



TERAPIA MEDICAMENTOSA DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Drug therapy for Alzheimer's disease

Marina de B. Chaves^{1*} Tales A. Aversi-Ferreira²

¹Farmacêutica da Farmácia Artesanal de Anápolis

²Laboratório de Bioquímica e Neurociências (LABINE)

Instituto de Ciências Biológicas (ICB) – Universidade Federal de Goiás (UFG)

*Autor para correspondência e-mail: ninabritochave@hotmail.com

Recebido em 12/07/2007 - Aceito em 06/05/2008

RESUMO: A Doença de Alzheimer (DA) é uma desordem neurodegenerativa progressiva manifestada por deterioração da memória associada a declínio neurofuncional, distúrbios comportamentais e sintomas psíquicos. A DA tem uma etiologia heterogênea com várias possíveis causas, incluindo suscetibilidade genética, alterações metabólicas, processamento anormal de proteínas, déficits de neurotransmissores. É de conhecimento geral que a DA é uma patologia de alta frequência em pacientes maiores de 65 anos de idade. O diagnóstico é baseado em características clínicas, no entanto um diagnóstico definitivo requer exame histopatológico do cérebro após a morte do paciente. Os vários estudos e revisões sobre a DA ou focam somente uma classe de medicamentos, um grupo farmacêutico específico, características psicológicas da doença ou características bioquímicas, no entanto, nessa revisão discutimos as ações das várias drogas e sua eficácia parcial, pois não há, ainda, fármacos que tenham ação efetiva contra essa demência. Foi objetivo associar as várias informações sobre os medicamentos usados no tratamento da DA com foco nos que agem no metabolismo da neurotransmissão colinérgica, exotoxicidade do glutamato e fitoterapia envolvendo os mesmos e outros mecanismos de ação metabólica, além de discutir alguns aspectos que venham a interferir na busca de descobertas de medicamentos mais eficientes para o tratamento da DA, levando em conta possíveis problemas éticos e psicossociais. Em conclusão, os medicamentos formulados para o tratamento da DA das classes anticolinérgicas, memantina e fitoterápicos não impedem a evolução da demência e têm efeitos paliativos. É possível que os aspectos éticos e psicossociais dos estudiosos envolvidos na esfera dessa demência dificultem a descoberta de novas técnicas para o tratamento da DA.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Alzheimer; inibidores da acetilcolinesterase; memantina; fitoterapia.

ABSTRACT: The Alzheimer's Disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder manifested by the deterioration of memory associated with neurofunctional decline, behavioral disorders and psychological symptoms. The AD has a heterogeneous etiology with several possible causes, including genetic susceptibility, metabolic abnormalities, abnormal processing of proteins, and deficits of neurotransmitters. It is known that the AD is a condition of high frequency among patients older than 65 years of age. The diagnosis is based on clinical characteristics; however, a definitive diagnosis requires the histopathologic examination of the brain after the patient's death. The several studies and reviews on AD either focus on only one class of drugs, a specific pharmaceutical group, psychological characteristics of the disease or on biochemical characteristics, however, this review discussed the actions of various drugs and their partial effectiveness, because drugs that have effective action against such dementia have not yet been discovered. The objective of this paper was also to associate information about the various drugs used to treat AD with focus on those that act on the cholinergic neurotransmission metabolism, glutamate exotoxicity and phytotherapy involving them and other metabolic action mechanisms, as well as to discuss some aspects that may interfere with the search for discoveries of more effective medicines for the treatment of AD, taking into account possible psychosocial and ethical problems. In conclusion, drugs formulated for the treatment of the AD of anticholinergic, memantine and phytotherapy classes do not prevent the development of dementia and have palliative effects. It is possible that the psychosocial and ethical aspects of researchers involved in the sphere of this dementia impair the discovery of new techniques for the treatment of the AD.

KEYWORDS: Alzheimer's disease; acetylcholinesterase inhibitors, memantine; phytotherapy.

INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma desordem neurodegenerativa progressiva manifestada por deterioração da memória associada a declínio neurofuncional, distúrbios comportamentais e sintomas psíquicos. A DA tem uma etiologia heterogênea com várias possíveis causas, incluindo suscetibilidade genética, alterações metabólicas, processamento anormal de proteínas, déficits de neurotransmissores (FUENTES & SLACHEVSKY, 2005). O diagnóstico é baseado em características clínicas, no entanto um diagnóstico definitivo requer exame histopatológico do cérebro após a morte do paciente (SUDHIR, 2004).

A DA possui dois marcadores histopatológicos: as placas senis extracelulares, que possuem como constituinte molecular principal o peptídeo β -amilóide ($A\beta$) e os fusos neurofibrilares intracelulares formados por proteína *tau* hiperfosforilada.

A evidência mais convincente que $A\beta$ é o agente causal de DA vem das observações nas mutações genéticas que causam as formas familiares de DA (PIERROT, et al., 2006). A proteína precursora amilóide (APP) é codificada por um gene localizado no cromossomo 21 e pode ser degradada por três enzimas α , β , e γ secretases (CARAMELLI, 2005). A hipótese dominante para explicar o mecanismo que leva à DA é a cascata de amilóide, a qual indica que $A\beta$, um fragmento da proteína precursora de amilóide (APP) possui um papel chave na patogênese, sendo produzido proteoliticamente através da ação das enzimas β e γ secretases (KLAFKY, et al., 2006). Desta clivagem origina-se o peptídeo β -amilóide com 40-42 aminoácidos, sendo que os peptídeos de 42 aminoácidos são os mais tóxicos (LIMA & MELLO, 2006). Os peptídeos insolúveis juntam-se, inicialmente para formar filamentos longos, e então, se unem a resíduos de neurônios que estão morrendo, para formar as placas observadas na DA (LUNDEBECK, 2004). O depósito desses peptídeos no espaço extracelular gera a formação de placas senis neuríticas (CARAMELLI, 2005), inicialmente sob forma de placas senis difusas por desencadearem uma cascata de eventos com a participação de mediadores inflamatórios no espaço extracelular.

A produção de $A\beta$ pode ser apenas consequência de algum fator neurotóxico, que leva as células a expressarem demasiadamente proteína precursora de amilóide (APP) na tentativa de sobreviver ao estresse, culminando com a sobrecarga de $A\beta$, o qual, sob este enfoque, seria apenas um agravante na DA e não o elemento patogênico da doença (ALHONDZADEH & ABBASI, 2004). Segundo Koudinov, 2004, a mudança na biologia de $A\beta$ na DA, e em outras patologias, pode representar um mecanismo fisiológico para compensar deficiências na estrutura e função do cérebro. O que é bem estabelecido, no entanto, é que esses processos culminam com a disfunção sináptica, subsequente morte neuronal, que traduzem do ponto de vista macroscópico uma significativa atrofia cerebral (CARAMELLI, 2005). As placas senis não são específicas para DA e ocorrem naturalmente em qualquer cérebro com o avanço da idade, quando são conhecidas como placas senis difusas e causam pouca alteração nas imediações celulares.

A proteína *tau* normalmente exerce um papel vital no sistema de "turnover" de microtúbulos intracelulares que carregam moléculas e organelas na célula (LUNDEBECK, 2004). Esta proteína é codificada por um gene localizado no cromossomo 17, e por razões ainda desconhecidas, sofre o processo de hiperfosforilação na DA. A proteína *tau* hiperfosforilada deixa de se ligar aos microtúbulos e forma filamentos helicoidais pareados insolúveis que se agregam formando os emaranhados neurofibrilares (CARAMELLI, 2005). A densidade dos fusos neurofibrilares correlaciona-se com a gravidade da doença.

Segundo Adam Cash, et al., 2003, a redução da densidade de microtúbulos na DA pode ser a base para perda de conectividade neuronal, sugerida como base de perda cognitiva na DA. Essa redução é marcadamente limitada aos neurônios piramidais e não depende das anormalidades da proteína *tau*.

As causas da sintomatologia da DA, expostas acima, estão relacionadas aos níveis do neurotransmissor acetilcolina. O sistema colinérgico é complexo, multifuncional, responsável por muitas funções celulares, incluindo o armazenamento e a recuperação de itens na memória, resposta emocional e processos de pensamentos superiores, funções essas de localização preferencial nas áreas 1, 3 e 7 de Brodman, no lobo parietal. A degeneração colinérgica é papel central na progressão da doença. Essas alterações colinérgicas são responsáveis, pelo menos em parte, pelos prejuízos nas atividades de vida diária e na cognição e contribuem para a variedade de sintomas neuropsiquiátricos que freqüentemente ocorrem na DA, como alterações do sono, comportamento motor aberrante, alterações de personalidade, agitação e psicose. De um modo geral as perdas de estruturas cerebrais causam problemas de comportamento e cognição (AVERSI-FERREIRA et al., 2004; AVERSI-FERREIRA & PENHA-SILVA, 2005a, AVERSI-FERREIRA et al., 2005b, AVERSI - FERREIRA et al., 2006).

Outra alteração que se observa na DA é um aumento na concentração do glutamato, principal neurotransmissor excitatório do cérebro, e, concomitante aumento da sensibilidade nos seus receptores (MARCOS, et al., 2004).

Em condições patológicas, como na DA, a liberação e a absorção de glutamato estão cronicamente alteradas e os níveis sinápticos basais de glutamato provavelmente estão elevados (LUNDEBECK, 2004). Nessa condição patológica há uma despolarização parcial, ativação do receptor NMDA e um influxo aumentado de íons

cálcio. As concentrações anormais de cálcio desencadeiam a formação de metabólitos reativos do oxigênio, alterações na cromatina nuclear e fragmentação de DNA, que por sua vez, danificam ou matam o neurônio (LUNDEBECK, 2004), podendo aumentando a taxa de apoptose neuronal, e segundo Downey (2008) foi observado em cérebros de pacientes com Alzheimer que ocorre inflamação microscópica. O aumento da taxa de Ca^{2+} causa despolarização consecutiva e gasto excessivo de neurotransmissor nas terminações pré-sinápticas, pois a liberação de vesículas pré-sinápticas está associada ao influxo de Ca^{2+} .

Os vários estudos e revisões sobre a DA ou focam somente uma classe de medicamentos, um grupo farmacêutico específico, características psicológicas da doença ou características bioquímicas, no entanto, nessa revisão discutimos as ações das várias drogas e sua eficácia parcial, pois não há, ainda, fármacos que tenham ação efetiva contra essa demência.

O objetivo desta revisão sistematizada é de associar informações sobre os medicamentos usados no tratamento da DA com foco nos que agem no metabolismo da neurotransmissão colinérgica, exotoxicidade do glutamato e fitoterapia envolvendo os mesmos e outros mecanismos de ação metabólica, além de gerar algumas hipóteses que possam justificar algumas interferências na busca de descobertas de medicamentos mais eficientes para o tratamento da DA, levando em conta possíveis problemas éticos e psicossociais.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram realizadas buscas nas bases eletrônicas de dados: Open Journal System, MEDLINE, Scielo, PubMed, LILACS, Periódicos CAPES e Google. Esse último se mostrou bastante eficiente, pois artigos indexados em indexadores menos conhecidos podem ser encontrados, usando-se o termo "pdf" após a digitação dos descritores. Os descritores usados foram: *Alzheimer disease (doença de Alzheimer)*; *Alzheimer treatment (tratamento farmacológico para a doença de Alzheimer)*.

1. Critérios de inclusão

Artigos indexados, publicados basicamente nos últimos cinco anos; artigos indexados clássicos mais antigos, monografias e textos clássicos sobre a doença de Alzheimer e seus tratamentos. Especial ênfase foi dada aos artigos de revisão que propiciaram conhecimentos mais adequados para a compreensão da evolução dos medicamentos usados. Foram focados artigos recentes cujo escopo estão, principalmente, associados ao tratamento da doença e artigos que caracterizavam a doença, pois para defender a hipótese a ser discutida associada aos problemas de tratamento da DA, foi necessário focar, na introdução, as características bioquímicas da DA.

2. Critérios de exclusão

Artigos que não abordaram as idéias principais a serem expostas nessa revisão.

RESULTADOS

Os dados gerais dos artigos e textos utilizados para este trabalho estão listados abaixo (tabela 1). Alguns textos estão repetidos nos itens discriminados abaixo por conterem mais de uma abordagem. Todos os textos apresentam discussões sobre os sintomas da DA, por isso, esse assunto não foi colocado na tabela abaixo.

Tabela 1: Dados gerais sobre os assuntos abordados nos textos utilizados na revisão

| Assunto do geral dos textos e artigos | Quantidade de artigos |
|-------------------------------------------------|------------------------------|
| Inibidores de acetilcolinesterase (ICHE) | 6 |
| Antagonista não competitivo dos receptores NMDA | 3 |
| Produtos naturais (fitoterapia) | 5 |
| Etiologia de Alzheimer | 6 |
| Proteína β -amilóide e proteína tau | 3 |
| Psicosociologia e estrutura neural | 5 |
| Total | 28 |

DISCUSSÃO

Aspectos psicossociais e éticos no tratamento da DA

Segundo Mansur et al. (2005) mudanças na pirâmide populacional com aumento do número de idosos indicam que é necessário diagnosticar as causas das doenças com comprometimento cognitivo associados às demências. Portanto, a busca das causas deve ser o início para a descoberta da cura.

Os medicamentos utilizados na terapia atual sobre DA agem melhorando os sintomas comportamentais, psíquicos e de perda de memória causados pelo avanço da demência. A falta de comprovação das causas que levam ao desenvolvimento da doença de Alzheimer e muitos mecanismos ainda não elucidados na progressão da doença dificultam o desenvolvimento de um fármaco que consiga alterar o curso da doença. Uma vez que os inibidores de colinesterases e a memantina não promovem a cura e somente reduzem as alterações causadas

após o início da doença, o uso desses medicamentos ainda não constitui terapias seguras, uma vez que prolongam sofrimento ao doente e a seus cuidadores (Downey, 2008).

Como a demência de Alzheimer induz às perdas cognitivas, o tratamento é feito sem consentimento do paciente envolvendo a família nas decisões cruciais sobre os métodos a serem empregados. Diferentemente dos casos graves de câncer em que o paciente pode decidir se realizará ou não os procedimentos indicados, o paciente de Alzheimer não tem essa capacidade. Aspectos como a idade dos pacientes de DA, podem indicar um processo de difícil entendimento dos problemas sociais relacionados à DA, pois o sofrimento dos familiares e a concepção de que o idoso talvez não necessite de tantos cuidados como um jovem que tem a vida toda pela frente em se considerando estados patológicos que conduzem inevitavelmente à morte, talvez seja indicativo que estejam dificultando a descoberta ou empenho na obtenção de fármacos mais eficientes pelos profissionais das indústrias farmacêuticas e métodos de tratamento por parte dos profissionais de saúde.

Fatores esses que não necessariamente indicam ações conscientes, mas relacionadas à visão emotiva e de consideração da longevidade sobre as pessoas cujas concepções são diferentes pelos vários indivíduos e por profissionais da saúde.

Um exemplo de difícil decisão é a de que é melhor salvar a mãe ou o bebê quando em complicações no parto que exija uma escolha do profissional médico. Uns podem aceitar que a mãe já teve um tempo de vida suficiente e que o bebê terá toda uma vida pela frente, no entanto, outros podem pensar que salvando a mãe ela poderá ter outro bebê. Como não se pode julgar tais atos, deve-se considerar também que a mente de pesquisadores e responsáveis por indústrias farmacêuticas não tratam com tanto interesse a execução de investimentos para produzir medicamentos para uma demência cuja causa ainda é desconhecida.

Tais aspectos não são, ou são pouco discutidos nos casos de DA. Algumas perguntas devem ser consideradas e devem ser respondidas de modo claro.

1. Será que o idoso já viveu o suficiente e a DA é um estado mórbido que não será alterado por qualquer medicamento?

2. Será que deve ser isolado ou ficar com os familiares os quais ele pode não reconhecer?

Esses aspectos estão associados à utilização de medicamentos que aumentam o tempo de sofrimento do paciente e da família, portanto é de se pensar que a cura definitiva seja um benefício duplo, mas os aspectos psicológicos dos familiares que se alteram com um paciente de Alzheimer sob seu teto, também merecem discussão ética significativa.

Medicamentos que atuam sobre o metabolismo da acetilcolina

Objetivando a otimização da atividade colinérgica, os tratamentos atuais para DA nos estágios leves a moderados consistem na inibição das enzimas acetilcolinesterase e butilcolinesterase responsáveis pelos mecanismos de metabolização da acetilcolina. São três os inibidores de colinesterases utilizados para o tratamento de DA: rivastigmina, donepezil e galantamina.

A rivastigmina é um composto do fenilcarbamato que promove inibição dupla das enzimas acetilcolinesterase e butilcolinesterase, seletivamente relativa no cérebro sendo esse efeito dose-dependente. A posologia inicial deve ser de 1,5 mg duas vezes ao dia (3 mg/dia), e após um período de 4 semanas, a dose pode ser aumentada para 3mg duas vezes ao dia (6 mg/dia). Os efeitos adversos da rivastigmina estão associados à excitação parassimpática.

Donepezil é um inibidor reversível da enzima acetilcolinesterase que apresenta eficácia quando administrado em doses de 5 a 10 mg uma vez ao dia. Causa como efeitos colaterais sintomas colinômiméticos incluindo náuseas, vômito, diarreia, insônia e anorexia, principalmente por ação sobre o sistema vagal.

Galantamina é um alcalóide derivado do fenantreno (CARAMELLI, 2005) originalmente extraído dos bulbos de anêmona caucasiana e do narciso, mas que atualmente é sintetizada; é um inibidor reversível e competitivo da acetilcolinesterase com pequena atividade inibitória da butilcolinesterase (INOUE & OLIVEIRA, 2004) e por um mecanismo de modulação alostérica (CARAMELLI, 2005), estimula a ação intrínseca da acetilcolina sobre os receptores nicotínicos. A galantamina se une a uma subunidade do receptor nicotínico facilitando o transporte de íons e incrementando assim a resposta da acetilcolina (RIBAS, 2003). A dose utilizada é de 24 mg administrados duas vezes ao dia, o que proporciona benefícios clínicos e tolerabilidade (INOUE & OLIVEIRA, 2004). A maioria dos efeitos adversos da galantamina aparece durante o período inicial de tratamento e os mais comuns são gastrointestinais.

Apesar de haver diferenças farmacológicas entre os inibidores de colinesterase, não há vantagens evidentes na eficácia e no perfil de efeitos adversos, além de que esses fármacos não impedem a progressão da demência. Esses medicamentos agem na inibição das colinesterases e permitem uma ação temporal maior da acetilcolina sobre os receptores colinérgicos. Tal fato permite diminuição dos sintomas associados às fases iniciais da DA sem prejudicar, *a priori*, o metabolismo dos neurônios colinérgicos, mas não tem ação sobre as causas dessa demência, portanto não interfere no processo de produção da A β e nem dos fusos neurofibrilares. Desse modo apenas os aspectos cognitivos serão afetados para melhor, mas não o decorrer do processo degenerativo, sendo tais medicamentos de efeitos paliativos. Entre os efeitos adversos do uso destes medicamentos estão náuseas, problemas gastrointestinais, diarreia, perda de peso, bradicardia, síncope e insônia (Downey, 2008).

Toxicidade do glutamato e memantina

O manejo terapêutico da DA é centrado no tratamento sintomático da deficiência cognitiva e dos problemas de comportamento afetivo (ROMERO, et al., 2005) para minimizar os efeitos graves do comportamento

anormal e agressivo dos pacientes nas etapas finais da doença. Os medicamentos disponíveis estão longe de propiciar alívio real para esses pacientes e não se pode nem dizer que tais medicamentos propiciem um caminhar natural e tranqüilo desses pacientes para o túmulo. Atualmente não se dispõe de nenhum tratamento curativo, somente sintomático e paliativo que tenta controlar os sintomas cognitivos e psiquiátricos assim como a manutenção da capacidade funcional na DA (RIVERA & GONZÁLEZ, 2006).

A memantina é um novo medicamento desenvolvido para o uso em demência nos estágios de moderado a severo da DA (SUDHIR, 2004). É um fármaco antagonista não-competitivo voltagem-dependente do receptor N-metil-D-aspartato que age reduzindo a excitotoxicidade glutamérgica. A memantina age reduzindo o influxo de cálcio basal através dos receptores NMDA, mas devido sua voltagem dependente não afeta o fluxo de cálcio sob estímulo fisiológico (LUNDEBECK, 2004). A associação da memantina com os inibidores da acetilcolinesterase é um bom prognóstico para diminuir a progressão da demência.

Os efeitos adversos da memantina se relacionam a nefrotoxicidade, constipação, confusão, enxaquecas, principalmente, e outros efeitos como hipertensão arterial, sonolências e alucinações visuais, são também relatos (GAUTHIER et.al., 2006).

Apesar de diminuir a atividade citotóxica da liberação excessiva de glutamato nas terminações neuronais, a memantina não tem ação efetiva na paralisação ou cura da DA, e tal como os outros medicamentos acima citados tem efeito paliativo sobre os pacientes. A memantina age diminuindo a liberação de glutamato, mas como os inibidores da colinesterase, não afetam as causas da demência e, portanto, não altera o curso da mesma.

Seus efeitos adversos incluem tonturas, dores de cabeça, problemas gastrointestinais e hipertensão (Downey, 2008)

Fitoterápicos

Devido aos resultados não muito promissores da efetividade do uso de inibidores de colinesterases e de antagonista do receptor NMDA na DA, há lugar para medicina alternativa, principalmente a fitoterapia, pois, por característica particular dessa área farmacêutica, um fitoterápico tem ação vasta devido à sua composição. Mesmo que um princípio ativo seja definido, outras substâncias existem na composição do fitoterápico que podem agir de modo inespecífico sobre o metabolismo. Desse modo, duas hipóteses são significativas, (1) as substâncias que não são princípios ativos são inócuas para a doença, nesse caso, podem ou não ter interferência perniciosa sobre o organismo; (2) as substâncias coadjuvantes agem auxiliando para beneficiar outros aspectos associados à doença. De acordo com isso os mecanismos de ação dos fitoterápicos não são bem estabelecidos.

Há estudos relacionados a eficácia de *Melissa officinalis*, *Salvia officinalis*, *Ginkgo biloba* e *Huperzia serrata* no tratamento sintomático da DA (AKHONDZADEH & ABBASI, 2006; BARNES, 2002; HOUGHTON & HOWES, 2005).

O mecanismo pelo qual o extrato de folhas de *Ginkgo* provê melhoras na função cognitiva não é bem esclarecido. Tem sido sugerido, seguindo investigações clínicas, que a administração de *Ginkgo* pode afetar a função cognitiva central, e este efeito pode incluir diminuição no tempo preciso para processar informações no cérebro (BARNES, 2002).

Os principais constituintes ativos das folhas de *Ginkgo* são ginkgo flavoglicosídeos e terpenos lactonas. A forma mais efetiva de *Ginkgo biloba* é padronizada a uma concentração de 24% de *Ginkgo* flavoglicosídeos (AKHONDZADEH & ABBASI, 2006). O uso do extrato da folha de *Ginkgo* provoca melhoria nos fluxos de sangue e oxigênio, restrição que pode ser importante fator no desenvolvimento de DA. Além dessa ação, *Ginkgo biloba* parece exercer efeito protetor nos neurônios contra o estresse oxidativo induzido quimicamente. *Ginkgo biloba* mostrou ter habilidade de normalizar os receptores de acetilcolina na área do hipocampo no cérebro em animais mais velhos (BARNES, 2002), mas em nenhum desses efeitos o princípio ativo foi estabelecido. Entre os efeitos colaterais, esse medicamento pode causar hemorragias, pois inibe a agregação plaquetária (Downey, 2008).

Huperzine A é um alcalóide encontrado na *Huperzia serrata*, inibidor reversível de acetilcolinesterase, utilizado para aliviar problemas de perda de memória e promover circulação. A melhoria na memória em deficiência cognitiva em ratos sugere que a huperzine A tem um potencial clínico em distúrbios cerebrovasculares, e talvez para a DA (HOUGHTON & HOWES, 2005), se for esse o caso da ação da huperzine A, deve-se considerar que também esse seja o efeito da *Ginkgo* para as melhoras observadas no uso dessa planta na DA.

A *Melissa officinalis* e *Salvia officinalis* são usadas para melhoria cognitiva na DA. *M. officinalis* melhora a função cognitiva e reduz agitação em pacientes nas fases de leve a moderada. É conhecida por ter atividade no receptor de acetilcolina no sistema nervoso central com propriedade de ligação em ambos os receptores muscarínicos e nicotínicos (AKHONDZADEH & ABBASI, 2006), mecanismo esse que pode estar envolvido na melhoria da função cognitiva. Akhondzadeh, et al., 2003, em um estudo duplo-cego randomizado, usando grupo placebo controle, obteve resultados sugerindo que o uso do extrato de *M. officinalis* tem eficácia no gerenciamento da DA nos estágios de leve a moderado, e também promove efeitos benéficos contra a agitação em pacientes com esta demência. A ação sobre os receptores, por si só, não é suficiente para explicar os efeitos considerados para ação dos extratos dessas plantas, pois desse modo os estimuladores dos receptores colinérgicos teriam ação idêntica e tão eficiente, e isso não justificaria o uso dos extratos de *M. officinalis*.

Os mecanismos dessas ervas e formulações não são bem conhecidos. Tem sido sugerido que a composição química do óleo essencial de extrato de folhas de *M. officinalis* e *S. officinalis* são aldeídos monoterpênicos, flavonóides polifenóis (incluindo ácido rosmarínico) e glicosídeos monoterpênicos (SANTOS, et al., 2006). Na literatura os efeitos adversos pelo uso de fitoterápicos não são considerados, talvez pela pouca

efetividade da ação de muitas substâncias misturadas, o que torna difícil identificar efeitos adversos de uma única, além dos poucos e incipientes estudos sobre essas misturas.

É forçoso indicar que o uso de fitoterápicos também é paliativo, mas uma composição precisa, se isso for possível e também passível de existência na natureza, deve agir de modo geral eliminando a causa da doença e atacando seus efeitos como fazem os outros medicamentos. Se uma formulação puder agir sobre as causas diminuindo-as, então será preciso associá-la com medicamentos, fitoterápicos ou não que atuem mimetizando os efeitos colinérgicos iniciais da doença.

Outras terapias

O clioquinol é um quelante de cobre e tem sido associado ao tratamento da DA, por formar complexos estáveis e inibir a atividade proteossômica, putativamente, associada à quebra da A β (CHEN et al. 2007).

Downey (2008) cita que foi observado inflamação microscópica em cérebros de pacientes com DA, portanto os antiinflamatórios como diclofenado, refecoxib, naproxen e ibuprofen têm sido estudados para o possível uso, mas ainda não há suporte técnico que evidenciem que sejam agentes protetores da DA.

Agentes antioxidantes têm sido indicados como efeito protetor para a DA, pois segundo Letiembre e colaboradores (2007) os efeitos dos radicais livres representam um das teorias estocásticas associadas ao envelhecimento, e a DA está associada diretamente ao ganho de idade, no entanto, o uso da vitamina E apresentou pouco benefício na progressão da DA (Downey, 2008).

CONCLUSÕES

Os medicamentos formulados para o tratamento da DA das classes anticolinérgicas, memantina e fitoterápicos não impedem a evolução da demência e têm efeitos paliativos. É possível que os aspectos éticos e psicossociais dos estudiosos dessa demência envolvidos no seu tratamento, dificultem a descoberta de novas técnicas para o tratamento da DA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKHONDZADEH, S; ABBASI, S. Herbal medicine In the treatment of Alzheimer's disease. American Journal of Alzheimer's Disease and other dementias, v.21, n.2, p.113-118, 2006.

AKHONDZADEH, S et al.. *Melissa officinalis* extract in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a double blind, randomized, placebo controlled trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry, v.74, p. 863-866, 2003.

ARAÚJO, R. S.; PONDÉ, M. P. Eficácia da memantina na doença de Alzheimer em seus estágios moderado a grave. J Brasileiro Psiquiatria, v.55, n. 2, p.148-153, 2006.

AVERSI-FERREIRA, T.A.A. et al. Effects of acute prenatal exposure to ethanol on the postnatal morphology of the prefrontal cortex in wistar rats. Brazilian Journal of Morphological Sciences. v. 21, n. 2, p. 97-101, 2004.
AVERSI-FERREIRA, T.A.A., PENHA-SILVA, N. Effects of ethanol on the neuronal migration in the brain neocortex formation. Bioscience Journal. v. 21, n. 1, p.151-157, 2005a.

AVERSI-FERREIRA, T.A.A.; CORRÊA, N.C.R; MORAIS, J.O.R; PENHA-SILVA, N. Posnatal effects of ethanol on neocortical neurogenesis in Wistar rats. Neurociências. v. 2, n. 6, p. 1-7, 2005b.

AVERSI-FERREIRA, T.A.A. et al. Imunohistoquímica do bulbo olfatório de ratos Wistar, submetidos à exposição aguda com etanol. Bioscience Journal. v. 22, n. 1, p. 99-106, 2006.

BARNES, J. Cognitive Deficiency and dementia. The Pharmaceutical Journal, v. 269, p.160-162, 2002.

CARAMELLI, P. Doença de Alzheimer. Apsen Saúde Mental, 2005.

CASH, A. et al. Microtubule reduction in Alzheimer's Disease and aging is independent of α filament formation. American Journal of Pathology, v. 162, n. 5, p. 1623-1627, 2003.

CHEN, D. et al. Clioquinol, a Therapeutic Agent for Alzheimer's Disease, Has Proteasome-Inhibitory, Androgen receptor-Suppressing, Apoptosis-Inducing, and Antitumor Activities in Human Prostate Cancer Cells and enografts. Cancer Research, v. 67, n. 4, p. 1636-1644, 2007.

DOWNEY, D. Pharmacologic management of Alzheimer Disease. Journal of Neuroscience Nursing. v. 40, n. 1, p. 55-59.

FUENTES, P.; SLACHEVSKY, A. Enfermedad de Alzheimer: Atualización en terapia farmacológica. Rev. Méd. Chile v. 133, p. 224-230, 2005.

GAUTHIER, S. et al. Use of memantine to treat Alzheimer's disease. C.M.A.J. v. 5, n. 175, p. 502-503, 2006.
HOUGHTON, P.; HOWES, M. Natural Products and Derivates affecting Neurotransmission relevant to Alzheimer's and Parkinson's Disease. Neurosignals, v.14, p. 6-22, 2005.

KLAFKI, H. et al. Therapeutic approaches to Alzheimer's Disease. Brain, v.129, p.2840-2855, 2006.

KOUDINOV, A.; BEREZOV, T. Alzheimer's amyloid-beta ($A\beta$) is an essential synaptic protein, not neurotoxic junk. Acta Neurobiol Exp, v.64, p. 71-79, 2004.

LIMA, T.; MELLO, L. Síndrome de Down/ Mal de Alzheimer. Laboratório de Neurofisiologia, Unifesp, 2006.
LUNDEBECK. Exib (Memantina). Monografia do produto, Jan, 2004.

MANSUR, L. L. et al. Linguagem e cognição na doença de Alzheimer. Psicologia: Reflexão e Crítica. v. 18, n. 3, p. 300-307, 2005.

MARCOS, P. et al. Enfermidad de Alzheimer: Reaccions adversas asociadas ó seu tratamento. Centro de Farmacovixilancia de Galacia n. 5, 2004.

PIERROT, N. et al. Calcium-mediated transient phosphorylation of Tau and Amyloid Precursor Protein followed by intraneuonal Amyloid- β accumulation. Journal of Biological Chemistry, v. 281, n.52, p. 39907-39914, 2006.

RIBAS, G. Galantamina para la Enfermedad de Alzheimer: Historia, Farmacocinética y Farmacodinámica. Fronteras en la Enfermedad de Alzheimer, cap 09, P. 157-166, 2003.

RIVERA, M.; GONZÁLEZ, M. Estudio comparativo de la eficacia de los Fármacos Anticolinesterésicos en la función cognitiva de pacientes con Enfermedad de Alzheimer. Archivos de Medicina, v. 2, n 5, 2006.

ROMERO, M. et al. Utilización de los inhibidores de la acetilcolinesterasa y la memantina para el tratamiento clínico de la demencia tipo Alzheimer. Rev. Esp Salud Pública, v.79, n°6, p.665-672, 2005.

SANTOS, L. et al. The use of Herbal Medicine in Alzheimer's Disease – A Systematic Review. eCAM v.23, p. 1-5, 2006.

SUDHIR, K. Memantine: Pharmacological properties and clinical uses. Neurol India, v.52, p. 307-309, 2004.