

Doença de Alzheimer

Marcela C. R. Silva¹

Milay R. Oliveira²

Rômulo H. V. Negreiros³

Resumo

A doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de perda cognitiva em adultos, e principalmente em idosos, sendo o tipo mais freqüente de demência. A patogenia da doença está sendo cada vez mais bem compreendida e novos medicamentos estão sendo desenvolvidos. Uma outra dificuldade encontrada é a falta de métodos diagnósticos precisos, sendo que o mesmo é confirmado apenas após a morte do paciente. As drogas anticolinesterásicas e antiglutamaérgicas, que são atualmente os medicamentos mais utilizados para o tratamento da doença, apresentam baixa eficácia no controle da doença, apresentando um efeito terapêutico apenas sintomático.

1 Farmacêutica Clínica Industrial pela Universidade de Brasília. Especialista em Vigilância Sanitária pela Fiocruz, Especialista em Farmacologia Clínica pelo Centro Universitário Unieuro.

2 Farmacêutica Clínica Industrial pela Universidade de Brasília. Especialista em Vigilância Sanitária pela Fiocruz, Especialista em Farmacologia Clínica pelo Centro Universitário Unieuro.

3 Farmacêutico Bioquímico pela Universidade Estadual da Paraíba. Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília. Atua como professor da UNIEURO nos cursos da área da saúde

1 – Transmissão Colinérgica

As enzimas que participam da síntese e degradação da acetilcolina (ACh), são a colina acetiltransferase, responsável pela síntese e a acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BuChE), pela sua degradação. Alguns estudos sugerem que a enzima sintetizadora da ACh, a acetiltransferase está consideravelmente diminuída no córtex cerebral e no hipocampo de pacientes com DA.

Acredita-se que esta doença está associada a déficits de vários neurotransmissores cerebrais, como serotonina, norepinefrina e ACh. Entretanto, os déficits cognitivos relacionados à doença estão principalmente relacionados à degeneração de neurônios colinérgicos no córtex e hipocampo, resultando em déficits da transmissão colinérgica.

2 – Transmissão Glutamaérgica

O glutamato (GLU) é o principal neurotransmissor excitatório do SNC e seus receptores estão divididos em duas principais classes: metabotrópicos e ionotrópicos.

O GLU está envolvido em vários processos bioquímicos. A liberação dependente de Ca^{2+} de GLU endógeno poderá ativar todos os iGLU e mGLU, dependendo da afinidade, da localização e das características intrínsecas de cada receptor. Assim, acredita-se que o GLU liberado ativa inicialmente os receptores AMPA e cianato que, apesar da baixa afinidade relativa pelo GLU, promoveriam a rápida despolarização da célula através da entrada de íons Na^{+} e Ca^{2+} . A despolarização parcial da membrana plasmática removeria o

bloqueio exercido pelo íon Mg^{2+} do interior do canal do receptor NMDA. Portanto, o GLU, ligando-se com alta afinidade na subunidade NR2 em associação com a glicina, ligada na subunidade NR1, promoveriam a entrada de Ca^{2+} e Na^{+} , contribuindo para a excitabilidade da célula. A ativação dos mGLU, por envolver a ativação de mensageiros intracelulares, se daria em velocidade muito mais lenta. Contudo, seus efeitos poderiam se dar em dois níveis, inibindo a excitação através de receptores dos grupos II e III ou aumentando a excitabilidade, através dos receptores do grupo I. A ativação dos mGLU (grupos II e III) com localização extra-sináptica promoveria a redução na liberação deste neurotransmissor. A ativação do mGLU1 e mGLU5 contribuiria para a ativação da membrana pós-sináptica, enquanto a estimulação do mGLU2 e mGLU3 inibiria a excitabilidade desta membrana. Um sistema de transporte seletivo de GLU para células gliais e para os neurônios reduziria as concentrações sinápticas do aminoácido 15,16. A conversão do GLU em glutamina e sua subsequente captação neuronal poderiam, por sua vez, dar início à nova síntese de GLU e à nova liberação sináptica.

3 – Aspectos macroscópicos e microscópicos

Os aspectos macroscópicos estão ainda pouco elucidados, estando relacionados, hoje, com a diminuição do volume cerebral e perda localizada de neurônios do hipocampo e prosencéfalo basal.

Os achados microscópicos mais importantes correspondem às placas amilóides extracelulares, que consistem em depósitos de extracelulares amorfos da proteína β -

amilóide (A β) e aos emaranhados neurofibrilares (ENF), também chamados malhas neurofibrilares intraneuronais, que consistem em filamentos da forma fosforilada da proteína associada aos microtúbulos (Tau).

Essas duas lesões acumulam-se em pequenas quantidades durante o envelhecimento normal do cérebro, mas ocorrem em um excesso quantitativo na demência da DA, sendo que a sua quantidade é mais ou menos proporcional à gravidade da deficiência cognitiva.

A proteína A β se origina a partir da clivagem da porção extracelular da proteína precursora da amilóide (PPA) pelas β - γ -secretases(1-3). A toxicidade da A β processada e seus agregantes pode resultar da combinação de apoptose, disfunção na homeostase do Ca $^{2+}$, radicais livres tóxicos e formação complementar.

Evidências recentes sugerem que os intermediários oligoméricos solúveis são mais responsáveis pela neurotoxicidade do que as fibras finais. Desta forma, parece haver uma correlação mais forte entre a A β solúvel (monômero e oligômero A β) no cérebro e a disfunção cognitiva precoce do que a presença de depósitos de A β e a severidade da doença.

4 – Diagnóstico

Não existe ainda diagnóstico definitivo para a doença e apesar de que este pode ser realizado somente através de exame histológico cerebral durante a necropsia, pode se determinar um diagnóstico com certa precisão, através de critérios clínicos corretos.

Deve ser realizada uma investigação profunda de todos os aspectos da vida social do paciente, como nível educacional, história ocupacional,

cultural, atividades sociais, pois estas podem influenciar a progressão da doença.

5 – Sintomas e evolução

A queixa principal do paciente é a perda da memória recente, sendo necessário um aprofundamento do tipo, qualidade e progressão do sintoma, uma vez que este pode estar associado a outros fatores como ansiedade, depressão, fadiga. Outro item importante a ser considerado é a capacidade do paciente de realizar atividades rotineiras, como dirigir, se vestir, cuidar da higiene pessoal e demais atividades diárias.

Com a progressão da doença, ocorre um aumento da desorientação do paciente, podendo ocorrer afasia, anomia e acalculia, com impactos significativos na vida social e ocupacional do doente. Podem estar presentes sintomas de depressão, seguida de agitação, insônia, apraxias e desorientação visoespacial, com desordem de marcha.

Na fase avançada da doença, podem estar presente psicose, alucinações, delírios e convulsões, menos freqüentemente. As características da fase mais tardia da doença são: mioclonia, mutismo, incontinência, espasticidade, seguido de morte após 5 a 10 anos após início de tais sintomas.

6 – Tratamento

Os inibidores das colinesterases (I-ChE) são os principais medicamentos utilizados no tratamento da DA, visto que na doença ocorre um importante déficit colinérgico. Tais medicamentos aumentam a disponibilidade da Ach sináptica através da inibição das suas enzimas – acetilcolinesterase e butirilcolinesterase.

Os mais utilizados são a tacrina e a rivastigmina que atuam na inibição de ambas as enzimas uma vez que a butirilcolinesterase está envolvida na maturação das placas neuríticas.

A resposta aos I-ChE não é uniforme, e há diferenças significativas entre as respostas individuais ao tratamento. Porém o uso desses medicamentos resulta em benefícios sobre a cognição, comportamento e capacidades funcionais, mesmo que de maneira discreta. Os outros medicamentos utilizados são o Donepezil, Galantamina e a Memantina.

7 – Novas perspectivas

Um dos objetivos atuais é o desenvolvimento de opções terapêuticas seguras e eficazes que sejam capazes de modificar a evolução natural da doença. Assim, o avanço no conhecimento da patogenia da doença pode ser importante no desenvolvimento de novas drogas, como inibidores da hiperfosforilação da proteína tau, terapia antiamilóide e até mesmo a imunoterapia da DA.

8 – Bibliografia

- Azevedo, D. et al. Espectroscopia de prótons na Doença de Alzheimer e no comprometimento cognitivo sem demência. **Arquivos de Neuropsiquiatria**. 2005; 63 (4):1021-1027.
- Ballone, G.J. **Tacrina**. 2005. Disponível em <http://www.psiqweb.med.br>.
- Bilgin, A. A et al. A new therapeutic approach in Alzheimer disease: Some novel pyrazole derivatives as dual MAO-B inhibitors and anti-inflammatory analgesics. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**. 2007; 15.: 5775-5786.
- Boller, F et al. They Have Shaped Alzheimer Disease the Protagonists, Well Known and Less Well Known. **Cortex**. 2007; 43: 565-569.
- Bottino, C. M. C. e Lopes M. A. Prevalência de demência em diversas regiões do mundo. **Arq Neuropsiquiatria**. 2002; 60 (1): 61-69.
- Bullock Roger. New Drugs for Alzheimer's Disease and other dementias. **British Journal of Psychiatry**. 2002; 180: 135-139.
- Brasil. Ministério da Saúde. (<http://portal.saude.gov.br>)
- Carobrez, A. P. **Transmissão pelo glutamate como alvo molecular na ansiedade**. Revista Brasileira de Psiquiatria. 2003; 25(2):52-58.
- Curtis D. Klaassen. **Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons**. 6ª Edição. Estados Unidos da América: McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2001.
- DeKosky, S. T. et al. Alzheimer Disease and Mortality – A 15-Year Epidemiological Study. **Arch Neurol**. 2003; 62: 779-784.
- Diniz, B.S.O.; Forlenza, O.V. O uso de biomarcadores no líquido cefalorraquidiano no diagnóstico precoce da doença de Alzheimer. **Rev. Psiq. Clín.** 34 (3); 144-145, 2007.
- Engelhardt, E. et al. Tratamento da Doença de Alzheimer – Recomendações e Sugestões do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. **Arq. Neuropsiquiatria**. 2005; 63 (4): 1104-1112.
- Forlenza, O. V. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. **Revista de Psiquiatria Clínica**. 2005; 32 (3): 137-148.
- Fridman, C, et al. Alterações Genéticas na Doença de Alzheimer. **Revista Psiquiatria Clínica**. 2004; 31 (1): 19-25.
- Gallucci N, J.; Tamelini, M. G.; Forlenza. O.V. Diagnóstico diferencial das demências. **Rev. Psiq. Clín.** 2005; 32 (3): 119-130.
- Gilman, A. G.; Hardman, J. G.; Limbird, L. E. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 10ª Edição. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana Editores, 2003.
- Goldman, L. & Bennett, J. C. **Cecil Tratado de Medicina Interna**. 21ª Edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A, 2001.
- Ivnik R. J. Cognitive Measures Predict Pathologic Alzheimer Disease. **Arch Neurol**. 2006; 63: 865-868.
- Kril, J. J. Effect of Anti-inflammatory Medications on Neuropathological Findings in Alzheimer Disease. **Arch Neurol**. 2000; 57: 831-836.
- Naranjo, M. D. et al. Central Serotonergic Activity is Related to the Aggressive Behaviors of Alzheimer's Disease. **Neuropsychopharmacology**. 2002. 27 (4): 646-654.
- Nitrini, R. Há sentido em utilizar o tratamento atualmente disponível para a Doença de Alzheimer?. **Revista de Psiquiatria Clínica**. 2006; 33 (4): 214-217.
- Prado, F. C. et al. **Atualização terapêutica 2003**. 21ª Edição. São Paulo: Editora Artes Médicas Ltda, 2003.
- Rang, H. P.; Dale, M. M.; Ritter, J. M. **Farmacologia**. 5ª Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
- U.S. Food and Drug Administration (<http://www.fda.gov/cder/index.html>).