

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

MOREIRA, Patricia Aparecida; STEFANI, Fernanda Yakel

ampat@hotmail.com

Centro de Pós-Graduação Oswaldo Cruz

Resumo: A Doença de Alzheimer (DA) é um transtorno neurodegenerativo progressivo, insidioso e crônico, cujas principais manifestações clínicas são a perda da memória e diversos distúrbios cognitivos. A DA é a forma mais frequente de demência e a idade é um dos fatores de risco inquestionável para o desenvolvimento da doença. A base histopatológica da DA é a existência de agregados de proteína β -amilóide no espaço extracelular e emaranhados neurofibrilares intraneuronais. Associada à estas mudanças estruturais patológicas temos a morte de neurônios principalmente colinérgicos cuja causa, permanece desconhecida. Além da deficiência colinérgica, a neurotransmissão glutamatérgica também se encontra alterada na Doença de Alzheimer e são a base do tratamento farmacológico. Até o momento não há cura para a doença e os medicamentos utilizados são incapazes de interromper a sua progressão, objetivando apenas estabilizar o comprometimento cognitivo, melhorar o comportamento e a realização das atividades diárias. O objetivo desta revisão é descrever de forma sucinta as principais hipóteses para a fisiopatologia da doença, bem como os tratamentos farmacológicos atualmente disponíveis.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, β -amilóide, Emaranhados neurofibrilares.

Abstract: Alzheimer's Disease (AD) is a progressive, deceitful and chronic neurodegenerative disorder mainly characterized by memory loss and cognitive disorders. It is the most common form of dementia and increasing age is one of the greatest known risk factors for its development. The pathogenesis of the AD is extracellular deposition of the amyloid β -protein and neurofibrillary tangles inside the brain's nerve cells. Neuronal loss, mainly of the cholinergic ones is also associated to these structural and pathological changes. The cause of this loss is still unknown. In addition to the cholinergic deficit, the glutamatergic transmission is altered and this element is the basis for the pharmacological treatment. There is no cure for Alzheimer's Disease yet and the medication used is unable to prevent its progress. However, treatment may enable people to carry out their daily activities, manage behavioral problems and stabilize the cognitive decline. The purpose of this review is to describe in a brief way the main hypotheses of the disease physiopathology as well as the available pharmacological treatments at the moment.

Key words: Alzheimer's disease, β -amyloid, Neurofibrillary tangles

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) foi descrita pela primeira vez em 1906 pelo neuropatologista Alois Alzheimer. Em sua avaliação geral, o médico alemão relatou o caso de uma paciente de 51 anos que apresentava rápido declínio cognitivo associado à alucinações e

delírios. Mais tarde, com base nos achados patológicos, a doença recebeu a denominação definitiva em homenagem à Alois Alzheimer (CARVALHO et al., 2008; DOMINGUES, SANTOS, QUINTANS, 2009).

A DA é uma patologia neurodegenerativa insidiosa caracterizada pela morte neuronal nas regiões cerebrais responsáveis pela memória e funções cognitivas. Compromete de forma progressiva as atividades da vida diária e causa alterações neuropsiquiátricas e comportamentais. (BRASIL, 2010; TALMELLI et al., 2010).

A idade é o principal fator de risco, por isso a DA é a demência mais comum entre os idosos representando em torno de 60% dos casos (FREITAS et al., 2008; CHAVES et al., 2011). A prevalência da doença passa de 0,7% no grupo etário com 60-65 anos para 40% nos indivíduos com mais de 90 anos. No Brasil já vivem em torno de 15 milhões de idosos com mais de 60 anos e cerca de 1,2 milhões são portadores de DA. (VIEGAS et al., 2011; MINAYO, 2012). Um relatório da UNFPA (agência ligada à ONU) afirma que nos próximos dez anos, o número de pessoas com mais de 60 anos no mundo vai aumentar em quase 200 milhões. A agência da ONU relata ainda que o envelhecimento da população será mais perceptível em países emergentes e a previsão para o Brasil, é que o número de idosos triplique até 2050, ou seja, a proporção de pessoas mais velhas no total da população brasileira passará de 10% em 2012 para 29% em 2050 (UNFPA, 2012).

Avanços da genética molecular têm contribuído para indicar a existência de genes diretamente relacionados com o desenvolvimento da doença (LIMA et al., 2012). A forma familiar da DA geralmente com início precoce, é causada por mutações genéticas em pelo menos três genes. Enquanto que, para a forma esporádica que representa a maioria dos casos e está intimamente ligada ao envelhecimento, parece haver um gene relacionado com o seu desenvolvimento (BERTRAM, LILL, TANZI, 2010).

Além da idade, história familiar e a genética, outros fatores como a obesidade, resistência à insulina, fatores vasculares, dislipidemias, hipertensão, marcadores inflamatórios, Síndrome de Down e lesões cerebrais traumáticas podem desencadear uma cascata fisiopatológica que parece estar relacionada ao desenvolvimento da DA. (ANDERSON, 2012)

Atualmente o diagnóstico da DA é essencialmente clínico e baseado em avaliações cognitivas e, quando necessário, os exames de neuroimagem podem auxiliar. Entretanto apenas a análise histopatológica do tecido cerebral *post mortem* revelam o diagnóstico definitivo (APRAHAMIAN, MARTINELLI, YASSUDA, 2009; LIMA et al., 2012).

Uma nova droga chamada Florbetaben está sendo estudada com o objetivo de antecipar o diagnóstico da DA. Os estudos clínicos revelaram que o florbetaben é um marcador seguro e eficaz que pode se ligar às placas de β -amilóide, encontradas nos portadores da doença, e ser detectado durante uma tomografia (BARTHEL et al., 2011).

2 FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER

A morte neuronal observada na DA acomete primeiramente o hipocampo resultando na perda da memória à curto prazo, sintoma clássico desta doença. Em seguida os lobos frontais são atingidos comprometendo a inteligência, julgamento e comportamento, levando à perda global da memória. Com a evolução da doença, os lobos parietais que possibilitam a recepção de sensações, também sofrem degeneração e a partir de então os lobos temporais, o hipotálamo e a amígdala, são afetados de forma crônica e progressiva. (FORLENZA, 2005). As causas que levam à morte de neurônios ainda não estão definidas, no entanto as características histopatológicas encontradas em pacientes com DA incluem depósitos amiloidais (placas senis) no espaço extracelular e emaranhados neurofibrilares intraneuronais. (CHAVES, FERREIRA, 2008; SERENIKI, VITAL, 2008).

As placas senis são formadas quando a proteína APP (proteína precursora amiloide) sofre a clivagem das enzimas β e γ secretases gerando peptídeos insolúveis e tóxicos com alto potencial de agregação. Esta sequência de reações é a base da hipótese amiloida e propõe que o excesso de produção, agregação e deposição da proteína β -amilóide leva à uma disfunção e consequente morte neuronal. (NAVARRO, 2012). Já os emaranhados neurofibrilares são provenientes da hiperfosforilação da proteína tau. Esta proteína em condições normais liga-se aos microtúbulos estabilizando a estrutura de suporte interno dos neurônios promovendo a condução de nutrientes e outras moléculas ao longo do axônio. Uma vez que a proteína tau é alterada quimicamente, os microtúbulos se desintegram e os novelos que se formam provocam avarias na comunicação neuronal e mais tarde a morte das células (PIVETTA, 2008; ANDERSON, 2012).

Em um estudo com primatas foi injetada proteína β -amilóide no córtex cerebral de Rhesus senis e, além de perda neuronal, foi observada a indução da fosforilação da proteína tau na periferia do local de injeção. Isto reforça a ideia de que a proteína β -amilóide é potencialmente capaz de induzir a formação dos novelos neurofibrilares. (GEULA, 1998).

Liu *et al.* (2009) descreve a suspeita de que a deposição da proteína β -amilóide e posterior formação de placas senis são um esforço das células na tentativa de se protegerem frente aos danos provocados pelo stress oxidativo. Segundo Silva *et al.* (2009) tem sido observado que os sintomas da DA precedem o aparecimento das placas senis transferindo o foco de atenção das fibrilas de β -amilóide para as espécies solúveis do peptídeo. Um estudo *in vitro* onde culturas de hipocampo foram expostas à forma fibrilar do peptídeo β -amilóide, revelou a ocorrência de uma significativa morte celular. Já a exposição das duas formas (fibrilar e oligomérica) ao peptídeo revelou que ambas alteraram a fosforilação da proteína tau. Estes dados revelam que tanto as fibrilas como os oligômeros do peptídeo β -amilóide desencadeiam alterações na sinalização celular e efeitos citotóxicos.

Por outro lado, há evidências de que as placas de β -amilóide e talvez a reação inflamatória induzida pelas mesmas, podem danificar as mitocôndrias que, uma vez lesadas, produzem radicais livres em excesso. Portanto o stress oxidativo pode ser tanto a causa como a consequência da neurodegeneração na DA (PÔRTO, 2001).

As mudanças estruturais patológicas das proteínas β -amilóide e tau estão envolvidas na morte neuronal predominantemente colinérgica. A causa da degeneração dos neurônios colinérgicos não está bem elucidada. No entanto, existem evidências de interação da subunidade alfa7 dos receptores nicotínicos, para acetilcolina com a proteína β -amilóide levando a um aumento no influxo de Ca^{2+} para o neurônio, desencadeando mecanismos de morte celular. (LIU *et al.*, 2001).

Os núcleos basais de Meynert são formados por um grupo de neurônios colinérgicos que também são devastados pela DA. São responsáveis pela síntese da enzima colina acetiltransferase (CAT) que catalisa a reação de produção de acetilcolina (Ach). Na DA estes núcleos encontram-se atrofiados e, como consequência, há uma diminuição da produção de CAT e, portanto, uma diminuição na síntese de acetilcolina. (VIEGAS, 2011).

Alguns estudos revelam que o sistema colinérgico é preservado nas fases iniciais da demência. À medida que a doença progride, os neurônios colinérgicos, especialmente aqueles localizados no núcleo basal de Meynert sofrem degeneração (LÓPEZ, DEKOSKY, 2003). Outros estudos realizados em modelos animais têm demonstrado que a perda colinérgica nessas áreas, de fato leva os pacientes a um declínio de memorização. (SERENIKI, VITAL, 2008).

Além da disfunção colinérgica, a excitotoxicidade glutamatérgica também pode ser observada na DA. O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório no Sistema Nervoso Central de mamíferos e exerce papel importante na comunicação celular, no desenvolvimento e envelhecimento cerebral e nos processos de memória e aprendizado. Em situações

fisiológicas, o glutamato é liberado na fenda sináptica e interage com receptores ionotrópicos (NMDA, AMPA e Kainato) e/ou metabotrópicos. Os transportadores astrocitários são responsáveis pela retirada do glutamato da fenda, regulando assim o sistema glutamatérgico. (LIMA et al., 2007).

Na DA ocorre um acúmulo de glutamato na fenda sináptica. Este excesso provoca a ativação excitotóxica de receptores NMDA levando ao influxo maciço de Ca^{2+} para o neurônio. A consequência é a ativação de uma série de enzimas como as fosfolipases, proteases, óxido nítrico sintases ou endonucleases que induzem à morte neuronal. (ENGELHARDT, LAKS, CAVALCANTI, 2003; LIMA et al., 2007).

Os indivíduos portadores da DA não sofrem os mesmos sintomas no mesmo nível de gravidade, no entanto, a evolução da doença passa por três fases sintomatológicas distintas. A fase leve é caracterizada pela ocorrência de lapsos de memória recente preservando-se inicialmente a memória de fatos antigos. O indivíduo apresenta comprometimento da fluência verbal, desorientação espacial, falta de interesse por atividades antes prazerosas, distúrbios emocionais, mudanças na personalidade e na capacidade de julgamento (INOUE, OLIVEIRA, 2003; VIEGAS et al., 2011). Na fase moderada os distúrbios são mais evidentes. O indivíduo apresenta dificuldade no reconhecimento de amigos e familiares (prosopagnosia), comprometimento da capacidade de nomear objetos e executar tarefas motoras como banhar-se, alimentar-se e vestir-se. O esquecimento nesta fase é mais acentuado e observam-se diversos graus de afasia (perda da capacidade de comunicação), agnosia (perda da capacidade de identificação de objetos) e apraxia (perda da habilidade de executar movimentos e gestos precisos) (ARRUDA, ALVAREZ, GONÇALVES, 2008; SALES et al., 2011). Na fase avançada da doença o indivíduo torna-se completamente dependente de um cuidador. As capacidades cognitivas estão totalmente deterioradas, portanto, tem pouca ou nenhuma memória. Precisa de ajuda para todos os cuidados pessoais, sofre de incontinência urinária e fecal, está quase sempre confuso, não reconhece outras pessoas e nem a si próprio, não consegue mastigar e engolir os alimentos sofre de perda de peso e déficit nutricional, fica acamado e com o sistema imunológico comprometido. Consequentemente, o indivíduo adquire outras patologias como pneumonia, desnutrição ou desidratação que o leva à óbito (CARVALHO et al., 2008; MACHADO et al., 2009; TALMELLI et al., 2010; SALES et al., 2011).

Em relação à idade de aparecimento dos sintomas, a DA é clinicamente dividida em dois subgrupos. A DA de início precoce manifesta-se antes dos 60 anos e representa apenas 5% dos casos totais. Caracteriza-se por um declínio rápido e agressivo das funções cognitivas e está intrinsecamente relacionada à mutações genéticas. (BARROS et al., 2009). Os genes associados com a DA de início precoce são aqueles que codificam: apolipoproteína E (APO E), precursor da proteína amiloide (APP), presenilina 1 (PS 1), presenilina 2 (PS 2) e o gene da proteína TAU (MAPT). Mutações nos genes APP, PS 1 e PS 2 representam 40% dos casos de DA de início precoce. (FRIDMAN et al., 2004; LUCATELLI et al., 2009).

A descoberta de que o gene que codifica a APP encontra-se no cromossomo 21, relaciona a DA com a Síndrome de Down ou Trissomia do 21. Portadores da Síndrome têm uma cópia extra do gene e 50% de capacidade a mais de gerar APP, fonte da proteína β -amilóide. Indivíduos portadores da Síndrome de Down apresentam envelhecimento precoce e quase todos são diagnosticados com DA entre 40 e 50 anos. (SILVA, DESSEN, 2002; SERENIKI; VITAL, 2008).

A DA de início tardio é multifatorial. Os sintomas são observados após os 60 anos com percurso clínico lento que pode ultrapassar dez anos (BARROS et al., 2009). O principal fator de risco para o seu aparecimento é o envelhecimento e representa 95% dos casos da doença. Embora as literaturas descrevam mais de 30 possíveis marcadores genéticos para a DA de início tardio, apenas o gene da APO E tem demonstrado uma relação consistente com a DA.

A APO E é uma glicoproteína sintetizada no fígado e em seguida transportada para o plasma. O cérebro é o segundo local de maior produção e sua função neste órgão é reparar danos neuronais excessivos através da redistribuição de lipídeos aos axônios e da regeneração das células de Schwann. Frente à um processo de degeneração neuronal, a APO E é sintetizada em quantidades significativas para conter a morte das células. No entanto, o alelo $\epsilon 4$ da APO E promove a fibrilogênese do peptídeo β -amilóide acelerando o desenvolvimento de placas senis características na DA, o que significa que portadores da APOE4 têm maior risco de desenvolver DA esporádica. (OJOPI, BERTONCINI, NETO, 2004; CAÇÃO et al., 2007).

Segundo Barros *et al.* (2009), a influência genética é um assunto de alta complexidade. Estudos recentes demonstram a existência de múltiplos genes em vários cromossomos envolvidos com a DA que precisa ser investigada de forma mais ampla, de diferentes maneiras e considerando a interação gene-ambiente, uma vez que, a influência genética detectada em uma população pode ser diferente em outra de origem étnica distinta.

3 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Não existem tratamentos que curem, previnam ou mesmo interrompam a progressão da DA. Os fármacos até agora aprovados pelo FDA (Food and Drug Administration) conferem apenas uma melhoria na qualidade de vida dos portadores da doença e tem como objetivo estabilizar o comprometimento cognitivo, melhorar o comportamento e a realização das atividades diárias (BOTTINO et al., 2002; BRASIL, 2010; TIEDEMAN et al., 2011).

A hipótese colinérgica é a principal base para a abordagem terapêutica atual em pacientes com DA. Estudos clínicos se baseiam na experimentação de fármacos cujo objetivo é melhorar os níveis de acetilcolina e minimizar os efeitos deletérios causados pela deficiência colinérgica. Dentre as variadas estratégias como a utilização de agonistas muscarínicos e nicotínicos, o uso dos inibidores da enzima acetilcolinesterase (IACHe) evidenciou melhores resultados (MINETT, BERTOLUCCI, 2000; VALE et al., 2011).

3.1 Inibidores das colinesterases

Os IACHe aumentam a disponibilidade sináptica da Ach pela inibição das enzimas acetil e butirilcolinesterase. São eles: tacrina (1ª geração), galantamina, donepezil e rivastigmina (2ª geração) (VALE et al., 2011). São considerados fármacos de primeira linha sendo recomendados para o tratamento da DA leve à moderada (BRASIL, 2010).

A Tacrina foi o primeiro fármaco sintético aprovado para o tratamento da DA. É um inibidor reversível da acetilcolinesterase e também da butirilcolinesterase. Possui ação curta e efeito moderado, mas significativo no alívio dos sintomas da DA leve à moderada. Entretanto, durante seu uso, verificou-se elevado risco de hepatotoxicidade, interações medicamentosas e distúrbios gastrointestinais. A necessidade de monitorização hepática e a dificuldade na administração (quatro tomadas diárias) fizeram com que a Tacrina caísse em desuso, sendo superada por fármacos mais novos (TIEDEMAN et al., 2011; VALE et al., 2011).

Assim como a Tacrina, a Rivastigmina inibe tanto a acetilcolinesterase como a butirilcolinesterase, porém, de uma forma pseudo-irreversível (ENGELHARDT et al., 2005). Sua meia vida plasmática é de aproximadamente 1 hora, no entanto, a inibição enzimática persiste de 10 à 12 horas. A administração via oral deve ser feita duas vezes ao dia, pela manhã e à noite devido à sua meia vida curta (VALE et al., 2011). Em 04 de setembro de 2012 a FDA aprovou a Rivastigmina via transdérmica na dose de 13,3 mg/ 24 horas para pacientes com DA leve à moderada. A aprovação nesta nova dosagem baseou-se em um estudo duplo-cego de 48 semanas onde, os pacientes portadores de DA moderada mesmo sendo tratados com 9,5 mg/ 24 horas, continuaram experimentando declínio funcional e

cognitivo. Os pacientes tratados com a dose de 13,3 mg/ 24 horas apresentaram melhora significativa na função global quando comparados àqueles que receberam 9,5 mg/ 24 horas e a droga mostrou-se segura mesmo nesta dosagem mais elevada (HITT, 2012).

O Donepezil é um inibidor reversível da acetilcolinesterase, possui meia vida longa (em torno de 70 horas) e requer uma única administração noturna (CHAVES, FERREIRA, 2008).

A Galantamina é um inibidor reversível e competitivo da acetilcolinesterase com pequena atividade inibitória sobre a butirilcolinesterase. De forma peculiar, a Galantamina se liga à uma subunidade do receptor nicotínico e estimula a ação intrínseca da acetilcolina, (CHAVES, FERREIRA, 2008). No entanto, a relevância clínica desta ação moduladora não está clara. Sua meia vida plasmática é em torno de 7 horas e por isso deve ser administrada duas vezes ao dia (CHAVES, FERREIRA, 2008; VALE et al., 2011).

Estudos publicados pela Cochrane Collaboration de cada um dos IACHe, comprovam que todos eles são mais eficazes sobre a função cognitiva, comportamento, atividades diárias e estado clínico global nas doses testadas mais altas em relação às mais baixas, quando comparados ao placebo. Entretanto estas doses mais elevadas provocam mais efeitos adversos como náuseas, vômitos, cefaléia, anorexia e dores abdominais, mas que, de forma geral, são bem tolerados. (BRASIL, 2010). Alguns estudos parecem indicar uma tolerabilidade discretamente maior para o Donepezil em relação aos efeitos colaterais gastrointestinais (VALE et al., 2011). No entanto, em relação à eficácia, não há diferença entre os inibidores das colinesterases e a substituição de um fármaco por outro pode ser justificada pela intolerância ao medicamento pelo paciente e não pela falta de resposta clínica (BRASIL, 2010).

Um estudo controlado com Galantamina em idosos portadores de DA grave mostrou benefícios na avaliação cognitiva, mas não em atividades da vida diária. Ainda outros três estudos controlados com Donepezil em DA grave, mostraram resultados significativos para os pacientes tratados em relação ao placebo. Contudo, no Brasil, apenas o Donepezil está aprovado para a DA moderada à moderadamente grave. Para os outros inibidores das colinesterases, ainda não há aprovação para o seu uso pelas agências reguladoras de nosso país na fase grave da doença (VALE et al., 2011).

3.2 Memantina e desenvolvimentos futuros

Dois ensaios clínicos aleatórios demonstraram eficácia clínica e tolerabilidade da Memantina para o tratamento da DA em seu estágio mais avançado. O fármaco é um antagonista não competitivo de receptores NMDA (N-metil-d-aspartato) do glutamato (VALE et al., 2011). A Memantina bloqueia os receptores específicos no estado de repouso e, em condições fisiológicas, é deslocada pelo glutamato do seu local de ligação. Porém, em situações patológicas, a droga permanece ligada aos receptores evitando a ativação excitotóxica glutamatérgica e prevenindo o influxo excessivo de cálcio para o neurônio. (FORLENZA, 2005).

A Memantina é completamente absorvida por via oral e sua meia vida é longa (60 – 80 horas). Como a sua eliminação é renal e a metabolização hepática é mínima, ocorre pouca interação medicamentosa e apresenta boa tolerabilidade quanto aos efeitos colaterais como agitação, diarreia, ansiedade, insônia, desorientação, alucinações, vômito, cansaço, hipertonia e tontura. Um coorte prospectivo demonstrou que a associação de Memantina com IACHe é mais eficaz em pacientes com DA moderada à grave que a monoterapia com os inibidores das colinesterases. Na DA leve à moderada, o uso de Memantina em monoterapia ou em associação com os IACHe revelam resultados conflitantes portanto, não há base científica para a terapia com Memantina nos estágios iniciais da doença (VALE et al., 2011).

A dosagem recomendada para a Memantina é 10 mg duas vezes ao dia. Alguns estudos já comprovaram a segurança e a tolerabilidade da administração de 20 mg uma vez ao dia contribuindo para a adesão do paciente ao tratamento. (ARAÚJO, PONDÉ, 2006). Em Junho de 2010 a FDA aprovou nos EUA a Memantina ER que fornece uma única dose de 28mg ação prolongada. A nova formulação fornece uma dose maior e os estudos revelam que os participantes apresentaram benefícios cognitivos, fluência verbal e boa tolerabilidade, mas ainda não existem estudos que comparem a eficácia e segurança entre a Memantina ER e a forma de liberação convencional. (MAKINO, PORSTEINSSON, 2011).

Em 24 de agosto de 2012 um estudo clínico com a droga Solanezumab forneceu uma informação nova e estimulante. Solanezumab é um anticorpo monoclonal específico para o peptídeo β -amilóide e, embora a droga não tenha sido eficaz para melhorar os aspectos cognitivos e funcionais dos pacientes, ela mostrou-se capaz de desacelerar significativamente o declínio cognitivo em pacientes com DA leve. É o primeiro agente anti-beta-amilóide que demonstrou resultados interessantes e de acordo com a Associação de Alzheimer, as pessoas que estavam na fase 3 dos ensaios clínicos terão oportunidade de continuar utilizando o medicamento. Isso revelará uma visão mais aprofundada dos efeitos da droga por um período mais longo de tempo (RAVEN, 2012).

Bexaroteno é um medicamento aprovado pelo FDA para o tratamento do linfoma cutâneo de células T, que em ratos geneticamente modificados para apresentar os sintomas da DA, reduz as placas de β -amilóide em mais de 50% em 72 horas. Os estudiosos revelam ser surpreendente a velocidade com que a nova droga reduz as placas senis, no entanto, afirmam que é muito cedo para prescrever bexaroteno off-label devido à atual falta de informações quanto à dosagens e riscos em pacientes com DA. Os pesquisadores observam que já existiram numerosas terapias e intervenções para DA que foram um sucesso em ensaios pré-clínicos mas não em ensaios clínicos humanos. Portanto enfatizam que bexaroteno não deve ser prescrito antes que os testes em humanos estejam concluídos (ANDERSON, 2012).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O fenômeno do envelhecimento populacional é um processo global observado à princípio, nos países desenvolvidos e durante as últimas décadas, tem ocorrido também nos países em desenvolvimento. Segundo Luzardo *et al.* (2006) a população brasileira foi influenciada pela queda na mortalidade em 1940 e a queda da fecundidade a partir de 1960. Além disso, o maior acesso aos serviços de saúde e a melhoria nas condições de saneamento básico têm sido determinantes para o aumento da expectativa de vida da população brasileira. Considerando que o envelhecimento é o principal fator de risco para o desenvolvimento da DA e que a expectativa de vida dos brasileiros vem aumentando ao longo dos anos, o surgimento de novos casos de DA, a cada dia, deve constituir um alerta para as comunidades médica e científica, bem como, para a população e os serviços público e privado de saúde. Conhecer a fisiopatologia da DA e as estratégias farmacológicas para o seu tratamento, são aspectos fundamentais para o preparo da equipe multidisciplinar de saúde, que cuidará do paciente com DA. Há que se ressaltar a responsabilidade dos familiares no cuidado e atenção com estes pacientes, pois além dos medicamentos, os portadores de DA necessitam de afeto e paciência, devido às alterações emocionais que acompanham o quadro demencial. Além disso, nas fases moderada à grave este indivíduo necessitará da atenção de um cuidador em tempo integral, inclusive para a execução de tarefas simples do dia-a-dia, como alimentar-se e banhar-se.

Mesmo diante de inúmeros estudos, as causas da DA permanecem desconhecidas. As hipóteses que se propõem a explicar a fisiopatologia da doença são diversas e algumas

constituem a base do tratamento farmacológico. No entanto, os fármacos disponíveis apenas amenizam os sintomas e são incapazes de retardar a evolução da demência.

O Exelon® (Rivastigmina) Patch que chegou ao Brasil recentemente traz uma série de benefícios ao paciente e ao cuidador. O adesivo deve ser aplicado uma única vez ao dia nas costas, peito ou parte superior dos braços e devido ao seu sistema de liberação transdérmico, é observada uma diminuição de efeitos colaterais quando comparado às terapias orais. Além disso, é possível controlar visualmente a administração e os possíveis locais de aplicação garantem a adesão do paciente ao tratamento.

O fato de os pacientes responderem de forma sutil ao tratamento com os IChE, talvez seja explicado pelo acometimento global de outros sistemas neurotransmissores além do colinérgico. Contudo o emprego destes fármacos não deve ser desconsiderado. Afinal, estas drogas podem auxiliar na manutenção dos níveis de ACh que, devido à morte neuronal, encontram-se em declínio progressivo. Nitriani (2006) ao discutir sobre as críticas relacionadas ao tratamento atualmente disponível para a doença, conclui com um adágio: “É um grande erro não fazer nada porque só se pode fazer pouco”.

O diagnóstico da DA tem sido um grande desafio, pois detectar a doença de forma precoce pode auxiliar o médico no planejamento da reabilitação do paciente resultando em um melhor prognóstico. O fato de os idosos associarem a falta de memória à sua velhice contribui para que a doença não seja descoberta em seus estágios iniciais e, quando ela se torna clinicamente detectável, na maioria das vezes as intervenções não são capazes de melhorar a qualidade de vida dos pacientes de forma satisfatória. Espera-se que novas drogas como o florbetaben possam ser incluídas com eficácia e segurança no arsenal de marcadores com finalidade diagnóstica.

A realidade de o tratamento farmacológico da DA ser considerado apenas como paliativo, deve mobilizar instituições e pesquisadores na busca pela cura da doença. Anticorpos monoclonais como o solanezumab, por exemplo, podem futuramente ser a base de tratamento para a hipótese da cascata amiloide. No entanto, esclarecer a fisiopatologia da doença parece ser acima de tudo, a maior de todas as conquistas. Afinal, a farmacoterapia de sucesso será aquela que deixará de ser baseada em hipóteses para se basear nas sólidas causas que levam à morte neuronal na Doença de Alzheimer.

Agradecimentos

À Deus por estar ao meu lado e por me fazer sentir mais perto dele durante este estudo afinal, como disse Louis Pasteur “Um pouco de ciência nos afasta de Deus. Muito, nos aproxima.”

À minha querida Orientadora Professora Ms. Fernanda, o meu profundo reconhecimento pela sua capacidade profissional. Aonde quer que eu for e estiver você será lembrada, admirada e amada por mim!

À minha mãezinha, que mesmo em meio às turbulências da nossa vida, sempre acreditou ser possível a concretização dos meus sonhos. Te amo!

À todos os familiares e amigos o meu muito obrigada!

REFERÊNCIAS

ANDERSON, H. S. Alzheimer Disease. Disponível em: <<http://emedicine.medscape.com>>. Acesso em 12 setembro 2012.

ANDERSON, P. Experts Urge Caution on Use of Bexarotene in Alzheimer's. **Science**, v. 335, p. 1503 – 1506, 2012.

APRAHAMIAN, I.; MARTINELLI, J. E.; YASSUDA, M. S. Doença de Alzheimer: revisão da epidemiologia e diagnóstico. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 7, p. 27 – 35, 2009.

ARAÚJO, R. S.; PONDÉ, M. P. Eficácia da Memantina na doença de Alzheimer em seus estágios moderado à grave. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 55, n.2, p. 148 – 153, 2006.

ARRUDA, M. C.; ALVAREZ, A. M.; GONÇALVES, L. H. T. O familiar cuidador de portador de Doença de Alzheimer participante de um grupo de ajuda mútua. **Revista Ciência, Cuidado e Saúde**, v. 7, n.3, p. 339 – 345, 2008.

BARROS, A. C. et al. Influência da genética sobre a doença de Alzheimer de início tardio. **Revista de Psiquiatria Clínica**, São Paulo, v. 36, n.1, p. 16-24, 2009.

BARTHEL, H. et al. Individualized quantification of brain β -amyloid burden: results of a proof of mechanism phase 0 florbetaben PET trial in patients with Alzheimer's disease and healthy controls. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 38, n.9, p. 1702 – 1714, 2011.

BERTRAM, L.; LILL, C. M.; TANZI, R. E. The genetics of Alzheimer disease: back to the future. **Revista Neuron**, v. 68, n.2, p. 270 – 281, 2010.

BOTTINO, C. M. C. et al. Reabilitação cognitiva em pacientes com Doença de Alzheimer. Relato de trabalho em equipe multidisciplinar. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 60, n.1, p. 70 – 79, 2002.

BRASIL. Portaria nº 491 de 23 de setembro de 2010. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para a doença de Alzheimer. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_alzheimer.pdf>. Acesso em: 02 agosto 2012.

CAÇÃO, J. C. et al. Polimorfismo da apolipoproteína E em familiares de primeiro grau de pacientes com Doença de Alzheimer familiar ou esporádica. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 65, n.2-A, p. 295 – 298, 2007.

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. L. F. et al. Doença de Alzheimer avaliação cognitiva, comportamental e funcional. **Dementia e Neuropsychologia**, v. 5, n.(suppl 1), p. 21- 33, 2011.

CHAVES, M. B.; FERREIRA, T. A. A. Terapia medicamentosa da Doença de Alzheimer. **Revista Eletrônica de Farmácia**, Goiás, v. 5, n.1, p. 1-7, 2008.

DOMINGUES, M. A. R. C.; SANTOS, C. F.; QUINTANS, J. R. Doença de Alzheimer: o perfil dos cuidadores que utilizam o serviço de apoio telefônico da ABRAZ – Associação Brasileira de Alzheimer. **O Mundo da Saúde**, São Paulo, v. 33, n.1, p. 161 – 169, 2009.

ENGELHARDT, E. et al. Tratamento da Doença de Alzheimer: recomendações e sugestões do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia

Brasileira de Neurologia. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, Rio de Janeiro, v. 63, n.4, p. 1104 – 1112, 2005.

ENGELHARDT, E.; LAKS, J.; CAVALCANTI, J. L. S. O sistema glutamatérgico e a Doença de Alzheimer. **Revista Brasileira de Neurologia**, v. 39, n.4, p. 5 – 21, 2003.

FORLENZA, O. V. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. **Revista de Psiquiatria Clínica**, São Paulo, v. 32, n.3, p. 137 – 148, 2005.

FREITAS, I. C. C. et al. Convivendo com o portador de Alzheimer: perspectivas do familiar cuidador. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, v. 61, n.4, p. 508 – 513, 2008.

FRIDMAN, C. et al. Alterações Genéticas na Doença de Alzheimer. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 31, n.1, p. 19 – 25, 2004.

GEULA, C. Aging renders the brain vulnerable to amyloid beta-protein neurotoxicity. **Nat Med**. v. 4, n.7, p. 827 – 831, 1998.

HITT, E. FDA Approves Higher-Dose Rivastigmine Patch in Alzheimer's. Disponível em: <<http://emedicine.medscape.com>>. Acesso em: 05 de setembro de 2012.

INOUYE, K.; OLIVEIRA, G. H. Avaliação crítica do tratamento farmacológico atual para doença de Alzheimer. **Revista Infarma**, v. 15, n.11-12, p. 80 – 84, 2003.

LIMA, R. R. et al. Degeneração neuronal secundária e excitotoxicidade. **Revista Paraense de Medicina**, v. 21, n.1, p. 27 – 31, 2007.

LIMA, F. B. et al. Estudo sobre a ocorrência de micronúcleos e alterações nucleares em indivíduos com a Doença de Alzheimer. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, Salvador, v. 11, n.1, p. 23 – 26, jan./abr., 2012.

LIU, G. et al. Nanoparticle-Chelator Conjugates as Inhibitors of Amyloid- β Aggregation and Neurotoxicity: A Novel Therapeutic Approach for Alzheimer Disease. **Neurosci Lett**, v. 455, n.3, p. 187 – 190, 2009.

LIU, Q.; KAWAI, H.; BERG, D. K. Beta-amyloid peptide blocks the response of alpha 7-containing nicotinic receptors on hippocampal neurons. **Proceedings of the National Academy of Sciences USA**, v. 98, p. 4734 – 4739, 2001.

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.

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.

LUZARDO, A. R.; GORINI, M. I. P. C.; SILVA, A. P. S. S. Características de idosos com Doença de Alzheimer e seus cuidadores: uma série de casos em um serviço de neurogeriatria. **Texto & Contexto – Enfermagem**, Florianópolis, v. 15, n.4, p. 587 – 594, 2006.

MACHADO, J. et al. Estado nutricional na Doença de Alzheimer. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 55, n.2, p. 188 – 191, 2009.

MAKINO, K. M.; PORSTEINSSON, A. P. Memantine: A Treatment for Alzheimer's Disease With a New Formulation. **Saúde do Idoso**, v. 7, n.3, p. 349 – 362, 2011.

MINAYO, M. C. S. O envelhecimento da população brasileira e os desafios para o setor saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 28, n.2, p. 208 – 210, 2012.

MINETT, T. S. C.; BERTOLUCCI, P. H. F. Terapia colinérgica na Doença de Alzheimer. **Revista de Neurociências Unifesp**, São Paulo, v. 8, n.1, p. 11 – 14, 2000.

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 02 de agosto de 2012.

NITRINI, R. Há sentido em utilizar o tratamento atualmente disponível para a Doença de Alzheimer? **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 33, n.4, p. 214 – 217, 2006.

OJOPI, E. P. B.; BERTONCINI, A. B.; NETO, E. D. Apolipoproteína E e a Doença de Alzheimer. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 31, n.1, p. 26 – 33, 2004.

PIVETTA, M. Na raiz do Alzheimer. **Revista Pesquisa Fapesp**, ed. 153, p. 17 – 21, 2008.

PÔRTO, W. G. Radicais Livres e Neurodegeneração. Entendimento Fisiológico: Base para Nova Terapia? **Revista de Neurociências**, v. 9, n.2, p. 70 – 76, 2001.

RAVEN, K. Despite quintuple disappointments, Lilly still charms investors. **Nature Medicine**, v. 18, p. 1446, 2012.

SALES, A. C. et al. Conhecimento da Equipe de Enfermagem quanto aos cuidados com idoso portador da Doença de Alzheimer. **Revista de Enfermagem do Centro Oeste Mineiro**, v. 1, n.4, p. 492 – 502, 2011.

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, N. L. P.; DESSEN, M. A. Síndrome de Down: etiologia, caracterização e impacto na família. **Interação em Psicologia**, v. 6, n.2, p. 167 – 176, 2002.

SILVA, T. et al. Toxicidade induzida pelo peptídeo A β 25-35 nas formas oligomérica e fibrilada. Salão de Iniciação Científica, RS, v. 21, p. 19 – 23, 2009. Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br>>. Acesso em: 19 de outubro de 2012.

TALMELLI, L. F. S. et al. Nível de independência funcional e déficit cognitivo em idosos com Doença de Alzheimer. **Revista da Escola de Enfermagem USP**, São Paulo, v. 44, n.4, p. 933 – 939, 2010.

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

UNFPA. Situação da População Mundial 2011. 01 Out 2012. Disponível em: <<http://www.unfpa.org.br>>. Acesso em: 23 de Outubro de 2012.

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

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