deve-se a um conjunto de eventos genéticos e ambientais. A causa da doença está relacionada ao acúmulo de placas senis, que tem como principal componente o peptídeo β -amiloide; e de emaranhados neurofibrilares no cérebro, acompanhados por grande perda de neurônios (DIAS et al, 2015). Esses fatores são responsáveis por 95% dos casos e resultam no estabelecimento da doença com diferentes graus de severidade. Três genes foram identificados como responsáveis pela forma rara da DA de início precoce: o gene da APP, o gene da PSEN1 e o gene da PSEN2. Entretanto, mutações nesses genes acarretam apenas 5% do total de casos de DA (FRIDMAN et al, 2004).

Esse trabalho constitui-se numa revisão de literatura, que objetiva a descrição dos tratamentos disponíveis para a DA, tal como as propostas futuras que estão em estudo. Em prol da construção desse trabalho, foi feita uma revisão bibliográfica de artigos indexados na base de dados do PubMed e do Scielo, publicados no período entre 2010 e 2016, utilizando os descritores Alzheimer, Farmacologia e Tratamento, os selecionando de acordo com a análise efetuada a partir da leitura do resumo dos artigos.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 Tratamentos recentes para a doença de Alzheimer

Com o passar dos anos e o aumento da demanda de pacientes com DA, as opções de tratamento e retardo se tornaram um grande obstáculo para a medicina. O desenvolvimento de fármacos seguros e eficazes se tornou um objetivo cobiçado de modo internacional.

Entretanto, a base para a compreensão da degeneração neuronal na DA está na descoberta dos mecanismos que causam a doença. Contudo, alguns experimentos tiveram sucesso na descoberta e sem a presença de efeitos adversos preocupantes.

2.1.1 Fator de Crescimento de Nervos (NGF)

Em 2001 foi realizada a primeira administração dos genes em um adulto, utilizando o gene do NGF em pacientes em estágio inicial. A partir dos estudos, foi constatado que o uso de NGF por um longo período de tempo pode reduzir a alteração ou a morte celular e estimular a função dessas células atrasando assim a redução do seu funcionamento. No

mesmo, foi observado melhoria dos déficits cognitivos. A próxima fase é medir os resultados cognitivos nos pacientes com DA depois do tratamento prolongado (TUSZYNSKI, et al, 2015).

2.1.2 Inibidores de Colinesterase (IChE)

Quando há uma atrofia dos núcleos de Meynert, que são responsáveis pela produção de colina acetiltransferase (CAT), há um retardo na produção de CAT, diminuindo os níveis de ACh na fenda sináptica. A estratégia mais conhecida atualmente é o tratamento com os inibidores da colinesterase (IChE). Como a DA está relacionada à diminuição das taxas de ACh, a ideia é utilizar o IChE para liberação de ACh na fenda sináptica, melhorando a resposta parassimpática(DIAS, et al, 2015).

Até então, o tratamento da DA é apenas para diminuir os sintomas, tanto comportamentais quanto cognitivos e procurando retardar ao máximo a evolução, garantindo uma melhora na qualidade de vida, mas sem oferecer ainda a cura. O Sistema Único de Saúde (SUS) já disponibiliza gratuitamente para os cadastrados no CEAF, seguindo normas e critérios estabelecidos pelo protocolo. Devido a burocracia do acesso aos medicamentos, a efetividade do tratamento pode ser alterada, motivo pelo qual o IChE foi contraindicado no Brasil (ALMEIDA-BRASIL, et al, 2016).

2.1.3 Butilcolinesterase (BuChE)

Outra colinesterase com alvo terapêutico é a butirilcolinesterase (BuChE) que está presente nas células gliais, nos neurônios e no tecido endotelial e atuam com a AChE no controle dos níveis de ACh. Na DA nota-se algumas alterações inflamatórias no cérebro, geralmente nas regiões com acúmulo amiloide, que fazem com que células microgлияis sejam ativadas, migrando e fagocitando células defeituosas. A partir da ativação, a microglia libera mediadores pró- inflamatórios, como fatores complemento e citocinas capazes de contribuir na morte neuronal. Isso pode ocorrer nos primeiros estágios da DA (DIAS, et al, 2015).

2.2 Fármacos aprovados e disponíveis

Atualmente estão dispostos para venda algumas opções de fármacos. Estudos realizados com a galantamina (Reminyl®) em pacientes com DA leve e moderada comprovam que houve uma melhoria do reconhecimento das palavras durante as primeiras 4 semanas de administração. Foi observado nos pacientes em que administravam a galantamina

inicial se havia o resultado esperado, sendo um preditor da utilização ou não da galantamina consequente. Os resultados mostraram que a melhoria através da administração inicial pode ser um indicador de confiança para o tratamento com a galantamina ao longo prazo (OHNISHI et al, 2014).

A rivastigmina (Exelon®) mostrou sua eficácia num estudo em doentes com DA moderada onde houve uma melhora significativa. A rivastigmina oral foi eficaz em comparação com placebo na DA moderadamente grave, onde os pacientes mostravam declínio funcional e cognitivo anterior ao tratamento. Uma análise agrupada de dados de ensaios clínicos sugere que a rivastigmina pode continuar a fornecer benefícios em estágios mais avançados da doença (FARLOW et al, 2013).

A memantina (Namenda®) tem sido usada para tratar pacientes com DA (predominantemente moderada a grave) por mais de 10 anos. Foi aprovada para o tratamento da doença de Alzheimer moderada a grave no Japão em 2011. O uso em 24 semanas mostrou um menor grau de agravamento em comparação com aqueles que receberam placebo, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa (NAKAMURA et al, 2014).

2.3 Propostas futuras

2.3.1 Alternativa Fitoterápica

Danggui-Shaoyao-San (DSS) consiste numa fórmula à base de plantas. Estudos recentes mostram que DSS tem um efeito sobre o sistema neurológico. Além disso, melhora a disfunção do sistema nervoso colinérgico central e redução induzida por escopolamina nos níveis de ACh. Os estudos indicam que a fórmula tradicional de DSS tem potenciais propriedades modificadoras da doença, incluindo os seus efeitos bem comprovados de anti-inflamação e atividades antioxidantes. Por isso, pode não só contribuir para a melhoria sintomática, mas também desempenhar papéis importantes para o tratamento de doenças neurodegenerativas (FU et al, 2016).

2.3.2 Fármacos Multialvo

Uma nova estratégia terapêutica surge para suprir à ineficiência de medicamentos que utilizam fármacos únicos na sua composição, com o intuito de conseguir melhores resultados nos tratamentos, a polifarmacologia. Através de combinações de fármacos, a polifarmacologia visa ser uma proposta futura para o tratamento de doenças neurodegenerativas, como a DA. Como essas doenças são caracterizadas por desencadear uma série de eventos tanto

fisiológicos quanto bioquímicos, a proposta é um fármaco que atue, direta ou indiretamente, atingindo multialvos, bloqueando os eventos em cascata (DIAS et al, 2015).

2.3.3 Protease de Cistina

Estudos mostram que a protease de cisteína, além de desempenhar um papel crucial na patologia, sendo um alvo razoavelmente bom para drogas, exerce um papel importante, podendo abrir novas perspectivas para terapias ou possibilidades de novas abordagens para o desenvolvimento de drogas, onde até o seu inibidor, cistatina C (CYSC), cumpre um papel de proteger as células neuronais a partir de um mecanismo que pode induzir a morte celular em doenças neurodegenerativas, como a DA. Sendo assim, baixos níveis de CYSC podem contribuir para o aumento da vulnerabilidade neuronal, prejudicando a habilidade de neurodegeneração das células (HASANBASIC et al, 2016).

2.3.4 Vacina

Em 1999, a indústria farmacêutica Elan informou que a imunização ativa poderia reduzir a patologia. Como a imunização passiva com mAbs foi capaz de limpar as placas, ficou claro que os anticorpos eram as moléculas efetoras relevantes induzidas pela vacinação. O mecanismo exato de ação é, no entanto, ainda sob debate. Anticorpos específicos de Ap poderiam ser encontrados em mais da metade dos pacientes com DA imunizados em fase I de ensaios sem eventos. Adversos notáveis encorajados por dados de segurança positivos foram testados em um ensaio relativamente maior de fase II com 372 pacientes com DA para avaliar a segurança, bem como a eficácia da terapia. No entanto, o tratamento teve que ser interrompido prematuramente.

Embora os pacientes responderam bem ao tratamento com corticosteróides, o risco foi considerado de desenvolvimento muito alto e ainda mais da vacina interrompido. No entanto, a análise detalhada dos parâmetros de segurança e eficácia do estudo rendeu uma riqueza de informações para o próximo desenvolvimento de vacinas Generation. Imediatamente após os problemas com o julgamento de Elan / Wyeth, não ficou claro se as células T ou B foram responsáveis pelos efeitos colaterais. As células efectoras preferidas eram as células T, como anticorpos são considerados os efeitos ou as moléculas responsáveis pela remoção da placa. De fato, a evidência foi acumulando que as células T estavam causando os problemas. Uma prova importante foi que a análise subsequente revelou que os efeitos colaterais não se correlacionaram com anticorpos. Além disso, as células T infiltrantes foram encontrados no

cérebro de pacientes doentes que sugeriu células-T específicas de Ap a ser a causa do lado observado os efeitos, o design da vacina pode ter de ser uma razão chave para a imunopatologia (FETTELSCHOSS, et al, 2014).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os tratamentos farmacológicos disponíveis são eficazes e eficientes no retardo da evolução natural da Doença de Alzheimer (DA), porém, há estudos de tratamentos para a possível cura da doença, tal como de preveni-la. Desde a fitoterapia à vacina, as possibilidades dão uma esperança tanto para os portadores da DA, como para os possíveis portadores por decorrência de fatores genéticos, e todos os que se preocupam com o possível desenvolvimento da mesma. A busca por melhoria na qualidade de vida dos portadores da DA através de tratamentos farmacológicos, propõem uma expectativa de que, nas próximas décadas, a DA seja uma doença onde há a melhora ou até mesmo a cura dos problemas cognitivos, visando principalmente à descoberta prévia, evitando assim seu avanço progressivo natural.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA-BRASIL, C. C. et al. Acesso aos medicamentos para tratamento da doença de Alzheimer fornecidos pelo Sistema Único de Saúde em Minas Gerais, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 32, n. 7, julho, 2016.
- DIAS, K. S. T. et al. Aplicações Recentes da Abordagem de Fármacos Multialvo para o Tratamento da Doença de Alzheimer. **Revista Virtual de Química**, v. 7, n. 2, p. 609-648, janeiro 2015.
- FARLOW, M. R. et al. A 24-Week, Randomized, Controlled Trial of Rivastigmine Patch 13.3 mg/24 h Versus 4.6 mg/24 h in Severe Alzheimer's Dementia. **CNS Neurosci Ther**, p. 745–752, oct. 2013.
- FETTELSCHOSS, A. et al. Vaccination against Alzheimer disease: An update on future strategies. **Hum. Vaccin. Immunother**, v. 10, n.4, p. 847–851. Apr. 2014.
- FRIDMAN, C. et al. Alterações genéticas na doença de Alzheimer. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v.31, n. 1,p. 19-25, 2004.
- FU, X. et al. Danggui-Shaoyao-San: New Hope for Alzheimer's Disease. School of Pharmacy, Key Laboratory of Chinese Materia Medica, **Heilongjiang University of Chinese Medicine**, Ministry of Education, Harbin 150040, China, 2016.

HASANBASIC, S. et al. The Role Of Cysteine Protease In Alzheimer Disease. **Mater Sociomed.**, v.28, n. 3, p. 235–238, jun. 2016.

NAKAMURA, Y., et al. Efficacy and safety of memantine in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease: results of a pooled analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials in Japan. **Expert Opin Pharmacother**, v. 15, n. 7, p. 913–925, may 2014.

OHNISHI, T. et al. The prediction of response to galantamine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. **Curr Alzheimer Res**, v. 11, n. 2, p. 110-8, february, 2014.

SMITH, M. A. C. Doença de Alzheimer. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v.21, s.2., outubro, 1999.

TUSZYNSKI, M. H., et al. Nerve Growth Factor Gene Therapy Activates Neuronal Responses in Alzheimer's Disease. **JAMA Neurol.**, v. 72, n.10, p. 1139–1147, october, 2015.