



Canais Iônicos como potenciais alvos
farmacológicos para o tratamento de
Alzheimer.

Autores

**FREITAS, Alessandra Meira¹; RAMOS, Ana Clara Santos²; MARINHO, Hellen
Silva³;**

¹ *Graduanda em Farmácia, FRCG – Faculdade Rebouças de Campina Grande,
Campina Grande, Paraíba, alessandraineira467@gmail.com;*

² *Graduanda em Farmácia, FRCG – Faculdade Rebouças de Campina Grande,
Campina Grande, Paraíba, ramosclara78@gmail.com;*

³ *Graduanda em Farmácia, FRCG – Faculdade Rebouças de Campina Grande,
Campina Grande, Paraíba, hellenmarinho935@gmail.com;*

Palavras-chave: Doença de Alzheimer.
Mecanismos de ação. Farmacoterapias.
Hereditariedade dos genes

1. INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é uma patologia neurodegenerativa progressiva e irreversível, de aparecimento insidioso, que acarreta perda de memória e diversos distúrbios cognitivos, como o comprometimento da memória, dificuldade de linguagem e mudanças comportamentais, visto que o paciente não consegue reconhecer pessoas, mesmo que estas estejam rotineiramente em sua vida, afetando o funcionamento ocupacional e social do indivíduo. Além de progressiva, a DA é fatal, afeta principalmente indivíduos mais velhos, especialmente com idades superiores a 65 anos de idade. A demência é uma das maiores causas de invalidez na velhice, sendo a DA a causa mais comum de demência¹.

A origem do nome refere-se ao médico Alois Alzheimer, o primeiro a descrever a doença, em 1906. Ele estudou e publicou o caso da sua paciente Auguste Deter, uma mulher saudável que, aos 51 anos, desenvolveu um quadro de perda progressiva de memória, desorientação, distúrbio de linguagem (com dificuldade para compreender e se expressar), tornando-se incapaz de cuidar de si. Após o falecimento de Auguste, aos 55 anos, o Dr. Alzheimer examinou seu cérebro e descreveu as alterações que hoje são conhecidas como características da doença². Durante várias décadas esse diagnóstico ficou reservado a tais casos de demência degenerativa pré-senil, em oposição aos casos bem mais frequentes e já conhecidos no início do século XX de demência senil. Foi apenas muitas décadas após, no final dos anos 60, que diferentes estudos demonstraram que a então denominada doença de Alzheimer e a demência senil eram, na realidade, a mesma condição clínico-patológica, embora com algumas diferenças de apresentação clínica³.

Nas duas décadas seguintes, a neuroquímica e a genética deixaram claro que a DA é uma doença altamente heterogênea, envolvendo alterações

diversas, o que poderia explicar a dificuldade de se encontrar um tratamento eficaz. Já é sabido há muitos anos que a DA tende a se agrupar em algumas famílias, apresentando uma herança do tipo autossômica dominante na maioria dos grupos familiares estudados. As estimativas de prevalência de DA familiar variam muito, indo de 5% a 10% até 50% em diferentes estudos⁴.

Atualmente, a principal forma de terapia para tratar os sintomas desta doença consiste no uso de medicamentos. Antidepressivos, anticonvulsivantes, antipsicóticos típicos e atípicos e estabilizadores de humor têm sido usados em pacientes com demência. No entanto, alguns efeitos nocivos que desencadeiam complicações médicas são frequentemente associados ao uso desses medicamentos. Ensaio clínico sobre o uso de antipsicóticos na DA demonstraram que esses medicamentos têm efeitos mínimos em comparação com placebo, além de maior risco de mortalidade (entre 60 e 70%), em comparação com grupos que receberam placebo⁵.

Portanto o presente estudo ressalta as principais informações acerca da doença de Alzheimer, juntamente com suas principais características e farmacoterapia empregada. Trazendo como objetivo a explicação dos mecanismos de ação dos fármacos frente à doença e sua influência genética, a fim de contribuir juntamente com a comunidade acadêmica para pesquisa e conhecimentos acerca da DA.

2. METODOLOGIA

Este trabalho foi elaborado a partir de uma revisão bibliográfica, voltada para publicações relacionada à doença de Alzheimer e suas atribuições. O levantamento bibliográfico foi realizado através de artigos científicos encontrados nos sistemas de banco de dados como:

Scielo, Pubmed, Google Scholar. As palavras-chave utilizadas foram: doença de Alzheimer, mecanismos de ação, farmacoterapias e hereditariedade dos genes.

Para seleção dos materiais bibliográficos foi utilizado como critério de inclusão os títulos e resumos relacionados com o tema. A bibliografia foi analisada, selecionada, e os assuntos separados em tópicos. As informações foram descritas e registradas em arquivos Microsoft Office Word 2016.

3. DISCUSSÕES

Neste trabalho conseguiu-se, após analisar 9 artigos, 5 sites eletrônicos e 1 livro, descrever que a doença de Alzheimer caracteriza-se, histopatologicamente, pela maciça perda sináptica e pela morte neuronal observada nas regiões cerebrais responsáveis pelas funções cognitivas, incluindo o córtex cerebral, o hipocampo, o córtex entorrinal e o estriado ventral⁶. Quando analisados microscopicamente, as características neuropatológicas da doença são a presença de placas extracelulares de beta amiloide, os emaranhados neurofibrilares intracelulares, que resultam da hiperfosforilação anormal da proteína tau, e uma extensa perda neuronal⁷.

Existe uma proteína precursora de amilase (APP) que é uma proteína intermembrana encontrada em pacientes com ou sem a doença. Porém em indivíduos com DA a clivagem da APP ocorre de modo errôneo, isto leva formação de peptídeo insolúvel, que possui uma porção hidrofóbica com potencial agregatório o que leva a formação de um grumo que gera inflamação, levando morte do neurônio. Isto pode desencadear a hiperfosforilação da proteína tau. A tau modificada na DA separa os fios de proteínas dos microtubulos, assim estes fios dispersos unem-se e aglomeram-se no neurônio prejudicando as sinapses com morte de célula neuronal. Sendo este um processo

tóxico, contínuo que acomete o cérebro com atrofia cerebral⁷.

Em relação a sua epidemiologia, de acordo com a OMS, estima-se que existam 35,6 milhões de pessoas com Doença de Alzheimer (DA) no mundo, e que no Brasil, a possibilidade é de que existam cerca de 1,2 milhões de pessoas com DA. Ressalta-se que a maior parte das pessoas com a doença ainda não recebeu o diagnóstico médico e o tratamento necessário. Por ser uma doença relacionada com a idade, o impacto da DA tende a aumentar com o envelhecimento populacional⁸.

Além dos sintomas cognitivos e comportamentais e da perda da capacidade funcional, outros fatores podem estar associados ao aumento da carga de DA para os pacientes e seus familiares, como alta presença de comorbidades, acesso prejudicado a unidades de saúde, e estilo de vida pouco saudável. Nesse sentido, o Brasil tem feito avanços importantes no desenvolvimento e implementação de programas e políticas de saúde com foco na saúde mental e física da população idosa para reduzir o ônus social e econômico da DA. Em 2020, foi concluído no Senado Federal o primeiro passo para a criação da Política Nacional de DA e outras demências. À semelhança do que se observa noutros países, este documento visa melhorar a prevenção e o cuidado das pessoas com DA, bem como a sensibilização para esta doença⁹.

Pode-se afirmar que cerca de um terço dos casos de DA apresentam familiaridade e comportam-se de acordo com um padrão de herança monogênica autossômica dominante. Uma intrigante associação entre a DA e a síndrome de Down levou à descoberta do primeiro gene da DA no cromossomo 21, que é o cromossomo extra, envolvido na síndrome de Down. Indivíduos com síndrome de Down apresentam envelhecimento prematuro e praticamente todos apresentam doença de

Alzheimer, clínica e neuropatologicamente confirmada, entre 40 e 50 anos de idade¹⁰. Uma proporção de pacientes com DA de início precoce com caráter autossômico dominante foram relacionados com genes no cromossoma 14 (presenilina 1) e no cromossoma 1 (presenilina 2)¹⁰.

Embora a maioria dos casos de DA de início tardio seja esporádica, em cerca de 30% dos casos se observa uma incidência familiar. A investigação nessas famílias mostrou um locus no cromossoma 19 associado com a doença onde foi identificado um gene que codifica a apolipoproteína E (APOE). Esse gene tem três alelos designados como APOE-e2, APOE-e3 e APOE-e4. A presença de uma cópia de APOE-e4 aumenta o risco de DA tardia em três vezes, enquanto a presença de duas cópias em cerca de doze vezes. Entretanto, o gene da APOE-e4 explica apenas parte do risco genético para DA. História familiar, de modo independente desse gene, pode aumentar o risco¹⁰.

Muito se discute acerca da hipótese sobre a participação dos canais iônicos na doença de Alzheimer (DA), estudos sugerem que o peptídeo beta-amilóide (A β), acumulado em placas depositadas no cérebro, provoque lesão ou até morte de neurônios pela formação de canais na membrana celular. Os canais iônicos, quando formados pelo A β na membrana plasmática dos neurônios, são perigosos porque lesam estas células, que precisam manter gradientes iônicos e um potencial permanente em toda sinalização. Mesmo pequenas quedas no potencial de membrana podem alterar a propriedade do potencial de ação, do limiar de disparo e do potencial de repouso neuronais e levar à disfunção neurológica, como quadro demencial, pela alteração do influxo de íons¹¹.

O tratamento farmacológico da DA pode ser definido em quatro níveis: (1) terapêutica específica, que tem como objetivo reverter processos patofisiológicos

que conduzem à morte neuronal e à demência; (2) abordagem profilática, que visa a retardar o início da demência ou prevenir declínio cognitivo adicional, uma vez deflagrado processo; (3) tratamento sintomático, que visa restaurar, ainda que parcial ou provisoriamente, as capacidades cognitivas, as habilidades funcionais e o comportamento dos pacientes portadores de demência; e (4) terapêutica complementar, que busca o tratamento das manifestações não-cognitivas da demência, tais como depressão, psicose, agitação psicomotora, agressividade e distúrbio do sono¹².

Nesse sentido, as intervenções farmacológicas na doença de Alzheimer são apenas paliativas e oferecem um benefício simples com curta duração. Nenhum dos fármacos altera o processo neurodegenerativo subjacente¹³. Uma das formas de tratar a doença de Alzheimer é utilizando medicamentos que inibam a degradação da acetilcolina (AChE), substância presente no cérebro, que se encontra reduzida em pacientes com a doença¹⁴. Os inibidores da AChE aprovados para o tratamento da doença de Alzheimer leve ou moderada incluem donepezila, galantamina e rivastigmina. Todos têm alguma seletividade contra a AChE do SNC comparado com a periferia. A galantamina pode também aumentar a ação da ACh nos receptores nicotínicos no SNC. Na melhor hipótese, esses compostos oferecem uma redução modesta na velocidade de perda da função cognitiva em pacientes com Alzheimer¹³.

A estimulação de receptores glutamato no SNC parece importante na formação de certas memórias. Contudo, a superestimulação de receptores glutamato, particularmente do tipo NMDA, pode resultar em efeitos excitotóxicos nos neurônios. A ligação do glutamato ao receptor NMDA causa a abertura do canal iônico que permite a entrada de Ca^{2+} no neurônio. O excesso de Ca^{2+} intracelular pode ativar inúmeros

processos, que finalmente lesam o neurônio e levam à apoptose¹³. Dessa forma a memantina é um medicamento antagonista não-competitivo de receptores NMDA, permitindo sua ativação fisiológica durante os processos de formação da memória, porém bloqueando a abertura dos canais e sua ativação patológica. Essa propriedade deve-se aos efeitos rápidos, voltagem-dependentes, das interações da memantina com os receptores NMDA. Em condições fisiológicas, a memantina exerce ação semelhante aos íons magnésio. A memantina bloqueia os receptores NMDA no estado de repouso e, assim como o magnésio, é deslocado de seu sítio de ligação em condições de ativação fisiológica; em contrapartida, não se desprende do receptor na vigência de ativação patológica. Essas propriedades conferem à memantina uma ação neuroprotetora contra a ativação excitotóxica de receptores de glutamato¹⁴.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão possibilitou uma percepção global acerca dos receptores neuronais e dos fatores genéticos envolvidos na DA, por meio da utilização de uma metodologia sistemática. Apesar de não existir cura para a Doença de Alzheimer, pois o próprio diagnóstico da doença é complexo, os avanços genéticos e farmacológicos contribuem para a obtenção de medidas terapêuticas que tratam os sintomas e retardam o avanço da patologia. Ainda que paliativa, oferecem um benefício simples com curta duração.

Nesse sentido os tratamentos farmacológicos existentes são baseados na inibição da degradação da acetilcolina (AChE), substância que está presente no cérebro, e se encontra reduzida em pacientes com a doença. Assim como a inibição da excitação dos receptores glutamato, pois o excesso de Ca^{2+} intracelular pode levar a apoptose do neurônio. Entretanto, como terapia não medicamentosa, ter hábitos saudáveis como

praticar atividade física, pode prevenir o aparecimento da doença de Alzheimer.

Observa-se que muito se discute sobre a participação dos canais iônicos na doença de Alzheimer e que estudos sugerem que o peptídeo beta-amilóide acumulado provoque lesão ou até morte de neurônios pela formação de canais na membrana celular. Outros fatores estudados que contribuem para o desenvolvimento da doença seriam os genes da proteína presenilina 1 e 2 e o poliformismo da APOE.

A doença de Alzheimer deixa clara a necessidade de se trabalhar estratégia de prevenção, promoção de saúde e orientação sobre essa doença para familiares de indivíduos e para a comunidade. Dessa forma, reunir esses estudos, apresentando suas semelhanças, diferenças e principais descobertas, é de relevância para novos saberes no campo científico.

6. FONTES CONSULTADAS

1. SILVA, Milena Roberta Freire Da et al.. **Aspectos genéticos da doença de alzheimer**. Anais V CIEH... Campina Grande: Realize Editora, 2017. Disponível em: <<https://www.editorarealize.com.br/artigo/visualizar/34126>>. Acesso em: 25/04/2022 19:32
2. BLOG NEUROLÓGICA. **Doença de Alzheimer: origem do nome, causas e outras informações**. Disponível em: <https://www.neurologica.com.br/blog/doenca-de-alzheimer-origem-do-nome-causas-e-outras-informacoes/>. Acesso em: 20 abr. 2022.
3. NUCLEO DE ENVELHECIMENTO CEREBRAL. **Alzheimer**. Disponível em: https://www.doencadealzheimer.com.br/index.php?modulo=pacientes_alz&id_mat=1. Acesso em: 20 abr. 2022.
4. FRIDMAN, Cintia; GREGÓRIO, Sheila P.; DIAS NETO, Emmanuel; OJOPI, Élida P. Benquique. **Alterações genéticas na doença de Alzheimer**. 2004. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpc/a/rPRVRPvHV6d7gJ3z4SNP7YL/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 21 abr. 2022.
5. MENDONÇA, Dayanne Christine Borges et al. **O exercício físico é eficaz para sintomas neuropsiquiátricos na doença de Alzheimer: uma revisão sistemática**. 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/MyQPQjGvGqXYFmVChggkmJG/?lang=en>. Acesso em: 20 abr. 2022.
6. SERENIKI, Adriana; VITAL, Maria Aparecida Barbato Frazão. **A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos**. 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rprs/a/LNQzKPVKxLSsjbTnBCps4XM/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 20 abr. 2022.
7. BITENCOURT, Eduarda Machado et al. **DOENÇA DE ALZHEIMER: ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS, QUALIDADE DE VIDA, ESTRATEGIAS TERAPÊUTICAS DA FISIOTERAPIA E BIOMEDICINA**. Disponível em: <http://periodicos.unesc.net/Inovasaude/article/view/3573/4550>. Acesso em: 21 abr. 2022.
8. GAION, João Pedro de Barros Fernandes. **Doença de Alzheimer: saiba mais sobre a principal causa de demência no mundo**. 2020. Disponível em: <https://www.informasus.ufscar.br/doenca-de-alzheimer-saiba-mais-sobre-a-principal-cao-de-demencia-no-mundo/#:~:text=Epidemiologia,milh%C3%B5es%20de%20pessoas%20com%20DA>. Acesso em: 21 abr. 2022.
9. FETER, Nathan et al. **Quem são as pessoas com doença de Alzheimer no Brasil? Achados do Estudo Longitudinal Brasileiro do**

Envelhecimento. 2021. Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/rbepid/a/Gj8VfsHw7hZ4z7LhcFcn6DH/?lang=en>. Acesso em: 21 abr. 2022.

10. CAVALCANTI, José Luiz de Sá; ENGELHARDT, Elias. **Aspectos da fisiopatologia da doença de Alzheimer esporádica.** 2012. Disponível em:
<http://files.bvs.br/upload/S/0101-8469/2012/v48n4/a3349.pdf>. Acesso em: 20 abr. 2022.
11. HOLANDA, Maurus Marques de Almeida et al. **Papel dos canais iônicos na Doença de Alzheimer.** Disponível em:
<https://periodicos.unifesp.br/index.php/nurociencias/article/download/8574/6108/36080#:~:text=A%20hip%C3%B3tese%20sobre%20a%20participa%C3%A7%C3%A3o,de%20canais%20na%20membrana%20celular..> Acesso em: 20 abr. 2022.
12. WHALEN, Karen; FINKEL, Richard; PANAVELIL, Thomas A. **Farmacologia Ilustrada.** 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016. 680 p.
13. HERMES PARDINI. **DOENÇA DE ALZHEIMER: O QUE É, SINTOMAS E TRATAMENTOS.** Disponível em: -
<https://www.hermespardini.com.br/blog/?p=719>. Acesso em: 21 abr. 2022.
14. FORLENZA, Orestes V.. **Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer.** Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/rpc/a/RtsYhwfHPBmSvpXgJHzdVWs/?lang=pt>. Acesso em: 20 abr. 2022.