

## DOENÇA DE ALZHEIMER E O PAPEL DOS RECEPTORES NICOTÍNICOS

Liana Clébia S. L. Morais<sup>1</sup>

Caliandra Maria B. R.Luna<sup>2</sup> Lucindo José Quintans-Júnior<sup>3</sup>

### RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) é uma afecção neurodegenerativa progressiva e irreversível, de aparecimento insidioso, que acarreta perda da memória e diversos distúrbios cognitivos. A redução na expressão de receptores nicotínicos da acetilcolina (ACh) parece contribuir no desenvolvimento do prejuízo cognitivo assim como em alguns dos sintomas comportamentais da DA. Na terapêutica, a estratégia farmacológica prevalente é a utilização dos inibidores da acetilcolinesterase (AChE) que tem como objetivo aumentar a concentração de ACh na fenda sináptica e conseqüentemente melhorar a neurotransmissão colinérgica no sistema nervoso central (SNC).

### UNITERMOS

Doença de Alzheimer. Receptores nicotínicos.

### INTRODUÇÃO

#### CONCEITO E EPIDEMIOLOGIA

A doença de Alzheimer (DA), caracterizada pelo neuropatologista alemão Alois Alzheimer em 1907, é uma afecção neurodegenerativa progressiva e irreversível, de aparecimento insidioso, que acarreta perda da memória e diversos distúrbios cognitivos.

Estudos em modelos animais têm mostrado que a formação da memória envolve uma série de alterações bioquímicas em várias áreas do sistema nervoso central (SNC), entre os quais destaca-se o hipocampo. A ativação de receptores glutamatérgicos (do tipo N-metil-D-aspartato - NMDA), metabotrópico e a ativação de cascatas bioquímicas nos neurônios, envolvendo as proteínas quinases A, C e dependente de GMPc, são eventos que participam na aquisição da memória (QUEVEDO; ROESLER, 1998).

---

<sup>1</sup> Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos do LTF/CCS/UFPB. Professora de Farmacologia da Faculdade de Enfermagem Nova Esperança (FACENE).

<sup>2</sup> Professora de Farmacologia da Faculdade de Enfermagem Nova Esperança (FACENE).

<sup>3</sup> Doutor em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos do LTF/CCS/UFPB.

Durante anos, a DA e a demência senil, foram consideradas entidades isoladas e, recentemente, devido às semelhanças clínicas e estruturais, são compreendidas como resultantes de um mesmo processo patogênico, sendo desta forma agrupadas sob a designação de complexo Alzheimer-demência senil (LEIBING, 1998).

A DA é um tipo de demência muito freqüente em nosso meio, sendo que a incidência varia, em estudos epidemiológicos, dependendo da idade do indivíduo, aspectos metodológicos em relação à disfunção cognitiva e regiões ou países estudados.

Estudos realizados através de uma triagem cognitiva apontam uma taxa de 52,4% de casos no Brasil, quando se consideram os idosos. Em geral, a DA de acometimento tardio, de incidência ao redor dos 60 anos de idade, ocorre de forma esporádica, enquanto que a DA de acometimento precoce, de incidência ao redor dos 40 anos, mostra recorrência familiar (ENGELHARDT et al, 1998).

## **COMO FICA O CÉREBRO DO PACIENTE DE ALZHEIMER?**

Diferentes áreas do cérebro controlam funções diferentes e certas áreas controlam tarefas tais como andar, por exemplo, enquanto outras áreas controlam a capacidade de falar, controlam a memória, a concentração e assim por diante. Na doença de Alzheimer as células de certas áreas do cérebro começam a morrer, formando cicatrizes em forma de estruturas microscópicas chamadas Placas Senis. Na medida em que as células morrem e são formadas as Placas Senis, o cérebro não consegue mais funcionar como deveria. E as áreas do cérebro afetadas por estas mudanças degenerativas são aquelas que controlam as funções da memória, concentração e raciocínio. Outras funções cerebrais, como por exemplo os movimentos, não costumam ser afetadas até que a doença esteja bem adiantada.

## **QUADRO CLÍNICO**

O quadro clínico se inicia de modo insidioso, caracterizando-se, principalmente, por distúrbios de memória para fatos recentes, e desorientação espacial; e com o decurso da doença, vão se evidenciando distúrbios de raciocínio lógico, desinteresse por atividades habituais, perda de habilidade motora e apatia.

Alterações de equilíbrio, de marcha e força muscular estão ausentes em estágios iniciais, e a morte geralmente ocorre após a evolução da doença de cerca de 05 (cinco) anos, em média (NITRINI; BACHESCHI, 1999).

## **DIAGNÓSTICO**

O diagnóstico da DA depende de uma minuciosa análise neuropatológica, contudo os critérios clínicos podem definir o quadro na maioria dos casos. A tomografia axial computadorizada, bem como a ressonância magnética nuclear, evidenciam a redução do calibre dos giros cerebrais e aumento do volume ventricular dos pacientes com DA, contudo, esses achados não são específicos, já que outras doenças ocasionam a atrofia cerebral, bem como a própria senilidade proporciona estas alterações numa escala menor. Exames mais sofisticados, como a tomografia de emissão de pósitrons, podem exibir um padrão de baixo fluxo sanguíneo em áreas parietotemporais nas fases iniciais da doença (CULLUM; ROSENBERG, 1998).

A conclusão do diagnóstico é feita por exclusão, onde é analisada a existência de outras patologias que apresentam sintomas similares aos da DA, tais como: doença de Pick, hidrocefalia de baixa pressão, traumatismo, demência por múltiplos infartos, doença de Parkinson com demência, Coreia de Huntington, hipotireoidismo, encefalites de diversas etiologias, tumor cerebral e depressão. O diagnóstico só é inquestionável com a biópsia do cérebro, após a morte do indivíduo.

## **ETIOLOGIA**

O fator genético é considerado como preponderante na etiopatogenia da DA entre os diversos fatores relacionados (SMITH, 1999). Além do componente genético, foram apontados como agentes etiológicos a toxicidade a agentes infecciosos, ao alumínio, a radicais livres, a aminoácidos neurotóxicos e a ocorrência de danos em microtúbulos e proteínas associadas. É importante salientar que esses agentes podem ainda atuar por danos direto no material genético, levando a uma mutação somática nos tecidos.

Uma intrigante associação com a síndrome de Down levou à descoberta do primeiro gene da DA no cromossomo 21. Indivíduos com a síndrome de Down apresentam envelhecimento prematuro e praticamente todos apresentam doença de Alzheimer, clínica e neuropatologicamente, confirmados entre 40 e 50 anos de idade. Este primeiro gene identificado revelou-se como o responsável pela proteína precursora da  $\beta$ -amilóide (APP), encontrada intensamente nas placas senis dos cérebros afetados. Estudos de ligação e de associação com marcadores genéticos moleculares, que são fragmentos de DNA conhecidos e já mapeados nos cromossomos, têm revelado pelo menos 6 genes envolvidos na DA.

A expressão de mutações de Alzheimer em animais transgênicos induz à formação de placas de  $\beta$ -amilóide aumentando a suscetibilidade dos neurônios do SNC a outros fatores desencadeantes, como isquemia, excitotoxicidade e estresse oxidativo, podendo este aumento de vulnerabilidade ser a causa da neurodegeneração progressiva observada na DA.

## **RECEPTORES NICOTÍNICOS E A DOENÇA DE ALZHEIMER**

Análises das áreas corticais do cérebro usando a técnica de Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) empregando (S)(-)[ $^{11}\text{C}$ ]nicotina indicam que há uma diminuição dos sítios de ligação à nicotina, nos nAChR do córtex frontal e temporal, em pacientes com DA, e esta redução está associada à expressão da subunidade  $\alpha 4$ , sem haver entretanto variações nos receptores contendo  $\alpha 7$ , e é responsável pelos sintomas cognitivos da doença. No tálamo há uma intensa expressão de nAChR de alta afinidade para agonistas em vários núcleos celulares, enquanto que os receptores sensíveis a  $\alpha$ -BGT só são expressos no núcleo reticular. Em pacientes com a DA é observado uma redução de sítios de ligação a [ $^{125}\text{I}$ ]  $\alpha$ -BGT no núcleo reticular que está associado com o aparecimento de sintomas não cognitivos, como por exemplo, alucinações. No estriato há uma redução de nAChR de alta afinidade, o que sugere uma participação destes receptores com as desordens de movimento e alterações de humor observadas em estágios posteriores da DA (COURT et al, 2001).

## **ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS**

A redução na expressão de receptores nicotínicos da acetilcolina (ACh) parece contribuir no desenvolvimento do prejuízo cognitivo, assim como em alguns dos sintomas comportamentais da DA. Na terapêutica, a estratégia farmacológica prevalente é a utilização dos inibidores da acetilcolinesterase (AChE) que tem como objetivo aumentar a concentração de ACh na fenda sináptica, e conseqüentemente melhorar a neurotransmissão colinérgica no sistema nervoso central (SNC) (COYLE; KERSHAW, 2001). O uso de inibidores da AChE melhora consideravelmente os sintomas da DA e estabiliza o declínio das habilidades funcionais e das funções cognitivas.

Os inibidores da AChE mais utilizados são tacrina, donepezil, rivastigmina e galantamina (AMENTA et al, 2001).

A tacrina (tetrahidroaminoacridina) foi o primeiro agente aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) em 1994 para o tratamento de sintomas da DA. Esta substância é um inibidor da AChE não específico e reversível, caracterizada por absorção variada, extensa distribuição e ação no SNC. O principal problema quanto ao uso da tacrina é a sua hepatotoxicidade.

Donepezil, a segunda substância aprovada pela FDA, é um inibidor reversível, com estrutura contendo o núcleo da piperidina, que apresenta efeitos não seletivos sobre a AChE. Os efeitos colaterais são mais amenos quando comparados aos da tacrina.

Mais recentemente, temos a Rivastigmina como o terceiro agente aprovado pela FDA para o tratamento de sintomas cognitivos. É um inibidor da AChE, seletivo ao carbamato, e liga-se à enzima de forma covalente, ou seja, é uma substância com uma ligação pseudo-irreversível.

Outros inibidores encontram-se em fase de estudos e incluem o metrifonato, galantamina e a fisostigmina. O metrifonato é uma pró-droga que é convertida ao diclorvos, um organofosforado inibidor da AChE, com longa duração de efeito. A galantamina é uma das drogas com boas perspectivas terapêuticas, agindo como inibidor da AChE e como modulador alostérico de receptores colinérgicos nicotínicos.

Muitas tentativas têm sido feitas na busca de soluções para retardar o processo neurodegenerativo (COYLE; KERSHAW, 2001). Estudos epidemiológicos demonstram que os fumantes permanentes apresentam uma redução na capacidade de desenvolvimento da DA, sabendo-se que a nicotina produz uma melhora cognitiva no homem e,

surpreendentemente, efeitos neuroprotetores *in vitro*. Os numerosos efeitos adversos da nicotina, bem como sua característica de causar dependência, impedem o seu uso para essa finalidade. Há também evidências que os agentes antiinflamatórios, como a indometacina, podem melhorar os sintomas e retardar a evolução da doença. Outra possibilidade inclui drogas destinadas a impedir a excitotoxicidade, porém, as expectativas parecem ser menos alentadoras, visto que não é certa a sua relação com a patogenia da doença.

## **PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS**

Uma nova abordagem de drogas no tratamento da DA é a aplicação de moduladores alostéricos de receptores nicotínicos (MAELICKE et al, 2000). Moduladores alostéricos são compostos que interagem com o receptor via sítios de ligação, que são distintos dos sítios para ACh, agonistas e antagonistas nicotínicos, ou seja, não estão diretamente envolvidos no processo de neurotransmissão, mas são necessários para potencializar a atividade do receptor nicotínico.

Modulação alostérica de receptores é um mecanismo muito comum na neurotransmissão. Um exemplo é a ação dos benzodiazepínicos na atividade do receptor GABA<sub>A</sub>, aumentando a probabilidade de abertura do canal de cloreto, em resposta à ligação com o GABA.

O mecanismo de ação dos moduladores alostéricos é demonstrado através da técnica de “Patch-clamp”, utilizando a configuração “whole cell”. A galantamina e os compostos relacionados produzem variações de correntes em células excitadas com condutâncias que são iguais às induzidas pela ACh, entretanto este efeito não é bloqueado por antagonista nicotínico, demonstrando que a ação ocorreu em sítios diferentes.

## **ALZHEIMER DISEASE AND ROLE OF NICOTINIC RECEPTORS**

### **ABSTRACT**

Alzheimer's disease is a health issue with loss of the memory and several cognitive disturbances. Central cholinergic deficits are thought to contribute to the development of cognitive impairment as well as some of the behavioral symptoms associated with AD. Symptomatic pharmacotherapy for AD has therefore been directed at enhancing cholinergic

neurotransmission in the central nervous system (CNS). The most successful pharmacologic strategy has been the inhibition of acetylcholinesterase, the enzyme responsible for catabolizing acetylcholine in the synaptic cleft.

## KEY WORDS

Alzheimer disease. Nicotinic receptors.

## REFERÊNCIAS

AMENTA, F et al. Treatment of cognitive dysfunction associated with Alzheimer's disease with cholinergic precursors. Ineffective treatments or inappropriate approaches? **Mechanisms of Ageing and Development**. 122:2025-2040, 2001.

COYLE, J.; Kershaw, P. Galantamine, a Cholinesterase Inhibitor that Allosterically Modulates Nicotinic Receptors: Effects on the Course of Alzheimer's Disease. **Biol. Psychiatry**. 49:289-299, 2001.

COURT, J. et al. Nicotinic Receptor Abnormalities in Alzheimer's Disease. **Biol. Psychiatry**. 49:175-184,2001.

CULLUM, C. M.; Rosenberg, R. N. Perda de memória – Quando é Doença de Alzheimer? **JAMABrasil**. 2(7):1120-1126, 1998.

ENGELHARDT, E. et al. “Quantas demências degenerativas?” Doença de Alzheimer e outras demências: considerações diagnósticas. **Inform. Psiq.** 17(supl. 1): S10-S20, 1998.

LEIBING, A. Doença de Alzheimer: (Um)a história. **Inform. Psiq.** 17(supl. 1): S4-S9, 1998.

MAELICKE, A. et al. Allosterically potentiating ligands of nicotinic receptors as a treatment strategy for Alzheimer's disease. **Behavioural Brain Research**. 113:199-206, 2000.

NITRINI, R.; BACHESCHI, L. A. **A Neurologia que todo médico deve saber**. São Paulo: Maltese, 1999.

SMITH, M. A. C.; Doença de Alzheimer. **Rev. Bras. Psiquiatr.** 21:SII3-SII7, 1999.

QUEVEDO, J.; Roesler, R.; Neuroquímica da memória. **Ver. Psiq. Clín.** 25 (4):151-157, 1998.