

Tratamento

No ano 2015, 1 bilhão de pessoas terá 60 anos ou mais, o que representa 15% da população do Mundo. Essa taxa aumenta a quantidade de pessoas com doença de Alzheimer (DA) que ainda não tem cura, mas tem tratamento. Os médicos podem prescrever remédios para melhorar os sintomas como: esquecimento, alteração de comportamento, insônia, ansiedade, agitação, depressão, alucinação, delírio, etc. Portanto, dois grupos de medicações podem dificultar o declínio cognitivo, a partir do esquecimento, que inicia 71% dos casos de DA: os anticolinesterásicos (AChE) e os inibidores de receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA).

Anti-colinesterásicos

Um grande avanço no tratamento de pessoas com doença de Alzheimer (DA) surgiu com a descoberta da hipótese colinérgica e o desenvolvimento dos anti-colinesterásicos (AChEs), ocorridos na década de 90. O prejuízo cognitivo e a perda de memória estão associados com o déficit colinérgico na DA. O principal defeito neuroquímico presente na DA resulta da degeneração das projeções basocorticais colinérgicas, a qual se evidencia por níveis reduzidos de acetilcolina, colina-acetil-transferase (CAT) no córtex cerebral e hipocampo, acetilcolina-esterase (AChE) e da butiril-colinesterase (BuChE) relativamente intensificada.

A neurotoxicidade das placas senis foi correlacionada com atividade associada de AChE, BuChE e a forma G1 da AChE. Perda de neurônios colinérgicos no núcleo basal de Meynert também foi descrita em apoio a estes achados. Pesquisadores mostraram que a morte dos neurônios colinérgicos na DA conduz a redução da enzima CAT de 80 a 90% no hipocampo e córtex temporal, e de 40 a 75% no córtex parietal e convexidade frontal. Perdas de receptores nicotínicos da acetilcolina (nAChRs) específicos por regiões foram observadas na DA usando-se ensaios de ligação ao receptor. A presença da subunidade alfa-7 aparece significamente reduzida no hipocampo e a subunidade alfa-4 parece diminuir em áreas corticais. Os receptores muscarínicos pré-sinápticos (M2) mostram-se reduzidos na fase tardia da DA. A perda da atividade colinérgica, com declínios associados no desempenho global, é comum à etiologia de muitas formas de demência.

Os AChEs são constituídos por três drogas encontradas no mercado mundial: donepezil, galantamina e rivastigmina que atuam melhorando os níveis de neuro-transmissores colinérgicos no cérebro por algum tempo e, quanto mais cedo o diagnóstico, melhor será a resposta clínica da medicação. De uma forma geral, envolvendo todas as formas clínicas e grupos etários de pessoas com DA, os AChEs apresentam boa resposta clínica em 33,3% das pessoas, as outras 33,3% respondem de forma satisfatória e, as outras 33,3%, não apresentam resposta clínica esperada. Portanto, dentro do contexto mais amplo do que se chama DA, os AChEs podem ser melhores dirigidos para cada caso, de acordo com cada grupo de pessoas e suas peculiaridades e, somente o médico, poderá confirmar os resultados.

Apesar de cada uma das três moléculas pertencerem ao grupo dos AChEs, elas não têm a mesma estrutura bioquímica. Seguindo esse pensamento, é possível que o mesmo possa ocorrer com as pessoas com DA, terem receptividade às moléculas diferentes. Talvez, as amostras de pessoas que participaram dos estudos clínicos realizados com todos os AChEs não representem a amostra da população com DA. Apesar do tratamento com os AChEs ser paliativo, as drogas podem

melhorar a qualidade de vida das pessoas e de seus familiares e aumentar o tempo de evolução da doença. Uma droga pode atuar melhor na fase inicial, outra na fase final, outra nos mais idosos, etc. Algumas pessoas deixam de tomá-los pelos efeitos colaterais, como: náusea, vômitos e diarreia.

Os efeitos colaterais promovidos pelos ACHEs ocorrem por estimulação no sistema nervoso central (SNC) e, não, no periférico. No SNC existem sete áreas que não dependem da barreira hemato-encefálica (BHE) como: eminência média, neuro-hipófise, órgão vasculoso, órgão subfornical, órgão subcomissural, pineal e área postrema. A última, situada no final do assoalho do quarto ventrículo, a cada lado da linha média, é conhecida como o centro do vômito. Devido à interação direta dessas células e as substâncias que circulam no sangue sem a interferência da BHE, o grau de sensibilidade às drogas ACHEs, digitálicos, apomorfina, etc., é inespecífico a individualidade de cada pessoa. A indústria farmacêutica tenta encontrar meios de administração cada vez melhor, além da oral, por outras vias como a via trans-dérmica.

Inibidores de receptores de N-metil-D-aspartato

É um bloqueador não-competitivo do receptor NMDA, que pertence à classe das moléculas orgânicas conhecidas como aminoadamantanos. Do ponto de vista fisiopatológico, o passo inicial na indução da potenciação da memória a longo prazo (PLP) pelo hipocampo se centra na entrada localizada de cálcio na zona pós-sináptica - a ausência dos hipocampos bloqueia quase totalmente a memória a longo prazo. O glutamato é liberado das células CA3 pré-sinápticas, para atuarem em duas classes de receptores pós-sinápticos das células CA1 do hipocampo: nos receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) e nos receptores do ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico - AMPA. Os receptores de AMPA são responsáveis pelo potencial excitatório pós-sináptico, dependente de sódio e, com atividade sináptica de baixa frequência, não penetra cálcio na célula. Por outro lado, a presença do glutamato ativa os receptores de NMDA, despolarizando-os, os quais vão intermediar a entrada do cálcio. O cálcio pós-sináptico pode desencadear a PLP através de vários mecanismos cuja importância de cada um ainda é uma questão aberta. Porém, ele pode ativar a quinase II de proteínas, que são dependentes da calmodulina, a quinase C ou a calpaína. A quinase calmodulina C também pode desencadear a produção de ácido aracdônico, que aumenta a liberação do neurotransmissor pré-sináptico e parece ser essencial à manutenção da PLP.