

Tratamento antiinflamatório na doença de Alzheimer

Paulo Roberto de Brito-Marques¹

Diferentemente do passado, escrever sobre qualquer aspecto que envolva a doença de Alzheimer (DA) é uma tarefa deveras difícil para um professor. Esse fato se deve ao grande número de pesquisas que estão sendo realizadas, tanto nas ciências básicas como nas clínicas. Hoje, talvez, a busca do conhecimento e, conseqüentemente, da cura da DA seja uma das páginas da Medicina mais estudadas em todo o mundo. O desenvolvimento tecnológico, especialmente a genética molecular, vem proporcionando às neurociências facilidade para conhecer melhor os segredos dessa doença. Com os avanços dos estudos nessa área da Neurologia do Comportamento, uma série de questionamentos vem à tona quanto ao tratamento, como, por exemplo: existe prevenção para a DA? Como deve ser tratada? Qual terapêutica se encontra disponível? Apoiados nessas premissas, tanto os pesquisadores como os clínicos esperam melhores dias para os portadores da DA, seus familiares e cuidadores. Assim sendo, neste artigo, retrataremos uma visão panorâmica sobre essa epidemia silenciosa que assola, principalmente, o mundo ocidental.

A DA é uma desordem neurológica de natureza degenerativa, progressiva, irreversível e fatal que afeta o cérebro de pessoas com idade entre 28 e 92 anos. Existem muitas síndromes neuropsicológicas pelas quais a DA pode começar, envolvendo tanto seus componentes como os subcomponentes; entretanto, a síndrome amnésica anterógrada é a mais comum. Três situações clínicas podem ser grosseiramente classificadas no início da DA:

1. presença de déficit de memória e, progressivamente, de outras funções cognitivas que vão sendo alteradas de forma secundária. Por exemplo, o paciente não consegue acertar os testes de compreensão devido ao déficit de memória. Posteriormente, as atividades funcionais da vida diária (AFVD) também são envolvidas pelo déficit de memória e, apesar disso, o paciente continua percebendo suas perdas. Alguns desses evoluem com amnésia progressiva pura. Os achados de necropsia mostram a presença de degeneração neurofibrilar (DNF) e placa senil (PS), predominando no hipocampo bilateral;

2. outra situação ocorre quando o déficit de memória está associado a um transtorno de atenção que envolve principalmente o circuito parietal e deixa o paciente sem perceber as próprias falhas. Isso interfere de forma direta nas demais funções cognitivas e no comportamento, o que repercute nas AFVD. Por exemplo, o paciente não lembra o que acabou de acontecer e, se for lembrado por alguém, duvida ou nega, realizando um teste ou não. Os achados de necropsia mostram a

“O acúmulo do peptídeo β A no espaço extracelular causa ativação do complemento, iniciando alterações inflamatórias”

presença de DNF e PS no hipocampo e no neocórtex;

3. alguns portadores de déficit de memória associado à idade evoluem lenta e progressivamente para DA, contudo conseguem perceber suas perdas – por exemplo, o paciente se lembra do fato de forma espontânea ou quando associado. Ao fazer teste de memória de fixação, acerta por associação semântica a maioria dos itens.

No início da década de 90, começava uma nova era no seu tratamento, o que, até então, não havia. O tratamento paliativo, que foi utilizado pelo grupo dos anticolinesterásicos, ofereceu uma nova perspectiva de vida e esperança para todos os envolvidos com o problema. Durante a última década, contudo, o conhecimento adquirido não preencheu 50% das expectativas clínicas vislumbradas para um tratamento paliativo. Paralelamente ao uso clínico dos anticolinesterásicos, pesquisas foram sendo realizadas na busca de agentes moduladores para o tratamento da DA, os antiinflamatórios, especialmente os não-hormonais.

Nas doenças degenerativas crônicas, que têm como o maior exemplo a DA, os seus marcadores, DNF e, principalmente, a placa senil sofrem depósito de uma variedade de proteínas conhecidas que estão envolvidas com um processo inflamatório, o que contribui para a perda neuronal. As proteínas envolvidas incluem as proteínas do complemento, os inibidores do complemento, os reagentes da fase aguda, citocininas, as proteases e os seus inibidores. Estudos de cultura de astrócitos e micróglia de humanos, obtidos por

necropsia, estabeleceram que todas essas proteínas são produzidas por uma dessas células da glia (McGeer *et al.*, 1998).

Os astrócitos são também fonte de moléculas adicionais, que, por sua vez, estão associadas com placas e podem, potencialmente, influenciar a maturação daquele, em relação às estruturas patogênicas. Esse grupo de moléculas inclui apolipoproteínas E e J, α -1-antiquimiotripsina, sulfato de heparina, protease nexin-1, amilóide P sérica, acetilcolinesterase e butirilcolinesterase. Cada uma dessas moléculas tem uma forma diferente de se associar com a proteína β -amilóide, o que acontece por meio de uma alça bioquímica específica. Por exemplo, a BChE não está presente nas placas difusas e só aparece quando as placas adquirem a forma compacta ou neurítica, provavelmente realizando um papel de transição na transformação da placa difusa para a compacta. O polimorfismo da BChE e da α -1-antiquimiotripsina aumenta o risco de DA na forma esporádica tardia (Guilozet *et al.*, 1997).

Os neurônios humanos também produzem muitas proteínas inflamatórias e inibidoras, criando uma interação complexa. O

“Cerca de vinte estudos epidemiológicos constataram redução na prevalência de doença de Alzheimer em pacientes que faziam uso crônico de antiinflamatórios”

acúmulo de amilóide e DNF no espaço extracelular, aparentemente, atua como irritante, e causa a ativação do complemento, o que inicia as alterações reativas da micróglia e a liberação de produtos potencialmente neurotóxicos. Tais produtos incluem os complexos que se prendem à membrana celular, os radicais livres, e o excesso de glutamato – os receptores de N-metil-D-aspartato com sítios de ligação para o glutamato regulam os canais permeáveis ao cálcio (McGeer *et al.*, 1998).

Os níveis elevados de glutamato permitem o aumento da permeabilidade dos canais de cálcio na membrana do neurônio. Esse mecanismo favorece a entrada de cálcio e a conseqüente formação de radicais livres e nitrato, induzindo o estresse oxidativo. Por exemplo, o cálcio entra na célula e se dirige para o sistema de calmodulina (CaM), fosfolipase (FL) e superóxido dismutase (SOD). A CaM ativa a óxido nítrico sintetase para produzir radicais de óxido nítrico que, depois, interagem com radicais de oxigênio, produzindo peroxinitrato, o qual pode prejudicar os ácidos nucléicos e as proteínas, além de induzir a peroxidação de lipídeos. O cálcio também promove ativação da FL A² e libera ácido araquidônico, que é atacado pela lipoxigenase; origina os leucotrienos e a cicloxigenase. Essa última origina as prostaglandinas e estas, as tromboxanes. O aumento da concentração do cálcio intracelular altera o metabolismo mitocondrial. O sistema da SOD é ativado durante o transporte de elétrons na cadeia oxidativa, transformando radicais de oxigênio em peróxidos de hidrogênio por meio da SOD. A enzima glutation peroxidase e a catalase

transformam peróxido de hidrogênio em água, aumentando a produção de oxigênio livre. Alternativamente, radicais oxidrilas altamente reativos podem ser produzidos na presença de ferro ferroso e, posteriormente, induzir a peroxidação de lipídeos (Mattson, 1998).

Um dos primeiros estudos clínicos com utilização de antiinflamatório não-hormonal (AINH), indometacina, foi dirigido pelo grupo de Vancouver. A indometacina é um conhecido AINH com mais de três décadas de segurança e eficácia no tratamento de artrite e outras desordens inflamatórias. Esse estudo ocorreu durante um período de seis meses, duplo-cego, controlado por placebo, usando 100 mg/dia a 150 mg/dia de indometacina, e pareceu proteger pacientes com DA na fase leve a moderada quando comparado com o grupo-controle, o que mostra parada da doença por esse período. Por outro lado, os efeitos gástricos causados pela indometacina foram responsáveis por um *drop-out* de 20% dos pacientes, o que dificulta o uso desse antiinflamatório por tempo prolongado (Rogers *et al.*, 1993).

Foi observado que, na ilha japonesa de Nagashima, pacientes idosos, portadores de hanseníase, pareciam apresentar uma baixa prevalência para a DA quando tratados com dapsona. Essa droga é um AINH que tem sido usado para o tratamento de lepra e dermatite herpetiforme desde 1940. Recentemente, seu uso se estendeu para o tratamento de pneumonia causada por *Pneumocystis carinii* em pacientes portadores da síndrome de imunodeficiência adquirida. Seus mais importantes efeitos colaterais

são a meta-hemoglobinemia e a anemia hemolítica (McGeer *et al.*, 1992).

Cerca de vinte estudos epidemiológicos foram publicados com retratação de que populações que estavam tomando antiinflamatórios, principalmente os não-hormonais, apresentaram uma significativa redução na prevalência da DA ou um declínio cognitivo mais lento (McGeer *et al.*, 1998).

Em conclusão: a DA é um flagelo que assola o paciente, a família e a sociedade. Apesar dos significativos avanços feitos nos últimos anos para tentar caracterizar a sua patogênese em nível molecular, nem as mutações no gene da proteína precursora de amilóide, nem a homozigose do alelo da lipoproteína E ou apoE-ε4 mostraram subsídios necessários e suficientes para apoiar, fundamentalmente, o seu tratamento. Com relação ao conhecimento das bases fisiopatológicas das lesões que causam a DA, observou-se que existem altas concentrações de proteínas depositadas sobre as placas, o que parece transformar as placas difusas em compactas. Essas proteínas são produzidas no cérebro, muitas delas pelos neurônios. A conversão da DA de uma fase inicial para outra tardia pode estar correlacionada com a ativação desses processos inflamatórios. Estudos epidemiológicos indicam que populações usuárias de drogas antiinflamatórias têm uma redução na prevalência da DA. O AINH indometacina parece ser capaz de parar a DA por um período de 6 meses. Por essa razão, uma terapia efetiva antiinflamatória pode tanto prevenir como significativamente retardar a progressão da DA. Entretanto, os efeitos colaterais gástricos causa-

“Acredita-se que um dos caminhos usados pelos antiinflamatórios seria o de atuar dentro da célula como agentes moduladores, bloqueando a ciclooxigenase e impedindo, em parte, a formação da cascata inflamatória”

dos pelos AINHs chegam a causar preocupação e impedir o curso clínico do tratamento. O uso de AINHs sem efeitos colaterais, gástricos e hematológicos, poderia beneficiar portadores da DA em fase leve por tempo indeterminado. Um novo desafio surge no conhecimento das específicas alças bioquímicas, integrantes do sistema de complemento na busca de agentes AINHs mais efetivos. Acredita-se que, de forma paliativa, um dos caminhos usados pelos AINHs seria o de atuar dentro da célula como agentes moduladores, bloqueando a ciclooxigenase e impedindo, em parte, a formação da cascata inflamatória. Como os mecanismos de ação dos antiinflamatórios e anticolinesterásicos são diferentes, é provável que possam ser usados em associação na DA. Apesar de um novo grupo farmacológico poder ser usado no tratamento paliativo da provável DA, infelizmente, esse ainda é o nosso mais próximo e mais atualizado tratamento.

Referências

1. Guillozet AL, Smiley JF, Mash DC *et al.* Butyrylcholinesterase in the life cycle of amyloid plaques. *Ann Neurol* 42: 909-18, 1997.
2. Mattson M. Experimental models of Alzheimer's disease. *Science & Medicine* 16-25, 1998.
3. McGeer EG, McGeer PL. The importance of inflammatory mechanisms in Alzheimer disease: mini-review experimental. *Gerontology* 33(5): 371-8, 1998.
4. McGeer PL, Harada N, Kimura H, McGeer EG, Schulzer M. Prevalence of dementia amongst elderly japanese with leprosy: apparent effect of chronic drug therapy. *Dementia* 3: 146-9, 1992.
5. Rogers LJ, Kirby LC, Hempeman SR, Berry DL, McGeer PL, Kaszniak AW, Zilinski J, Cofield M, Mansukihani L, Wilson P, Kogan F. Clinical trial of indomethacin in Alzheimer's disease. *Neurology* 43(8): 1609-11, 1993.

¹Professor de Neurologia da Universidade de Pernambuco (UPE). Coordenador do Núcleo de Neurologia do Comportamento da UPE

E-mail: pbrito@truenet.com.br