

PSICOFÁRMACOS PALIATIVOS NA DOENÇA DE ALZHEIMER

Karen Jennifer Borges André Oliveira¹, Hálaf Eusébio Dos Reis Pereira¹, Danitielle Vilela Maciel¹, Rhayssa Aparecida Ribeiro do Espírito Santo¹, Edmilson Gonçalves dos Santos¹, Jéssica Lidiane Maciel dos Santos Simões¹, Gabriela Prudenciano dos Santos¹, Marcelo Limborço Filho², Fernanda Ribeiro Marins³.

1. RESUMO:

A doença de Alzheimer é uma patologia com a neurofisiologia bastante obscura, portanto a falta de conhecimento a cerca do comportamento neuronal, bem como com os fatores de risco e fatores desencadeantes da patologia torna difícil traçar estratégias de prevenção e para reverter o quadro clínico dos pacientes. Todos os tratamentos existentes são paliativos. Esta revisão objetivou demonstrar, de forma sucinta, os fármacos disponíveis para o tratamento da doença de Alzheimer.

PALAVRAS CHAVE: fármacos, tratamento, doença de Alzheimer.

¹Aluna do Curso de Psicologia da Faculdade de São Lourenço – UNISEP

² Biólogo, mestre e doutor em Fisiologia e Farmacologia, Professor da Faculdade de São Lourenço-UNISEP

³ Fisioterapeuta, mestre e doutora em Fisiologia e Farmacologia, Professora da Faculdade de São Lourenço-UNISEP, Rua Madame Schimidt, 90 - Federal, São Lourenço/ MG marinsfr@gmail.com

2. INTRODUÇÃO

Uma das principais causa de declínio cognitivo em adultos provém da doença de Alzheimer (DA), especialmente nos idosos a qual representam mais da metade dos casos de demência.

A DA é caracterizada por distúrbios progressivos da memória e outras funções cognitivas, afetando o funcionamento ocupacional e social. Este transtorno acarreta no processo de aprendizado e na evocação da memória, sendo estes fatores agentes que contribuem para a piora progressiva até que não haja nenhum novo aprendizado.

Alterações psíquicas e comportamentais, tais como psicose, alterações do humor e do sono, agitação psicomotora e agressividade, estão presentes em até 75% dos casos em algum estágio da evolução na demência, causando grande desgaste para os cuidadores, e necessitando de intervenções farmacológicas pontuais.

Para Inouyke e Oliveira (2004) grande parte dos idosos que sofrem com a DA passam por três fases, sendo elas Fase Inicial, Fase Intermediária e a Fase final, as quais são classificadas de acordo com:

I. Fase Inicial: formas leves de esquecimento, dificuldade de memorizar, descuido da aparência pessoal e no trabalho, perda discreta de autonomia para as AVD (Atividade de Vida Diária), desorientação no tempo e espaço, perda de espontaneidade e iniciativa e por fim alteração de personalidade e julgamento;

II. Fase intermediária: dificuldade de reconhecer pessoas, incapacidade de aprendizado detém algumas lembranças do passado remoto, perambulação, incontinência urinária e fecal, comportamento inadequado, irritabilidade, hostilidade, agressividade e incapacidade de julgamento e pensamento obcecado;

III. Fase final: perda de peso, total dependência, mutismo, estrito ao leito, incapaz para ADV, irritabilidade extrema, funções cerebrais deterioradas e morte.

Segundo os mesmos autores, a DA é caracterizada por uma série de alterações genéticas, neurológicas e neurofisiologias, devido a isso, as estratégias para a terapia da DA têm sido amplamente enfocadas em melhorar a hipofunção colinérgica.

Este artigo apresenta breve revisão sobre os principais tipos de tratamentos farmacológicos de pacientes com DA.

3. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Segundo Forlenza (2005) o tratamento farmacológico da DA pode ser estabelecido em quatro níveis, sendo eles:

I. Terapêutica específica, a qual objetiva-se na reversão dos processos patofisiológicos que conduzem à morte neuronal à demência;

II. Abordagem profilática, sendo esse com a missão de retardar o início da demência ou prevenir declínio cognitivo adicional;

III. Tratamento sintomático, em que se propõe restaurar mesmo que parcialmente ou provisoriamente, as capacidades cognitivas, as habilidades funcionais e o comportamento dos pacientes portadores da demência;

IV. Terapêutica complementar, direciona no tratamento das manifestações não-cognitivas da demência, tais como a depressão, psicose, agitação psicomotora, agressividade e distúrbio do sono.

Segundo o mesmo autor, o tratamento da DA envolve não somente estratégias farmacológicas, mas também de intervenções psicossociais para o paciente e seus familiares, contudo, os efeitos das drogas utilizadas no paciente limitam-se ao retardo na evolução natural da doença, possibilitando apenas uma melhora temporária do estado funcional do paciente.

O fundamento da hipótese colinérgica está relacionado à capacidade de fármacos potencializadores da função colinérgica central induzirem melhora do perfil cognitivo e, também, de alguns efeitos comportamentais oriundos pela doença. Várias alternativas terapêuticas foram avaliadas no intuito de corrigir o déficit colinérgico em portadores de DA.

3.1 Fármacos comerciais para o tratamento da DA

A tacrina (THA, Cognex®, 1) foi o primeiro fármaco sintético aprovado pelo FDA (“Food and Drug Administration”) nos Estados Unidos para uso terapêutico, demonstrando efeito moderado, mas significativo no alívio dos sintomas de DA de intensidade, média e leve. Entretanto, sua aplicação tem sido limitada devido aos sérios efeitos colaterais, como a hepatotoxicidade, que têm forçado os pacientes a descontinuarem o tratamento. Além da tacrina, atualmente outros três fármacos estão sendo comercializados nos EUA e Europa: donepezil (2, Aricept®), rivastigmina (3, Exelon®) e, por último, a galantamina (4, Reminyl®). Dentre estes, as substâncias 1, 2 e 4 são inibidores reversíveis da AChE, sendo que a galantamina (4) é um produto natural, recentemente aprovado pelo FDA, que está servindo de protótipo para desenvolvimento de novos fármacos anticolinesterásicos, (VERGAS JR. *Et al*, 2004).

- **Inibidores das colinesterases**

A utilização de inibidores das colinesterases (I-ChE) são as principais drogas hoje licenciadas para o tratamento específico da DA, o seu uso esta baseado no déficit colinérgico que ocorre na doença, e propõe o aumento da disponibilidade sináptica de acetilcolina, através da inibição de suas principais enzimas catalíticas, a acetil e a butirilcolinesterase.

Os I-ChE podem ser classificados de acordo com a reversibilidade e duração da inibição das colinesterases, Tacrina, galantamina e donepezil são inibidores reversíveis da acetilcolinesterase, respectivamente de duração curta, intermediária e longa.

A tabela 1 abaixo, indicam as características gerais dos inibidores 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	Reversível	Reversível	Pseudo-irreversível	Reversível
Modulação alostérica de receptor nicotínico	Não	Não	Não	Sim
Enzimas inibidas ¹	AChE BuChE	AChE	AChE BuChE	AChE

1 AChE: acetil-colinesterase; BuChE: butiril-colinesterase.

Estudos controlados por placebo mostram que os benefícios são geralmente observados a partir de 12 a 18 semanas, sendo que em alguns pacientes beneficiam-se muito, enquanto outros, muito pouco.

- Memantina

A utilização da memantina na DA se dá pelos seus efeitos sobre a neurotransmissão glutamatérgica, que se encontra alterada nessa doença. O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório cerebral, as quais estão ligadas às funções cognitivas e à memória, tais como o córtex temporal e hipocampus.

A memantina é um antagonista não-competitivo de receptores NMDA, permitindo sua ativação fisiológica durante os processos de formação da memória, porém bloqueando a abertura dos canais e sua ativação patológica.

Em condições fisiológicas, a memantina exerce ação semelhante aos íons magnésio. A memantina bloqueia os receptores NMDA no estado de repouso e, assim como o magnésio, é deslocado de seu sítio de ligação em condições de ativação fisiológica; em contrapartida, não se desprende do receptor na vigência de ativação patológica. Essas propriedades conferem à memantina uma ação neuroprotetora contra a ativação excitotóxica de receptores de glutamato.

Winblad e Portis (1999) avaliaram a eficácia clínica e a tolerabilidade da memantina em 166 pacientes internados portadores de demência primária moderada e grave, incluindo os diagnósticos de DA e demência vascular. Utilizando-se de medidas funcionais, ao invés de cognitivas, os autores concluíram que o tratamento com memantina (10 mg ao dia, por 12 semanas) proporcionou, independentemente da etiologia da demência, benefícios funcionais e comportamentais, reduzindo a dependência de cuidados assistenciais.

- Antioxidante

Inúmeros estudos apresentaram evidências de que o estresse oxidativo, através da formação de radicais livres de oxigênio, pode contribuir para a patogenia da DA, o que justificaria o emprego de substâncias antioxidantes.

Embora não proporcionem melhora objetiva da cognição, podem retardar a evolução natural da doença, exercendo um suposto efeito neuroprotetor.

- Estrógeno

Os estrógenos exercem efeitos cerebrais mediante a transdução de sinais a partir de diferentes receptores da superfície neuronal, ativando fatores de crescimento, promovendo a liberação de neurotransmissores e aumentando o fluxo sanguíneo cerebral.

- Anti-inflamatórios não-hormonais (AINH)

Fenômenos inflamatórios ocorrem secundariamente ao longo da maturação e nas adjacências das placas senis, como parte da cascata do amilóide. Ocorre acúmulo de células microgliais ao redor das placas, reações de fase aguda mediadas por citocinas locais e ativação da cascata de complemento.

- Outras drogas

Outras substâncias com suposta ação no sistema nervoso central, tais como melatonina, vasodilatadores, bloqueadores de canais de cálcio ionotrópicos, embora largamente prescritos na prática clínica, não têm sua eficácia demonstrada por métodos científicos.

Devem, portanto, ser evitados, para evitar a polifarmácia e os gastos desnecessários com o tratamento.

4. CONCLUSÃO

Os resultados de alguns estudos epidemiológicos, os quais utilizaram agentes antiinflamatórios, sugerem que a neuroinflamação possa exercer um papel inicial na patogênese da doença de Alzheimer.

Mais ainda, outros fatores, como, por exemplo, o sistema complemento para receptores nicotínicos, o qual está implicado no processo inflamatório associado à doença de Alzheimer, demonstram que existem ainda muitos mecanismos relacionados à patologia que precisam ser compreendidos.

Embora muitos estudos tenham contribuído para elucidar os mecanismos fisiopatológicos da doença de Alzheimer, a perda neuronal seletiva ainda não foi totalmente compreendida. Mais ainda, a busca desses mecanismos tem resultado direto no desenvolvimento de novas drogas para o tratamento dessa patologia, sendo que a investigação de novos agentes medicamentosos que possam retardar ou mesmo bloquear a evolução da doença constitui o objetivo e o desafio para muitos neurocientistas.

5. REFERÊNCIAS

FORLENZA, O. V. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. Rev. Psiq. Clín. 2005.

INOUE, Keika. OLIVEIRA, G. H de Avaliação crítica do tratamento farmacológico atual para doença de Alzheimer. Departamento de Princípios Naturais e Toxicologia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP. Araraquara-SP, 2004.

VERGAS JR, *et al.* Produtos naturais como candidatos a fármacos úteis no tratamento de mal de Alzheimer. Quim. Nova, Vol, 27, No. 4, 655-660, 2004.

ABRAZ, Associação Brasileira de Alzheimer. Disponível em: <http://abraz.org.br/web/>. Acessado em 05 de novembro de 2018.

NITRINI, R. et al. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil, avaliação cognitiva e funcional. ArqNeuropsiquiatr 2005; 63(3-A):720-727.

STERNBERG, Robert J., Psicologia Cognitiva, tradução da 5ª edição norte-americana. ISBN: 978-0-495-50-632-4, 2010.

FELDMAN, Robert S. Introdução à Psicologia, 10ªEd, Capítulo 6 Fundamentos da memória, pág 205-217 módulo 18. Editora Artmed.

DALGALARRONDO, Paulo. Psicopatologia e semiologia dos transtornos mentais. 2ªEd. Editora artmed, associação brasileira de psiquiatria, Porto Alegre, 2008.

MOURÃO, Júnior, C.A. & Faria, N.C. (2015). Psicologia: reflexão e crítica , 28 (4), 780-788. 2014.