

Tratamento

No ano de 2015, 1 bilhão de pessoas terá 60 anos ou mais, o que representa 15% da população mundial. Essa taxa aumenta a quantidade de pessoas com doença de Alzheimer (DA), doença essa que ainda não apresenta cura, embora tenha tratamento. Hoje, o diagnóstico está sendo feito mais cedo, e as pessoas têm vivido bem melhor e por mais tempo do que há 10 anos. No Serviço de Neurologia do Comportamento do Hospital Universitário Oswaldo Cruz, tem-se feito diagnóstico de DA provável em pessoas com idade em torno de 50 anos. Não é comum a DA ser diagnosticada nessa faixa etária. Ou o diagnóstico só será percebido 5, 10 ou 15 anos depois? A depender da forma clínica da doença, o paciente jovem pode viver relativamente normal com o tratamento adequado por mais tempo. Os médicos podem prescrever remédios para melhorar os sintomas, como esquecimento, alteração de comportamento, insônia, ansiedade, agitação, depressão, alucinação, delírio, etc.

Estudos de prevalência mostraram que, no ano de 2000, o número de pessoas com DA nos Estados Unidos da América (EUA) totalizou 4,5 milhões. Sem avanços na cura do tratamento, a previsão do número de casos nos EUA para 2050 é de 13,2 milhões de pacientes. No Brasil, três estudos investigaram as prevalências e incidências dessa doença, utilizando amostras de idosos de base comunitária e critérios diagnósticos atuais. No estado de São Paulo, a prevalência de demência na população com mais de 65 anos foi de 7,1%, tendo sido a DA responsável por 55% dos casos e a taxa de incidência de 7,7 por 1000 pessoas/ano e de 14,8 por 1000 pessoas/ano no estado do Rio Grande do Sul. Na região metropolitana do Recife, um estudo prospectivo de demência com acompanhamento clínico e patológico em mais de 90 casos, realizado ao longo de 25 anos, encontrou como diagnóstico definido 49% de DA. Considerando a prevalência de demência no Brasil na população de quase 15 milhões de idosos, a estimativa é de 1,1 milhão de pacientes com DA.

A DA é uma doença neurodegenerativa, progressiva, de curso irreversível e fatal. Relacionada à idade, pode ocorrer entre as idades de 40 a 92 anos, com início mais frequente após os 60 anos. A DA é a causa mais comum de demência, ela atinge 1 a 2% dos idosos até os 65 anos, 10 a 15% das pessoas entre 65 e 80 anos, e entre 80 a 92 anos chega a 40%. Com o envelhecimento da população mundial, a incidência de DA crescerá nas próximas décadas. Além de representar uma carga econômica, também representa um fardo físico e, principalmente, emocional aos familiares e cuidadores. A evolução de DA dura em média 7 a 8 anos, partir do diagnóstico clínico, podendo exceder, a depender da forma clínica. A DA se inicia por perda progressiva da memória em 71% dos casos; 5 a 7% começando nas áreas da linguagem, sendo difícil no início diferenciar de um quadro de afasia progressiva primária; alteração de comportamento atinge 8%, a paranoia pode começar o quadro clínico mimetizando uma doença psiquiátrica; e incapacita a pessoa em cuidar de si mesma, comprometendo as atividades de vida diária e, conseqüentemente, gerando uma dependência de parentes e cuidados de enfermagem. Portanto, com relação ao tratamento terapêutico, dois grupos de medicações podem dificultar o declínio cognitivo dos portadores de DA: os anticolinesterásicos (AChE) e os inibidores de receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA).

Anticolinesterásicos

Um grande avanço no tratamento de pessoas com doença de Alzheimer (DA) surgiu com a descoberta da hipótese colinérgica e o desenvolvimento dos anticolinesterásicos (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 iniciadas no núcleo de Meynert. Essa degeneração evidencia-se por níveis reduzidos de acetilcolina, da enzima colina-acetiltransferase (CAT) no córtex cerebral e hipocampo, enquanto a enzima acetilcolinaesterase (AChE) e da butirilcolinesterase (BuChE) encontram-se ainda relativamente funcionando. A enzima BuChE tem características contrárias às da acetilcolina no tocante à produção, porque quando acetilcolina reduz, a BuChE aumenta. À medida que a doença progride, perde-se acetilcolina e aumenta a função da BuChE.

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 esses achados. Pesquisadores mostraram que a morte dos neurônios colinérgicos na DA conduz à 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 encontrados na molécula de acetilcolina (nAChRs), específicos para algumas regiões cerebrais, foram observadas na DA usando-se ensaios de ligação ao receptor. A presença da subunidade alfa-7 do complexo da acetilcolina aparece significativamente reduzida no hipocampo, e a subunidade alfa-4 parece diminuir em áreas neocorticais. Os receptores muscarínicos pré-sinápticos (M2) mostram-se reduzidos na fase tardia de DA. A perda da atividade colinérgica, com declínios associados no desempenho das funções globais é comum à etiologia de muitas formas de demência.

Os AChEs são constituídos por três drogas encontradas no mercado mundial: donepezila, galantamina e rivastigmina, que atuam melhorando os níveis de neurotransmissores 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 melhor dirigidos para cada caso, de acordo com cada grupo de pessoas e suas peculiaridades.

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 Mundial, ou, pelo menos, Ocidental, com DA. Apesar de o tratamento com os AChEs ser do tipo 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, outra, nos pacientes que têm um comprometimento vascular envolvido com os marcadores histológicos de DA, etc.

Os estudos de necropsia mostraram que 48% dos pacientes com DA têm alguma patologia vascular associada, como enfartes, lacunas e doença de substância branca.

Outro estudo afirma que na DA, 30% das lesões vasculares são de intensidade leve a moderada, e 20% são severas. Seguindo a mesma linha de estudo, mostrou-se que as doenças cerebrovasculares em pacientes com DA aumentam o risco destes desenvolverem demência, e 77% dos pacientes têm patologia de DA. Portanto, a DA associada à doença cerebrovascular é comum, e a patologia vascular isolada é incomum como demência vascular. Na modulação alostérica, um modulador liga-se ao mesmo receptor como o receptor usado pelo agonista natural, mas em local diferente. O modulador alostérico tem pouco efeito de condutância iônica quando funciona isolado. Entretanto, quando o modulador e o agonista natural ligam-se simultaneamente aos seus lugares respectivos no mesmo receptor, existe um grande aumento da liberação de acetilcolina.

Através desses efeitos, os moduladores alostéricos podem atuar na pré-sinapse para a liberação do neurotransmissor ou eles podem afetar a excitação pós-sináptica. Para isso, as células endoteliais do cérebro, um importante componente da barreira hematoencefálica, contêm as subunidades nicotínicas $\alpha 5$, $\alpha 7$, $\beta 2$ e $\beta 3$. Assim, é sabido que a nicotina altera a permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE), a qual pode ser mediada pela redução das subunidades $\alpha 7$ e $\beta 2$, e da zona de oclusão da proteína ZO-1. Esses achados sugerem que os receptores nicotínicos (NACHRs) estão envolvidos no controle dessa importante função e devem ocorrer no cérebro quando os efeitos neuronais do cigarro existirem, quando drogas atuarem no SNC suficiente para modificar a permeabilidade farmacológica da BHE.

Os anticolinesterásicos têm a mesma eficácia, porém um dos grandes problemas no tratamento desses pacientes é que a maioria deles é idosa, com fenótipo frágil e comorbidades, estando mais propensos aos efeitos colaterais dessas drogas. Vinte dois a 25% dos pacientes com DA não toleram o tratamento em doses eficazes apresentando reações, como náusea, vômitos, anorexia, diarreia, etc. Dependendo da droga, esses efeitos colaterais podem chegar até 17%, e, mesmo assim, ainda é alta a taxa de eventos adversos. Assim necessitam suspender a medicação e ficam, muitas vezes, sem opção de tratamento. Essa realidade desfavorável dos efeitos adversos do tratamento melhorou aqui no Brasil a partir de 2007, quando a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou o uso de anticolinesterásico transdérmico que tem mínimas interações medicamentosas e baixíssimos efeitos colaterais. Muitos pacientes com DA que não toleravam as drogas de uso oral passaram a ter uma opção posológica de tratamento.

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 hematoencefálica (BHE) – local no cérebro que não tem filtro para a passagem do sangue do vaso sanguíneo para o neurônio - 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 às substâncias que circulam no sangue sem a interferência da BHE, o grau de sensibilidade às drogas AChEs, digitálicos, apomorfina, etc., é inespecífico à individualidade de cada pessoa. A indústria farmacêutica tenta encontrar meios de administração, cada vez melhores; além da oral, por outras vias, como a via transdérmica.

Inibidores de N-metil-D-aspartato

É um bloqueador não competitivo do receptor N-metil-D-aspartato (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 de longo prazo (PLP) pelo hipocampo se centra na entrada localizada de cálcio na zona pós-sináptica - a ausência dos hipocampus bloqueia quase totalmente a memória de 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, sem penetrar 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, embora a importância de cada um ainda seja uma questão aberta. Ele, entretanto, pode ativar as quinases 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 araquidônico, que aumenta a liberação do neurotransmissor pré-sináptico e parece ser essencial à manutenção da PLP.

Os pacientes devem iniciar os inibidores de NMDA quando o miniexame do estado mental (MEEM) estiver entre 14 a 3 pontos. Esses pacientes apresentaram melhora significativa na capacidade de se levantar, deambular, tomar banho, vestir-se, usar sanitário, exercer atividades em grupo e passatempo e interesses. Quando os inibidores NMDA são associados com os AChEs seus resultados clínicos são melhores do que quando isolados. Apesar de os pacientes apresentarem uma simples melhora, para o cuidador faz toda diferença.

A indicação médica de usar os inibidores NMDA é para pacientes com MEEM entre 14 e 3 pontos, entretanto, a medicação passou a ser usada indiscriminadamente no Brasil, ou seja, com qualquer pontuação do MEEM abaixo de 24 pontos. A observação científica realizada em pesquisas deu-nos essa informação, iniciar com MEEM entre 14 e 3 pontos, embora a experiência médica tenha constatado outra. Há uma década, alguns estudos começaram a ser realizados para usar os inibidores de NMDA em fase leve de DA, quer dizer, com MEEM abaixo de 24 pontos, no entanto esses estudos ainda não chegaram a ser publicados.

Os inibidores de NMDA já foram utilizados para outros fins em medicina. Diante do seu mecanismo de bloquear a entrada de excesso de cálcio na célula, dificultando a formação de memória, sua indicação para doenças com envolvimento vascular tem sido levantada. Os pacientes portadores de demências mistas, uma associação de demência primária como a DA e demência vascular, podem usar os inibidores de NMDA, mesmo em fase leve da demência. O componente vascular da demência mista é possível responder melhor ao uso dos inibidores. Uma indicação formal dos inibidores de NMDA é o fenômeno de neurotoxicidade aguda sofrida pelo cérebro diante de uma agressão aguda.