

Bioquímica dos inibidores de colinesterase na doença de alzheimer e o cuidado com o idoso

DA SILVA, Felipe Beiral¹
ALBANI, Marcelo Costa²
ALBANI, Karina Costa³
TEIXEIRA, Fabio Luiz LuizFully⁴

RESUMO: Este artigo aborda uma doença neurodegenerativa que afeta cerca de 10% da população brasileira, a Doença de Alzheimer (DA). É estimado que grande parte da população portadora da Doença de Alzheimer são idosos, representando o equivalente a 60 a 70% dos casos e 15 milhões de pessoas em todo o mundo. Inibidores de colinesterase (I-ChE) são substâncias licenciadas para uso específico da DA e baseia-se na inibição das enzimas responsáveis por processos catalíticos como, por exemplo, a butilcolinesterase e a acetil. Este estudo foi realizado através de revisão bibliográfica nas plataformas “SciELO” e “Pubmed”, buscando trazer um compilado de informações a respeito da Doença de Alzheimer e enfatizar a importância da família em relação à população idosa. Percebeu-se que o tratamento farmacológico da doença de Alzheimer pode ser categorizado de acordo com o nível de progressão da doença e, assim, disponibilizam-se terapias específicas, abordagens profiláticas, tratamentos sintomáticos e terapêuticas complementares. Concluiu-se que o tratamento da DA, com fármacos como donepezil, rivastigmina e galantamina não promoverem a cura da doença, mas possibilitam a preservação e a melhora dos níveis de acetilcolina nas células dos dendritos, protegendo-as contra a degeneração e morte celular no hipocampo do indivíduo. E assim, são preservados os efeitos cognitivos e motores do paciente, bem como a memória, por um período limitado de tempo. Esses medicamentos são aprovados pelo Serviço Nacional de Saúde e também são utilizados em outras formas de demência.

Palavras chave: Saúde; Alzheimer; Envelhecimento.

ABSTRACT: This article addresses a neurodegenerative disease that affects about 10% of the Brazilian population, Alzheimer's Disease (AD). It is estimated that a large part of the population with Alzheimer's Disease are elderly, representing the equivalent of 60 to 70% of cases and 15 million people worldwide. Cholinesterase inhibitors (I-ChE) are substances licensed for specific use in AD and are based on the inhibition of enzymes responsible for catalytic processes such as butylcholinesterase and acetyl. This study was carried out through a literature review on the "SciELO" and "Pubmed" platforms, seeking to bring a compilation of information about Alzheimer's Disease and emphasize the importance of the family in relation to the elderly population. It was noticed that the pharmacological treatment of Alzheimer's

¹Discente do curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos- Bom Jesus do Itabapoana- RJ.E-mail: felipe.bji@hotmail.com

²Discente do curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos- Bom Jesus do Itabapoana- RJ.E-mail: marceloalbani@hotmail.com

³Discente do curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos- Bom Jesus do Itabapoana- RJ. E-mail: karinaalbani.adv@gmail.com

⁴Docente do curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos- Bom Jesus do Itabapoana- RJ.E-mail: fabiofully@gmail.com

disease can be categorized according to the level of disease progression and, thus, specific therapies, prophylactic approaches, symptomatic treatments and complementary therapies are available. It was concluded that the treatment of AD with drugs such as donepezil, rivastigmine and galantamine do not promote the cure of the disease but enable the preservation and improvement of acetylcholine levels in dendrite cells, protecting them against degeneration and cell death in the individual's hippocampus. And so, the patient's cognitive and motor effects, as well as memory, are preserved for a limited period. These drugs are approved by the National Health Service and are also used in other forms of dementia.

Keywords: Health; Alzheimer, Aging.

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa que afeta cerca de 10% da população brasileira. Esta doença é associada à idade do indivíduo e resulta em aspectos progressivos de incapacitação cognitiva e neuropsiquiátrica (Aisen, P.S.; Schafer, K.A.; Grundman, M. et al. 2003; Birks, J.; Flicker, L., 2003). É estimado que grande parte da população portadora da Doença de Alzheimer são idosos, representando o equivalente a 60 a 70% dos casos e 15 milhões de pessoas em todo o mundo (World Health Organization, 2012; Alzheimer's Association, 2012). A DA é considerada um problema de saúde pública mundial, uma vez que o portador depende de cuidados contínuos e complexos da família. Consequentemente, em grande parte dos casos, o emocional do paciente se abala, pois muitas famílias optam pelo isolamento e privação social.

Um estudo exploratório foi realizado com familiares de portadores da doença por uma instituição de ensino superior do Rio Grande do Sul, Brasil, a fim de relatar dados sobre abordagens qualitativas na doença de Alzheimer. Foi relatado que as maiores dificuldades do paciente portador da doença eram a agressividade, dificuldade no controle da medicação, problemas relacionados ao dinheiro, dificuldade em adesão à higiene, falta da aceitação da doença, esquecimento do caminho de casa e riscos físicos (Ilha S *et al.*, 2016). Por ser uma doença que não possui cura, o manejo dos sintomas deve ser feito com cautela e auxílio psicossocial quando possível. As questões relacionadas à Doença de Alzheimer fazem parte de políticas públicas e são destacadas como linha prioritária de pesquisa clínica no Brasil pelo Ministério da Saúde (2008).

Estudos feitos em animais foram capazes de apontar a agregação e acúmulo das placas senis, assim como produção e depósito de fibras insolúveis com resposta de disfunção do sistema colinérgico, denominadas β -amiloides ($A\beta$), como ocorre na Doença de Alzheimer. A partir dos estudos genéticos da DA foi possível relatar que as mutações nas presenilinas (PS) e

APP, elevam a concentração de substâncias β -amiloides ($A\beta$), desencadeando assim, deficiências de memória (Finefrock *et al.*, 2003).

Este artigo de revisão bibliográfica foi realizado através de pesquisas nas plataformas “SciELO” e “Pubmed”, sendo a busca de políticas públicas realizada na plataforma do Ministério da Saúde. Foram totalizados um site médico, dezoito dissertações e onze revisões de literatura. Selecionaram-se, ao todo, 29 estudos mais completos e que se adequavam melhor à temática.

DOENÇA DE ALZHEIMER

Histologicamente, a doença de Alzheimer apresenta-se como uma doença caracterizada por perda sináptica e morte neuronal contínua, quadro identificado no parênquima cerebral. As estruturas afetadas pela doença são o córtex cerebral e entorrinal, o hipocampo e o estriado ventral. Outros aspectos fisiopatológicos da doença incluem também depósito fibrilar amiloidal (novelos neurofibrilares, NFT) nas paredes dos vasos sanguíneos, que geralmente estão associados às placas senis devido ao acúmulo de proteína Tau (Evans, R.M *et al*, 2004).

A IMPORTÂNCIA DO CONHECIMENTO CLÍNICO ACERCA DA DOENÇA DE ALZHEIMER

É determinado que o cérebro de pacientes com doença de Alzheimer apresenta desequilíbrio em neurônios colinérgicos. Os desequilíbrios neurológicos gerados pelo declínio da Acetilcolinesterase e Acetiltransferase resultam em diversos sintomas clássicos da doença de Alzheimer. Dentre esses sintomas, observa-se a deficiência de memória, que pode estar associada à dificuldade de atenção ou à perda de pequenas memórias durante determinados estágios da doença, bem como à dificuldade de fluência verbal e à deficiência de função motora devido à perda de sinapses neuronais. Esse espectro gera tremor, falta de equilíbrio e redução da capacidade de realizar tarefas simples, como segurar um objeto (Birks, 2002).

Indivíduos acometidos por síndrome demencial costumam apresentar transtornos de humor e tendem a desencadear agressividade, alucinações, depressão e irritabilidade (Check, 2002). Soma-se a isso insônia ou perda de peso, agitação e apatia (De Felice, F.G.; Ferreira, S.T., 2002). Um estudo relatou que sintomas de transtornos depressivos equivalem a 10-20% dos casos dos pacientes, enquanto os sintomas demenciais são parcialmente comuns, acometendo 40-50% dos casos (Courtney, C. *et al*, 2004).

ETIOLOGIA DA DA E A COMPREENSÃO DA SUA FISIOPATLOGIA BIOQUÍMICA

O declínio do catabolismo envolve a fosfatidicolina, o que gera a redução da colina para a síntese de acetilcolina. Além de causar efeitos subsequentes no sistema acetilcolinesterase, há também um desequilíbrio da acetiltransferase no córtex pré-frontal e parietal, o que está relativamente relacionado à demência e à formação de placas senis, podendo desencadear morte precoce nos pacientes (Geerts, H. 2004; Henderson, V.W, 2000).

Danos em hidroxilas do DNA humano permitem o estudo de marcadores biológicos associados à DA, o que possibilita a localização da doença emovelos fibrilares e, conseqüentemente, em placas senis, demonstrando as conseqüências sob o transporte mitocondrial [Le Bars, P.L, 2002; Nicoll, J.A. et al, 2003; Nordberg, A., 2003). O aumento das placas senis e vasculares podem ser identificadas pela presença do gene apoE4 (alipoproteína do tipo 4) no braço longo do cromossomo 19, o que traz risco de herança genética (Le Bars, P.L, 2002; Lovestone. Set al, 1997).

A avaliação gênica também permite a realização de estudos sobre a toxicidade relativa a diversos fatores, como as interações com alumínio, agentes infecciosos, espécies reativas de oxigênio (ROS) e aminoácidos neurotóxicos. Outrossim, compreende-se a atividade das proteínas associadas aos microtúbulos e danos no material genético, como a mutação celular progressiva (Lebert, F., 2004; LI, G et al, 2004). Através do estudo familiar da doença, é comprovado que há cerca de 50% de chance de a doença ser passada de geração em geração (Lebert, F., 2004).

Outros riscos de herança genética da doença de Alzheimer podem ser descritos por APP, e mais de 40 mutações são identificadas em PS, sendo o PS1 (localizado no cromossomo 14) e o PS2 as principais responsáveis pelo aumento de substâncias A β em estudos com cultura de células [Luo. Y. et al, 2002). É válido salientar que o estudo genético da doença de Alzheimer permite avaliar a correlação com a Síndrome de Down, visto que a doença está relacionada ao cromossomo 21. Por esse viés, praticamente todos os indivíduos portadores de Síndrome de Down apresentam envelhecimento precoce e diagnóstico clínico de doença de Alzheimer entre 40 e 50 anos (Li, S.; 1997).

Sob outra ótica, foi relatado que indivíduos com doença de Alzheimer apresentam redução de fosfolipases A2 (PLA2). Estas enzimas têm como principal função liberar ácido araquidônico em membranas de fosfolipídios, que são mediadores da resposta inflamatória no organismo (Gilman, S et al, 2004). A atividade das enzimas A2 no organismo é um dado

extremamente importante a respeito da severidade da doença e do estágio de demência dos pacientes, o que possibilita dados dos graus de comprometimento cognitivo (Huang, T.H. *et al*, 2000). Todavia, não há correlação com o tratamento da doença no que diz respeito à inibição de antipsicóticos ou inibidores de acetilcolinesterase (Gilman, S *et al*, 2004).

Vale ressaltar que estudos demonstram que organizações de lipídios se encontram alterados em portadores da Doença de Alzheimer, o que resulta na ligação entre enzimas oxidantes, lipídios peroxidados,ovelos fibrilares e placas senis, os quais podem induzir o processo de apoptose e morte cerebral (Mulnard, R.A. *et al*, 2000). Mecanismos neuroinflamatórios da doença de Alzheimer estão associados à formação de radicais livres, espécies reativas de oxigênio (ROS) e espécies reativas de nitrogênio (RNS) (Monsonogo, A. *et al*, 2003).

É importante reiterar que há interação de metais como cobre, ferro e zinco e processo de neuro-degeneração na DA (Jarvis, B.; Figgitt, D.P, 2003). O cobre representa um complexo de alta intensidade, uma vez que estudos *in vitro* demonstraram que a correlação com células A β , geram a agregação da mesma, enquanto quelantes do cobre e zinco são capazes de solubilizar as fibras A β em tecido *post mortem*. (Janus, C. *et al*, 2000, Kennedy, D.O., 2000).

Em relação às placas amiloides, foi realizado um estudo da doença de Alzheimer (DA) em um modelo animal transgênico, cujo tratamento foi feito com clioquinol, um antibiótico que se liga ao cobre e atravessa barreiras encefálicas. Essa terapêutica demonstrou um declínio de aproximadamente 49 % da placa amiloide no cérebro dos animais, através da interação com células A β . A utilização deste medicamento não gerou efeitos colaterais nos animais em estudo, promoveu uma melhora significativa na saúde dos tratados e acarretou aumento de peso corporal (Lanctôt, K.L., 2003).

DESAFIOS NA TERAPÊUTICA DA DOENÇA DE ALZHEIMER

O tratamento farmacológico da doença de Alzheimer pode ser categorizado de acordo com o nível de progressão da doença. Por essa perspectiva, disponibilizam-se terapias específicas, abordagens profiláticas, tratamentos sintomáticos e terapêuticas complementares. Além disso, estratégias farmacológicas e psicossociais também são possíveis. Inúmeras substâncias psicoativas foram testadas com o objetivo de restabelecer a qualidade de vida do indivíduo através da reabilitação do sistema cognitivo e das habilidades funcionais em pacientes com demência. No entanto, alguns medicamentos foram limitados devido ao nível de progressão da doença de Alzheimer.

Inibidores de colinesterase (I-ChE) são substâncias licenciadas para uso específico da DA e baseiam-se na inibição das enzimas responsáveis por processos catalíticos, por exemplo, a butilcolinesterase e a acetil. Estudos placebo relacionados aos inibidores de colinesterase relatam que a resposta de melhora cognitiva ocorre entre 12 e 18 semanas após o início do uso e desaparece oito semanas após a interrupção do tratamento (Jann, 1998). Contudo, estudos americanos questionaram o alto-custo relacionado aos inibidores de colinesterase (I-ChE), devido ao fato de o donepezil não representar uma melhora progressiva da incapacitação funcional. Logo, foram implementadas terapias de reposição com o medicamento Tacrina, porém este foi relacionado a um alto risco de hepatotoxicidade em cerca de 30% a 50% dos pacientes tratados (Courtney *et al.*, 2004).

Inibidores de colinesterase (I-ChE), como rivastigmina, donepezil e galantamina, são considerados tratamentos de segunda linha com boa tolerabilidade dos pacientes; contudo, podem resultar em efeitos adversos gastrintestinais, como náuseas, diarreia, vômitos, problemas vasculares e sintomas de agitação, tontura, cefaleia, entre outros. Portanto, o uso da memantina é indicado devido aos seus efeitos na neurotransmissão colinérgica e glutamatérgica, bloqueando canais e a ativação de seus respectivos efeitos patológicos por meio da interação com receptores NMDA. (Misztal *et al.*, 1996).

Cerca de 500 pacientes portadores de demência leve ou moderada que receberam a dosagem diária de 20mg e 30mg de memantina obtiveram melhora cognitiva, comportamental e motora, e seus efeitos adversos na fase experimental 2 não foram superiores aos da dose do placebo (Pantevet *et al.*, 1993). A excreção da memantina é realizada através do sistema excretor e não possui interação farmacocinética com enzimas do citocromo P450. Além disso, apresenta baixos riscos de interação medicamentosa quando administrada com I-ChE. (Jarvis e Figgitt, 2003).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Torna-se fundamental que os familiares dos portadores da doença de Alzheimer (DA) conheçam a doença e saibam contornar as situações, principalmente em casos de agressões verbais ou físicas, visto que são reações intrínsecas à doença. A doença de Alzheimer apresenta diversos aspectos difíceis de manejo e cuidado, quadro que pode estar relacionado à sobrecarga física e emocional devido à renúncia de diversos aspectos relacionados a projetos de vida.

O enfermeiro é o profissional da saúde que possui a capacidade de compreender a complexidade da doença de Alzheimer e é capaz de lidar com situações decorrentes. Além de

possibilita a criação do vínculo da família e os idosos, o profissional possui habilidades para implementar estratégias de acolhimento e cuidados paliativos com a pessoa idosa. Além disso, é capaz de realizar atividades de estímulo cerebral do paciente, oferecendo suporte cognitivo e promovendo a segurança física do idoso.

Em relação aos medicamentos capazes de inibir as consequências da doença de Alzheimer, destacam-se os inibidores de colinesterase. Fármacos como donepezil, rivastigmina e galantamina, apesar de não promoverem a cura da doença, possibilitam a preservação e a melhora dos níveis de acetilcolina nas células dos dendritos, protegendo-as contra a degeneração e morte celular no hipocampo do indivíduo. Com isso, são preservados os efeitos cognitivos e motores do paciente, bem como a memória, por um período limitado de tempo. Esses medicamentos são aprovados pelo Serviço Nacional de Saúde e também são utilizados em outras formas de demência.

REFERÊNCIAS

AISEN, P.S.; SCHAFER, K.A.; GRUNDMAN, M. ET AL. – Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial. **JAMA** 2003; 289:2819-26.

Alzheimer's Association. Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimer's dementia**. 2012; 8(2): 131-8.

BIRKS, J.; FLICKER, L. Selegiline for Alzheimer's disease. **Cochrane Database Syst Rev** 2003;1:CD000442.

BIRKS, J.; GRIMLEY, E.V.; VAN DONGEN, M. – Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia (Cochrane Review). **In: Cochrane Library. Cochrane Database Syst Rev** 4: CD003120, 2002.

CHECK, E. – Nerve inflammation halts trial for Alzheimer's drug. **Nature** 2002;415 (6871): 462.

COURTNEY, C.; FARRELL, D.; GRAY R. et al. - Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. **Lancet** 2004;363(9427):2105-15.

DE FELICE, F.G.; FERREIRA, S.T. - Beta-amyloid production, aggregation, and clearance as targets for therapy in Alzheimer's disease. **Cell Mol Neurobiol** 2002;22(5-6):545-63.

EVANS, R.M.; HUI, S.; PERKINS, A. et al. – Cholesterol and APOE genotype Interact to influence Alzheimer disease progression. **Neurology** 2004;62(10):1869-71.

FINEFROCK, A.E.; BUSH, A.I.; Doraiswamy, P.M. - Current status of metals as therapeutic

targets in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2003;51(8):1143-8. GEERTS, H. - NC-531 (Neurochem). **Curr Opin Investig Drugs**2004;5(1):95-100.

GILMAN, S.; KOLLER, M.; BLACK, R.S. et al. - Neuropsychological, CSF, and neuropathological effects of A-beta immunotherapy (AN1792) of Alzheimer's disease in an interrupted trial. **Neurobiol Aging**2004;25(S2):84.

HENDERSON, V.W.; PAGANINI-HILL, A.; MILLER, B.L. et al. - Estrogen for Alzheimer's disease in women: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Neurology** 2000;54(2):295-301.

HUANG, T.H.; YANG, D.S.; FRASER, P.E.; Chakrabartty, A. – Alternate aggregation pathways of the Alzheimer beta-amyloid peptide. An in vitro model of preamyloid. **J Biol Chem** 2000;275(46):36436-40.

Ilha S, Backes DS, Santos SSC, Gautério-Abreu DP, Silva BT da, Pelzer MT. Doença de alzheimer na pessoa idosa/família: Dificuldades vivenciadas e estratégias de cuidado. **Esc Anna Nery [Internet]**. 2016Jan;20(1):138–46. Available from: <https://doi.org/10.5935/1414-8145.20160019>

JANUS, C.; PEARSON, J.; MCLAURIN, J. et al. - A beta peptide immunization reduces behavioural impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease. **Nature**2000;408(6815):979-82

JARVIS, B.; FIGGITT, D.P. - Memantine. **Drugs Aging** 2003;20(6):465-76.

Kennedy, D.O.; Scholey, A.B.; Wesnes, K.A. - The dose-dependent cognitive effects of acute administration of Ginkgo biloba to healthy young volunteers. **Psychopharmacology (Berl)** 2000;151(4):416-23.

LANCTÔT, K.L.; HERRMANN, N.; YAU, K.K.; et al. – Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. **CMAJ** 2003;169(6):557-64.

LE BARS, P.L.; VELASCO, F.M.; FERGUSON, J.M. et al. – Influence of the severity of cognitive impairment on the effect of the Ginkgo biloba extract EGb 761 in Alzheimer's disease. **Neuropsychobiology**200245(1):19-26.

LEBERT, F. – Treatment of frontotemporal dementia. **Psychol Neuropsychiatr Vieil**2004;2(1):35-42.

LI, G.; HIGDON, R.; KUKULL, W.A. et al. – Statin therapy and risk of dementia in the elderly: a community-based prospective cohort study. **Neurology**2004;63(9):1624-8.

LI, S.; MALLORY, M.; ALFORD, M. et al. – Glutamate transporter alterations in Alzheimer disease are possibly associated with abnormal APP expression. **J Neuropathol Exp Neurol** 1997;56(8):901-11.

LUO. Y.; SMITH. J; V.; PARAMASIVAM V.; et al. – Inhibition of amyloid-beta aggregation and caspase-3 activation by the Ginkgo biloba extract EGb761. **Proc Natl Acad Sci USA** 2002;99(19):12197-202.

LOVESTONE. S.; GRAHAM. N.; HOWARD. R. – Guidelines on drug treatments for Alzheimer's disease. **Lancet** 1997; 350:752-68.

Ministério da Saúde (BR). Agenda Nacional de Prioridades de Pesquisa em Saúde. 2ª ed. Brasília: DF; **Ministério da Saúde**; 2008.

MONSONEGO, A.; ZOTA, V.; KARNI, A. et al. - Increased T cell reactivity to amyloid beta protein in older humans and patients with Alzheimer disease. **J Clin Invest** 2003;112(3):415-22.

MULNARD, R.A.; COTMAN, C.W.; KAWAS, C. et al. – Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. Alzheimer's Disease Cooperative Study. **JAMA** 2000;283(8):1007-15

NICOLL, J.A.; WILKINSON, D.; HOLMES C. et al. – Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide: a case report. **Nat Med** 2003;9(4):448-52.

NORDBERG, A. - New targets for Alzheimer therapy. In: Iqbal K, Winblad B. (ed.) Alzheimer's Disease and Related Disorders: Research Advances. Bucharest, Romania: Ana Aslan International **Academy of Aging** 2003, pp.499-512.

World Health Organization. [Internet]. Dementia: a public health priority. **Geneva: WHO**; 2012 [citado 2015 jan 15]. Disponível:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75263/1/9789241564458_eng.pdf?ua=1»
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75263/1/9789241564458_eng.pdf?ua=1