

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

DANIELE A. LIMA

RESUMO

Este artigo aborda as estratégias atuais para o tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. As medicações mais utilizadas são os agentes colinomiméticos (rivastigmina, donepezil e galantamina), que apresentam benefícios cognitivos, comportamentais e funcionais semelhantes. O papel da memantina nos casos de demência moderada a grave e sua utilização isoladamente ou em associação são discutidos adicionalmente. Outras terapêuticas são discutidas, incluindo o uso de antioxidantes, reposição estrogênica, estatinas, antiinflamatórios não-hormonais e agentes naturais (como a *Ginkgo biloba*), considerando que não se mostraram eficazes no tratamento e na prevenção da demência. Finalmente, uma das principais metas das pesquisas recentes é a inibição e remoção do amilóide, que tem como objetivo modificar mecanismos patogênicos da história da doença. São apresentadas algumas perspectivas futuras das terapêuticas antiamilóide, com destaque para a imunoterapia da doença de Alzheimer.

PALAVRAS-CHAVE: *Doença de Alzheimer; Tratamento farmacológico; Inibidores das colinesterases; Memantina; Terapia antiamilóide.*

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é um importante problema de saúde pública em todo mundo por seus aspectos clínicos e pelos custos diretos e indiretos associados à perda ocupacional, ao tratamento e à reabilitação dos indivíduos. Estima-se que o custo anual do tratamento de um paciente com DA leve é de U\$ 18.408,00, U\$ 30.096,00 para o estágio moderado e U\$ 36.132,00 para um paciente com doença avançada. Não menos importante é o impacto desta doença sobre os cuidadores dos pacientes, incluindo a perda de produtividade destes e as consequências sobre a sua própria saúde¹⁴.

O tratamento da doença de Alzheimer envolve estratégias farmacológicas e intervenções psicossociais para o paciente e seus familiares em relação ao cuidado. Em relação ao tratamento farmacológico, várias substâncias psicoativas têm sido utilizadas para preservar a cognição, o comportamento e as habilidades funcionais do paciente, que é chamado tratamento sintomático. Contudo, os efeitos das drogas hoje aprovadas para o tratamento da DA limitam-se ao retardo na evolução natural da doença, permitindo apenas estabilização ou uma melhora temporária do paciente.

Diversas outras medicações são utilizadas como terapêutica complementar, que busca o tratamento das manifestações não cognitivas da demência, tais como distúrbio do humor, agitação psicomotora, agressividade, psicose e distúrbio do sono.

BASES DA TERAPIA COLINOMIMÉTICA DA DOENÇA DE ALZHEIMER

As regiões cerebrais associadas às funções mentais superiores, particularmente o córtex frontal e o hipocampo, são as mais comprometidas pelas alterações bioquímicas decorrentes da DA. Dentre as causas mais evidentes da gênese da doença estão: a ocorrência de deposição extracelular de peptídeo β -amiloide (derivado do precursor amiloide de proteína - APP) em plaquetas senis, e a formação de emaranhados neurofibrilares intracelulares (contendo uma forma hiperfosforilada de uma proteína associada a microtúbulos - TAU). Estas alterações ocorrem desde o início da doença, em estruturas do lobo temporal medial, incluindo o hipocampo e o giro para-hipocampal, que são estruturas essenciais para a memória. Posteriormente, outras áreas são atingidas, como o neocórtex de associação¹².

Em nível celular, a DA está associada à redução das taxas de acetilcolina (ACh) no processo sináptico, diminuindo a neurotransmissão colinérgica cortical, além de outros neurotransmissores como noradrenalina, dopamina, serotonina, glutamato e substância P. Estudos mais recentes demonstraram redução do número de receptores nicotínicos e muscarínicos de ACh, muitos dos quais localizados nas terminações colinérgicas pré-sinápticas, havendo preservação dos receptores muscarínicos pós-sinápticos.

A atividade e permanência da acetilcolina na fenda sináptica são reguladas por hidrólise, catalisada pela acetilcolinesterase (AChE). O fundamento da hipótese colinérgica está relacionado à capacidade de fármacos potencializadores da função colinérgica central induzirem

melhora do perfil cognitivo da doença. Várias alternativas terapêuticas foram avaliadas no intuito de corrigir o déficit colinérgico em portadores de DA, como os inibidores de AChE (IAChE), que reduzem a hidrólise da ACh, aumentando, conseqüentemente, seu tempo de atividade¹².

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO SINTOMÁTICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Os fármacos inibidores de colinesterase (IChE) vêm sendo, atualmente, a alternativa terapêutica mais comumente empregada por apresentarem melhores resultados no controle da doença sem, entretanto, serem capazes de impedir sua progressão em nenhum de seus níveis. Seu uso está baseado nos achados neuroquímicos documentados anteriormente e na sua correlação com os sintomas apresentados pelos pacientes.

INIBIDORES DAS COLINESTERASES

Os IChE são as principais drogas aprovadas para o tratamento específico da DA. Seu uso baseia-se no aumento da disponibilidade sináptica de acetilcolina, através da inibição das enzimas acetilcolinesterase e butirilcolinesterase (BChE). Além do efeito sobre a cognição, há também benefício adicional sobre os sintomas comportamentais e alterações funcionais da doença, em relação ao grupo placebo³⁷.

A tacrina foi a primeira droga utilizada em pacientes com DA e foram confirmados os benefícios da reposição colinérgica na doença de Alzheimer. É um inibidor reversível da AChE e BChE de meia-vida curta. Entretanto, observou-se elevado risco de hepatotoxicidade, observada em até 50% dos casos. Devido à dificuldade posológica (quatro tomadas diárias) e aos efeitos colaterais, a tacrina não é mais utilizada na prática clínica³³.

Os IChE de segunda geração disponíveis no mercado brasileiro para tratamento da DA leve a moderada (rivastigmina, donepezil e galanta-

mina) apresentam propriedades farmacológicas e terapêuticas semelhantes. Os perfis de efeitos colaterais dessas drogas são também similares e incluem¹²:

- efeitos adversos gastrointestinais, que são os mais comuns, e incluem náuseas, vômitos, diarreia, anorexia, dispepsia e dor abdominal;
- efeitos cardiovasculares, como: oscilação da pressão arterial, síncope, arritmia e bradicardia, que geralmente é insignificante, mas pode instabilizar pacientes com defeitos de condução prévios, o que justifica a realização de um eletrocardiograma antes do início do uso de um IChE⁶;
- outros sintomas gerais, por exemplo, tonturas, cefaleia, agitação, insônia, câimbras e sudorese.

A rivastigmina é um inibidor pseudo-irreversível da AChE e BChE de duração intermediária. Esta inibição simultânea pode representar benefícios adicionais ao tratamento, já que a BChE pode estar aumentada nas fases mais avançadas da doença, mas também pode estar relacionada à maior incidência de efeitos colaterais periféricos^{16,27}. A dose inicial é 1,5 mg 2 vezes/dia, com escalonamento progressivo até 12 mg diários. É o único IChE com eliminação por via renal, portanto, sem risco de hepatotoxicidade.

Atualmente, existe a disponibilidade do adesivo cutâneo, cujo maior benefício é a administração. Ele é aplicado na pele do paciente uma única vez ao dia e a liberação da substância é contínua. Para os indivíduos que ainda mantêm algum grau de independência e que tomam medicações sozinhos, esta via de administração garante que o cuidador aplique o adesivo e tenha certeza que o paciente está recebendo a dose correta da medicação.

O donepezil é um inibidor reversível da AChE de duração longa, o que é responsável pelo seu benefício de administração única diária. O tratamento é iniciado com 5 mg e pode ser aumentado para 10 mg, conforme a respos-

ta. Utiliza a via do citocromo P-450, podendo ocorrer interação medicamentosa com outros fármacos que utilizam a mesma via de excreção. O donepezil foi o único IChE avaliado em um estudo duplo-cego, controlado, para estágios moderados a graves. Demonstrou-se melhora significativa nos parâmetros cognitivos e comportamentais e estabilização da capacidade funcional, enquanto houve piora progressiva no grupo placebo¹¹.

A galantamina é um inibidor reversível da AChE de duração intermediária e também apresenta modulação alostérica dos receptores nicotínicos de ACh. A dose inicial de uso é 4mg 2 vezes ao dia e a dose de manutenção é 8-12mg 2 vezes ao dia. Também é metabolizado pelo citocromo P-450, com risco de interação medicamentosa. Cinco estudos randomizados, controlados e duplo-cegos, incluindo cerca de 3000 indivíduos, evidenciaram estabilização cognitiva e funcional durante um período de 6 a 12 meses, ao contrário da deterioração do grupo placebo, com boa tolerabilidade²⁴.

Recentemente, foi desenvolvida uma formulação de liberação prolongada da galantamina, com uma dosagem flexível uma única vez ao dia de 16 ou 24 mg, que demonstrou ser segura e eficaz para o tratamento da DA leve a moderada⁴. Esta formulação pode estar associada a menor incidência de náuseas e vômitos, mas novos estudos ainda são necessários em relação a esta avaliação.

O tratamento deve ser iniciado o mais precocemente após o diagnóstico, mas a resposta aos IChE é bastante individual. De uma forma geral, os benefícios são geralmente observados a partir de 12 semanas e desaparecem após seis a oito semanas da interrupção do tratamento¹⁹.

A eficácia da terapêutica depende da continuidade do uso da medicação. Períodos de interrupção, mesmo por algumas semanas, podem acarretar piora cognitiva, comportamental e/ou funcional. Desta forma, os anticolinesterásicos devem ser mantidos durante doenças agudas e hospitalizações, exceto na presença de efeitos colaterais ou na incapacidade de administração

dos comprimidos¹⁰.

O manejo racional dos IChE envolve também a decisão do momento de interromper o tratamento medicamentoso. Eles devem ser descontinuados nos casos de má aderência ao tratamento; se há comprovação de deterioração cognitiva e funcional, mesmo após seis meses de tratamento adequado; se, após um período de interrupção do tratamento, constata-se que a droga não está mais proporcionando benefícios¹². Em todos esses casos, deve-se pesar a relação custo-benefício do tratamento, uma vez que os IChE são medicamentos de alto custo e com potenciais efeitos colaterais, principalmente em uma população que frequentemente já é submetida à polifarmácia. É importante reavaliar a resposta ao tratamento através de avaliação subjetiva global com o paciente e o cuidador/informante e também com uso de instrumentos cognitivos e funcionais.

Os resultados de um estudo multicêntrico realizado nos Estados Unidos demonstraram que os pacientes tratados com donepezil, embora apresentassem indícios de melhora cognitiva discreta, não foram beneficiados pelo tratamento no que diz respeito à progressão para incapacidade funcional e institucionalização⁸. Recentemente, outros estudos também questionam o custo-benefício dos IChE e alguns autores consideram que apenas 20% dos pacientes realmente se beneficiam destas medicações^{22,32}. Outros estudos são necessários para melhores esclarecimentos. De qualquer forma, como não é possível ainda identificar antecipadamente os “respondedores”, está indicado seu uso para todos os pacientes com diagnóstico de DA leve ou moderada, exceto na presença de contra-indicações. O donepezil pode também ser utilizado para os estágios moderado a grave.

MEMANTINA

O uso da memantina na doença de Alzheimer está baseado nos seus efeitos sobre a neurotransmissão glutamatérgica. O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório cerebral, particularmente em regiões associadas à

memória e outras funções cognitivas, tais como o córtex temporal e o hipocampo. O glutamato também age como uma excitotoxina, causando a morte neuronal quando níveis elevados desse neurotransmissor são liberados por períodos prolongados. As regiões corticais e subcorticais que contêm neurônios e receptores glutamatérgicos sofrem perdas estruturais e funcionais na evolução da DA.

A memantina é um antagonista não-competitivo de moderada afinidade dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), permitindo sua ativação fisiológica durante os processos de formação da memória, porém bloqueando a abertura dos canais e sua ativação patológica. Ela bloqueia os receptores NMDA no estado de repouso e é deslocada de seu sítio de ligação em condições de ativação fisiológica; em contrapartida, não se desprende do receptor na vigência de ativação patológica. Desta forma, a memantina apresenta uma ação neuroprotetora contra a ativação excitotóxica de receptores de glutamato¹².

Em um estudo com pacientes internados em instituições de longa permanência e portadores de demência moderada e grave, observou-se melhora nos padrões funcionais globais, com boa tolerabilidade, com redução da dependência de cuidados assistenciais⁴⁴.

Posteriormente, Reisberg *et al.*³⁵ comprovaram a eficácia clínica da memantina no tratamento de pacientes portadores de DA moderada a grave. Nesse estudo multicêntrico de 28 semanas, duplo-cego e controlado, 181 pacientes receberam memantina ou placebo. Os pacientes que receberam memantina apresentaram evolução mais favorável nos escores das escalas de avaliação clínica e funcional do que os do grupo placebo. Os pacientes do grupo da memantina não apresentaram efeitos adversos superiores aos do grupo placebo e sua taxa de descontinuação de tratamento foi menor.

A dose inicial é 5 mg, escalonada progressivamente, até a dose diária usual de 20 mg, divididas em duas tomadas. A eliminação é fundamentalmente renal, não interferindo com

enzimas do citocromo P450. Portanto, não são esperadas interações farmacocinéticas nesse nível, inclusive com a administração concomitante com IChE. Os efeitos colaterais mais comuns foram diarreia, vertigens, cefaleia, insônia, inquietação, excitação e cansaço²¹.

Em pacientes com DA moderada a grave já com doses estáveis de IChE, o tratamento pode ser combinado com memantina, pois é seguro, bem tolerado e pode fornecer desfechos mais favoráveis nos parâmetros cognitivos, funcionais e comportamentais. No estudo de Tariot *et al.*⁴¹, os pacientes que receberam memantina em associação com donepezil apresentaram melhores escores clínicos em comparação com o uso isolado desta droga.

Por outro lado, em pacientes que são diagnosticados já em fase avançada de doença, a terapia inicial deve ser a memantina. Caso necessário, pode ser adicionado um IChE posteriormente¹⁰.

OUTRAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

Diversos tratamentos foram propostos na tentativa de controlar os défices cognitivos e funcionais da DA, como o uso de antioxidantes, estrógenos, anti-inflamatórios e estatinas. Contudo, após realização de estudos científicos com rigor metodológico, não foram observadas evidências que justificassem o uso de qualquer uma destas terapêuticas.

ANTIOXIDANTES

Existem evidências de que a formação de radicais livres de oxigênio pode contribuir para a patogenia da doença de Alzheimer, o que justificaria o emprego de substâncias antioxidantes. Desse modo, a vitamina E (α -tocoferol) e a seligilina foram empregadas como adjuvantes do tratamento da DA, exercendo um suposto efeito neuroprotetor. Apenas um estudo realizado com metodologia adequada demonstrou benefício do uso dessas substâncias na DA³⁸.

Entretanto, a revisão sistemática dos estudos realizados com antioxidantes na demência

não confirmaram esses benefícios. Observou-se aumento discreto na mortalidade em pacientes que receberam vitamina E em doses maiores que 400UI/dia³. Portanto, estas substâncias não estão recomendadas¹⁰.

ESTRÓGENOS

A terapia de reposição estrogênica foi proposta como ação preventiva do déficit cognitivo em mulheres pós-menopausa. 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. Além disso, estudos experimentais sugerem que o estradiol pode atenuar a neurotoxicidade promovida pelo β -amiloide em modelos celulares¹⁷.

Estudos iniciais, com pequeno número de pacientes, sugeriram que a reposição hormonal poderia exercer efeito benéfico sobre a cognição, o que não foi confirmado por estudos maiores e randomizados em pacientes com DA¹⁸.

O *The Women's Health Initiative Memory Study* foi um grande estudo prospectivo multicêntrico realizado nos EUA, com 4894 mulheres entre 65 e 79 anos e que não apresentavam sinais de comprometimento cognitivo. Os resultados foram negativos no que se refere à suposta proteção dos estrogênios contra a DA, tanto na reposição estrogênica simples, quanto no tratamento combinado de estrogênio com progesterona³⁴, contraindicando seu uso.

ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO HORMONAIS (AINH)

Fenômenos inflamatórios ocorrem ao longo da maturação e nas adjacências das placas senis, como parte da cascata do β -amiloide. Assim, os AINH poderiam exercer efeito neuroprotetor. Estudos com camundongos transgênicos sugeriram que a indometacina e o ibuprofeno podem reduzir a formação de β -amiloide²⁵.

Observou-se também que o uso prolongado de AINH estaria associado a uma pequena

redução na incidência de DA. Esse benefício seria restrito aos usuários crônicos desses medicamentos por outra causa, como os portadores de doenças reumáticas e ortopédicas, já que, de outra forma, esse suposto efeito neuroprotetor seria suplantado pelos riscos adversos da exposição contínua destas drogas¹².

Um ensaio clínico multicêntrico randomizado e duplo-cego demonstrou recentemente que rofecoxib (anti-inflamatório inibidor seletivo da cicloxigenase 2) ou naproxeno (AINH tradicional não seletivo) em baixas doses não protegeram os pacientes contra a progressão clínica em pacientes com DA leve a moderada¹. Desta forma, não se justifica o uso dos anti-inflamatórios no tratamento ou prevenção da DA.

ESTATINAS

Existe uma ligação entre o metabolismo do colesterol e o genótipo da apolipoproteína E, com influência sobre a via metabólica do β -amiloide, com possíveis efeitos na doença de Alzheimer⁹. Alguns estudos clínicos sugeriram menor risco de DA em pessoas em uso de estatinas para redução dos níveis séricos de colesterol. Entretanto, estudos epidemiológicos descartaram essa associação e clinicamente não há ainda resultados consistentes que indiquem o uso destas drogas com esta finalidade^{23,45}.

OUTRAS DROGAS

Outras substâncias com suposta ação no sistema nervoso central, como melatonina, vasodilatadores, bloqueadores de canal de cálcio e nootrópicos não têm sua eficácia demonstrada por métodos científicos e não devem ser utilizados¹².

BUSCA POR NOVOS CANDIDATOS DE ORIGEM NATURAL PARA O TRATAMENTO DA DA

A diversidade estrutural dos IChE conhecidos e a possibilidade de se explorar modos de ação distintos têm estimulado o estudo fitoquímico de várias espécies vegetais e de microorganismos, que possam fornecer novos modelos de

substâncias anticolinesterásicas. A galantamina, por exemplo, é um alcaloide isolado de espécies vegetais da família *Amaryllidaceae* e seu estudo vem proporcionando o aparecimento de outros derivados ainda mais ativos⁵.

A *Ginkgo biloba* é utilizada na medicina tradicional chinesa para melhoria do estado de alerta e da cognição. Seus efeitos protetores estão relacionados à presença de constituintes terpênicos e flavonoides com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias. Seus princípios ativos promovem aumento da irrigação cerebral e redução dos radicais livres, prevenindo a neurotoxicidade do β -amiloide²⁶.

Os efeitos de *Ginkgo biloba* na cognição de indivíduos sem déficit cognitivo são de melhora da velocidade de processamento cognitivo e melhora subjetiva da memória, mas não foi confirmado benefício quanto à prevenção da doença de Alzheimer²⁸. Quando são avaliados pacientes portadores de DA, os resultados são inconsistentes e ainda não há comprovação da eficácia do uso deste extrato como terapia adjunta². Novos estudos são necessários e estão em andamento.

Um estudo com plantas brasileiras identificou extratos que poderiam conter substâncias inibidoras da AChE. *Paullinia cupana* (guaraná), *Amburana cearensis* (cumarú) e *Lippia sidoides* foram as espécies que demonstraram os melhores resultados, inibindo de 65-100% da atividade enzimática. No caso do guaraná, foi evidenciado um efeito positivo de incremento de memória após a administração aguda e crônica⁵.

O estudo de várias espécies vegetais da medicina popular chinesa e do Oriente Médio levou ao isolamento de vários alcalóides ativos, como a *Huperzia serrata*, que levou ao isolamento de huperzina A. Seu efeito diminui a morte neuronal causada por altas concentrações de glutamato. É um I-ChE seletivo, potente e o uso sistêmico aumenta a liberação de ACh, dopamina e norepinefrina, sem ação sobre a butirilcolinesterase plasmática. Dos resultados obtidos com a huperzina A, foi também isolada a a-onocerina, que foi equipotente com o

donepezil.

Outros extratos ativos com atividade inibitória da acetilcolinesterase foram isolados de *Fiatoua villosa*, *Solanum tuberosum* (presente na casca da batata) e *Buxus hyrcana*⁵.

Além disso, foram descobertos novos inibidores de AChE através da triagem sistemática de produtos naturais produzidos por fungos, como a ciclofostina, a arisugacina A e B, territrens B e C e a ciclopenina. Dentre estes derivados, as arisugacinas A e B apresentaram excelente perfil de seletividade. Apesar de muito potente, a ciclofostina foi a substância que apresentou menor seletividade. Do *Penicillium citrinum* 90648, foram isoladas quinolactacina A1 e A2, sendo que este último apresentou atividade inibitória e seletiva da AChE 14 vezes superior a seu A1, utilizando-se em todos os ensaios a tacrina como padrão⁵.

PERSPECTIVAS FUTURAS

FATOR DE CRESCIMENTO NEURONAL

Observou-se que alguns neurônios colinérgicos são sensíveis à ação do fator de crescimento neuronal (NGF). Em um estudo, a administração intraventricular de NGF em um número pequeno de pacientes com doença de Alzheimer resultou em melhora dos padrões de fluxo cerebral sanguíneo, do metabolismo de glicose e da taxa de ocupação de receptores nicotínicos. Entretanto, reações adversas importantes levaram à interrupção do estudo¹².

TERAPÊUTICAS ANTIAMILOIDE

O NC-531 é uma droga que previne a transformação de formas solúveis do β -amiloide em polímeros insolúveis e os eventos subsequentes da cascata do amiloide. Os resultados de seu primeiro estudo indicaram que a droga é bem tolerada e sua administração proporcionou a redução dos títulos de β -amiloide no líquido cefalorraquidiano¹⁵. Os resultados clínicos, incluindo parâmetros neuropsicológicos, ainda não estão disponíveis.

O clioquinol é um quelante de cobre, ferro

e zinco e seus benefícios potenciais se devem ao fato de que estes metais estão associados à formação e maturação de placas senis. Em camundongos transgênicos, foi observada redução de β -amiloide em tecidos cerebrais com uso de clioquinol. Estudo clínico de fase II demonstrou, em pacientes em estágios moderado a grave da doença, que o uso de clioquinol foi bem tolerado e houve redução dos níveis plasmáticos de β -amiloide e elevação dos níveis de zinco, o que estaria associado a uma menor taxa de piora cognitiva em relação ao grupo placebo³⁶.

Os inibidores das secretases bloqueiam a ação de enzimas envolvidas na clivagem da APP, reduzindo a formação do β -amiloide. As duas principais enzimas-alvo são a β -secretase e a γ -secretase. Estudos iniciais com 37 adultos saudáveis submetidos ao tratamento com o inibidor da γ -secretase resultou em redução dose-dependente dos níveis plasmáticos de β -amiloide, sem eventos adversos importantes no período do estudo. Dados sobre a sua eficácia e segurança a longo prazo ainda são necessários⁴⁰.

IMUNOTERAPIA

Schenk *et al.*³⁹ descreveram, em modelos de camundongos transgênicos, a redução das placas de β -amiloide em tecido cerebral, mediado por anticorpos. A imunização de animais jovens com um agente derivado da proteína β -amiloide humana preveniu o desenvolvimento e a formação de placas β -amiloide, a distrofia neurítica e a astrogliose. Estes achados sugerem que os camundongos imunizados não desenvolverão as lesões neurodegenerativas progressivas similares à DA. Um segundo estudo foi conduzido para esclarecer se a imunização poderia mudar a neuropatologia cerebral, caso fosse usada após a ocorrência de deposição de placas β -amiloide. Relatou-se que o tratamento reduziu a extensão e a progressão das alterações neuropatológicas encontradas na doença. Este estudo apresentou a possibilidade da imunoterapia ser utilizada na prevenção e tratamento da doença de Alzheimer¹². Outros estudos descreveram ainda

que a imunização ativa também melhorava o desempenho cognitivo de camundongos transgênicos^{20,29,43}.

O primeiro estudo com voluntários portadores de DA atestou o potencial imunogênico de administrações parenterais de agregados de proteína β -amiloide. Contudo, os estudos foram interrompidos na fase II devido à ocorrência de meningoencefalite asséptica em 6% dos voluntários tratados com a vacina. Doze pacientes recuperaram-se após algumas semanas, enquanto seis desenvolveram sequelas neurológicas, quatro dos quais com desfecho letal. Em três pacientes submetidos à autopsia, foram observadas reduções dos depósitos de β -amiloide em tecidos cerebrais, permitindo admitir a reversão da neuropatologia³⁰.

Os resultados dos testes laboratoriais desse estudo revelaram que apenas 20% dos pacientes imunizados apresentaram resposta imunológica positiva. Nesses indivíduos, observou-se redução das concentrações de proteína tau no líquido, porém sem diferenças em relação aos controles quanto aos títulos líquóricos de β -amiloide e os parâmetros neuropsicológicos³⁷. Os pacientes responsivos à imunoterapia apresentaram maior atrofia hipocampal e alargamento ventricular, que poderia dever-se à remoção dos depósitos de β -amiloide, que ocupariam uma porção considerável do volume hipocampal¹³.

Outro estudo de neuropatologia cerebral demonstrou clareamento das placas de β -amiloide após imunização de uma paciente de 72 anos, portadora de DA, não responsiva à rivastigmina. Porém, houve piora cognitiva e vários efeitos adversos. Após o óbito por embolia pulmonar, observou-se que havia meningoencefalite¹².

Posteriormente, demonstrou-se que a reatividade intrínseca de células T a antígenos próprios β -amiloide existe em muitos indivíduos e aumenta com o envelhecimento. Esses achados podem ter implicações para o desenho de novas vacinas⁷. Os estudos clínicos foram suspensos indefinidamente após o desenvolvimento das complicações inflamatórias associadas com a

imunização. Talvez as futuras vacinações excluam esses indivíduos com reação T substancial à proteína β -amiloide e eles constituam um grupo de candidatos à imunização passiva, já que é fundamental a minimização da toxicidade não desejada¹².

CONCLUSÕES

O tratamento farmacológico atualmente recomendado para a doença de Alzheimer é composto pelos inibidores de colinesterases e memantina. Estas drogas estão associadas a melhorias nos aspectos cognitivos e funcionais, seus efeitos incluem também benefícios comportamentais. Além disso, é necessário que os efeitos positivos do tratamento acarretem melhor desempenho nas atividades de vida diária e melhora subjetiva global dos pacientes. Infelizmente, estas medicações são paliativas e não mudam o curso da doença a longo prazo.

Desta forma, novas pesquisas científicas são necessárias para o desenvolvimento de terapêuticas mais eficazes e com efeitos adversos mínimos. As consequências físicas, emocionais e socio-econômicas desta doença têm gerado um grande impacto na sociedade contemporânea. É imprescindível a construção de um plano de atendimento aos pacientes e de uma rede de serviços que lhes proporcione atenção comunitária e institucional. É fundamental que os profissionais estejam capacitados para diagnosticar o problema e iniciar o tratamento precocemente, a fim de melhorar a qualidade de vida dos idosos e de suas famílias.

REFERÊNCIAS

1. AISEN, P. S; SCHAFERK, A. Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer Disease progression. A randomized controlled trial. *JAMA*, v. 289, n. 21, p.2819-26, 2003.
2. BIRKS, J; FLICKER, L. Selegiline for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, art.1, n. CD000442, 2003.
3. BIRKS, J; GRIMEY, E.V; VAN DONGEN, M. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia (Cochrane Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, art. 4, n. CD003120, 2002..

4. BRODATY, H; COREY-BLOOM, J. et al. Galantamine Prolonged-Release Formulation in the Treatment of Mild to Moderate Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, v. 20, n. 2-3, p. 120-32, 2005.
5. BUSSE, E. W; BLAZER, D. G. *Psiquiatria Geriátrica*. 2. ed. Porto Alegre: ArtMed, 1999.
6. CASELLI, R. J. et al. Alzheimer's Disease A Century Later. *J Clin Psychiatry*, v. 67, n. 11, p. 1784-800, Nov. 2006.
7. CIRRITO, J. R; HOLTZMAN, D. M. Amyloid- β and Alzheimer disease therapeutics: the devil may be in the details. *J Clin Invest*, v.112, n. 3, p. 321-3, 2003.
8. COURTNEY, C. et al. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet*, v. 363, n. 9427, p. 2105-15, 2004.
9. EVANS, R. M. et al. Cholesterol and APOE genotype interact to influence Alzheimer disease progression. *Neurology*, v. 62, n. 10, p. 1869-71, 2004.
10. FILLIT, H. M. et al. Recommendations for best practices in the treatment of Alzheimer's disease in managed care. *Am J Geriatr Pharmacother*, v. 4, p. 9-24, 2006. supplement A.
11. FORCHETTI, C. M. Treating patients with moderate to severe Alzheimer's disease: implications of recent pharmacologic studies. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, v. 7, n. 4, p. 155-61, 2005.
12. FORLENZA, O. V. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. *Revista de psiquiatria clínica*, v. 32, n. 3, p. 137-48, 2005.
13. FOX, N. C. et al. Effects of A-Beta Immunotherapy (AN1792) on MRI Measures of Brain, Ventricle and Hippocampal Volumes in Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging*, v. 25, p. 84, 2004. supplement.
14. GARRIDO, R; MENEZES, P. R. Impacto em cuidadores de idosos com demência atendidos em um serviço psicogeriatrico. *Rev Saude Publica*, v. 38, n. 6, p. 835-41, 2004.
15. GEERTS, H. NC-531(Neurochem). *Curr Opin Investig Drugs*, v. 5, n. 1, p. 95-100, Jan. 2004.
16. GIACOBINI, E. et al. Inhibition of acetyl- and butyryl-cholinesterase in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease by rivastigmine: correlation with cognitive benefit. *J Neural Transm*, v. 109, n. 7-8, p. 1053-65, 2002.
17. GREEN, P. S. et al. Estradiol protects against beta-amyloid induced toxicity in SK-N-SH human neuroblastoma cells. *Neurosci letter*, v. 218, n. 3, p. 165-8, Nov. 1996.
18. HENDERSON, V. W. et al. - Estrogen for Alzheimer's disease in women: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*, v. 54, n. 2, p. 295-301, 2000.
19. JANN, M. V. Pharmacology and clinical efficacy of cholinesterase inhibitors. *Am J Health Syst Pharm*, v. 55, p. 22-5, Nov. 1998. Supplement 2.
20. JANUS, C. et al. A beta peptide immunization reduces behavioural impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease. *Nature*, v. 408, n. 6815, p. 979-82, 2000.
21. JARVIS, B; FIGGITT, D. P. Memantine. *Drugs Aging*, v. 20, n. 6, p. 465-76, 2003.
22. KADUSZKIEWICZ, H; ZIMMERMANN, T. et al. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomized clinical trials. *BMJ*, v. 331, p. 321-7, 2005.
23. LI, G. et al. Statin therapy and risk of dementia in the elderly: a community-based prospective cohort study. *Neurology*, v. 63, n. 9, p. 1624-8, 2004.
24. LILIENFELD, S; PARYS, W. Galantamine: Additional benefits to patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, v. 11, p.19-27, Sept. 2000. supplement 1.
25. LIM, G. P. et al. Ibuprofen effects on Alzheimer pathology and open field activity in APPsw transgenic mice. *Neurobiol Aging*, v. 22, n. 6, p. 983-91, Nov./Dez. 2001.
26. LUO, Y. Ginkgo biloba neuroprotection: therapy implications in Alzheimer's disease. *Journal of Azheimers Disease*, v. 3, p. 401-7, 2001.
27. MESULAM, M. M; GEULA, C. Butyrylcholinesterase reactivity differentiates the amyloid plaques of aging from those of dementia. *Ann Neurol*, v. 36, n. 5, p. 722-7, Nov. 1994.
28. MIX, J. A; CREWS, W. D. Jr. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of ginkgo biloba extract EGb 761 in a sample of cognitively intact older adults: neuropsychological findings. *Hum Psychopharmacol*, v. 17, n. 6, p. 267-77, Aug. 2002.
29. MORGAN, D. et al. A beta peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease. *Nature*, v. 408, n. 6815, p. 982-5, 2000.
30. ORGOGOZO, J. M. et al. Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization. *Neurology*, v. 61, n. 1, p. 46-54, 2003.
31. PENDLEBURY, W. W; SOLOMON, P. R. Alzheimer's Disease. *Clin Symp*, v. 48, n. 3, p. 24-31, 1996.

32. QASEEM, A. et al. Current Pharmacologic Treatment of Dementia: A Clinical Practice. Guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med*, v. 148, p. 370-8, 2008.
33. QIGIBALSH, N. et al. Cholinesterase inhibition for Alzheimer disease: a meta-analysis of the tacrine trials. *JAMA*, v. 280, n. 20, p.1777-82, 1998.
34. RAPP, S. R. et al. Effect of estrogen plus progesterin on global cognitive function in postmenopausal women. The Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA*, v. 289, n. 20, p. 2663-72, May 2003.
35. REISBERG, B. et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, v. 348, n. 14, p. 1333-41, 2003.
36. RITCHIE, C.W. et al. Metal-protein attenuation with iodochlorhydroxyquin (clioquinol) targeting Abeta amyloid deposition and toxicity in Alzheimer disease: a pilot phase 2 clinical trial. *Arch Neurol*, v. 60, n. 12, p. 1685-91, 2003.
37. ROCKWOOD, K. Size of the treatment effect on cognition of cholinesterase inhibition in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, v. 75, n. 5, p. 677-85, May 2004.
38. SANO, M; ERNESTO, C; THOMAS, RG. A controlled trial of seleginine, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Corporative Study. *N Engl J Med*, v. 336, n. 17, p.1216-22, 1997.
39. SCHENK, D. et al. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP. *Nature*, v. 400, n. 6740, p. 173-7, 1999.
40. SIEMERS, E. et al. Safety, tolerability, and changes in plasma and cerebrospinal fluid amyloid beta concentrations after administration of a functional gamma-secretase inhibitor in healthy volunteers. *Neurobiol Aging*, v. 25, p. 569, 2004. supplement.
41. TARIOT, P. N. et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA*, v. 291, n. 3, p. 317-24, 2004.
42. TAVARES, A. Doença de Alzheimer e as demências do idoso. *Folha Méd*, v. 90, n. 5, p. 259-64, 1985.
43. WHITE, A. R; HAWKE, S. H. Immunotherapy as a therapeutic treatment for neurodegenerative disorders. *J Neurochem*, v. 87, n. 4, p. 801, Nov. 2003.
44. WINBLAD, B; PORITIS, N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine. *Int J Geriatr Psychiatry*, v. 14, n. 2, p.135-46, Feb. 1999.
45. ZANDI, P. P. et al. Do statins reduce risk of incident dementia and Alzheimer disease? The Cache County Study. *Arch Gen psychiatr*, v. 62, n. 2, p. 217-24, Feb. 2005.

ABSTRACT

This article provides an overview of the current strategies of the pharmacological treatment of Alzheimer's disease. The most widely used medications are cholinomimetic agents (rivastigmine, donepezil and galantamine), which present similar cognitive, behavioral and functional benefits. The role of memantine in moderate to severe dementia and the perspectives of isolated or combination therapy are further discussed. Other therapies are discussed, including antioxidants, estrogen replacement, statins, non-steroidal anti-inflammatory drugs and natural agents (like ginkgo biloba), considering that they are not useful in the management and prevention of dementia. Finally, one of the goals of current researchs is to inhibit and remove amyloid, focusing on disease-modifying therapies. The future perspectives of anti-amyloid strategies are introduced, emphasizing the immunotherapy of Alzheimer's disease.

KEYWORDS: Alzheimer's disease; Pharmacological treatment; Cholinomimetic agents; Memantine; Anti-amyloid strategy.