

USO DOS INIBIDORES DA ACETILCOLINESTERASE NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: REVISÃO DE LITERATURA

Christofher Phillipp de Andrade Silva (Acadêmico do Curso de Medicina da FCM-PB/AFYA)
Júlia Rocha Santos (Acadêmica do Curso de Medicina da FCM-PB/AFYA)
Eduardo Alves Leal Júnior (Acadêmico do Curso de Medicina da FCM-PB/AFYA)
Sebastião César Rabelo de Medeiros Filho (Acadêmico do Curso de Medicina da FCM-PB/AFYA)
William Andriola Fialho (Acadêmico do Curso de Medicina da FCM-PB/AFYA)
Prof. Dr. Cibério Landim Macedo (Orientador)

E-mails: christofherphillipp@gmail.com; julliarochasantos@gmail.com; eduleal299@gmail.com; cesarrabelomedeiros@gmail.com; william.andriolaf@gmail.com; ciberio.landim@cienciasmedicas.com.br

1. INTRODUÇÃO

O primeiro relato sobre a doença de Alzheimer (DA) ocorreu em 1906 pelo psiquiatra e patologista alemão Alois Alzheimer, o qual nomeou a doença. Dentre os fatores associados temos os genéticos e ambientais, mas o mais ressaltado é o fator idade. A DA consiste em uma das doenças neurodegenerativas mais frequentes, acometendo cerca de 40 milhões de pessoas em todo o mundo e estima-se que mais de 100 milhões de pessoas tenham DA até 2050.

Desde os anos 70 foi observada uma perda prematura da porção basal do prosencéfalo em pacientes com DA o que levou ao desenvolvimento da hipótese de disfunção de memória geriátrica, que recebeu suporte das demonstrações neuroquímicas da diminuição da acetilcolina em áreas cerebrais relacionadas à cognição, como o córtex e o hipocampo. A partir de tais observações começaram a serem abordadas terapias para restauração da função colinérgica, onde os inibidores da acetilcolinesterase se apresentaram como uma terapia promissora.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi realizado através de uma revisão integrativa de literatura, onde a busca de dados foi realizada no mês de maio de 2023. Foi utilizada a plataforma PUBMED, onde foram utilizados como descritores em saúde as palavras "alzheimer" e "acetylcholinesterase inhibitors", que deveriam estar presentes no título, nas palavras-chave ou mesmo no resumo do artigo. O recorte temporal usado foi dos últimos 03 anos (2021 - 2023), no idioma Inglês, obtendo-se 119 trabalhos, dos quais 19 foram selecionados.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

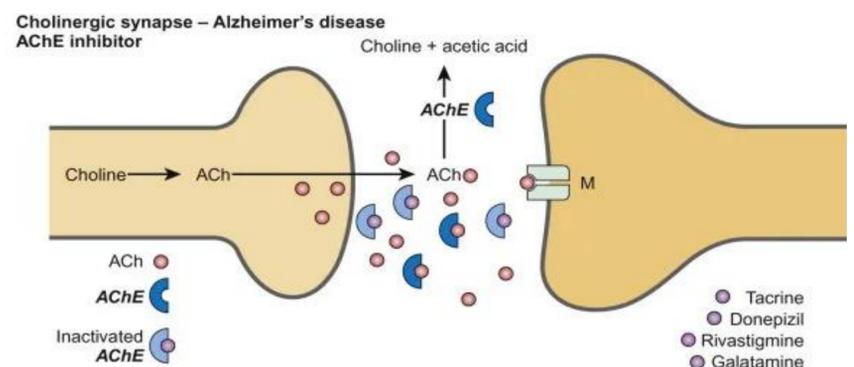
Uma das principais alterações da DA é a diminuição do número de neurônios colinérgicos, sendo estes responsáveis pela sinalização para outras células através da acetilcolina. Logo, uma diminuição da atividade colinérgica contribui para o declínio cognitivo e assim desencadeia os sintomas comportamentais da DA.

Diante desse cenário, diversas medicações foram desenvolvidas a fim de atenuar as manifestações clínicas da DA, destacando-se os inibidores da Acetilcolinesterase (IACHe), que têm por mecanismo de ação o bloqueio da enzima Acetilcolinesterase, impedindo a degradação da acetilcolina, permitindo que esta permaneça mais tempo dentro da fenda sináptica.

Os principais inibidores da acetilcolinesterase (IACHe) utilizados são donepezila, rivastigmina e a galantamina. Eles agem inibindo a colinesterase de realizar a hidrólise da acetilcolina, fazendo com que esta permaneça mais tempo nas junções neurais. Outra classe de fármacos também usados no tratamento da DA são os antagonistas dos receptores NMDA (N-metil; D-aspartano), sendo representados pela memantina.

Tais medicações atuam inibindo temporariamente a perda da função cognitiva, assim, melhorando a função cerebral, promovendo pequenos benefícios sobre os sintomas, retardando a morte neuronal, encolhimento do cérebro e declínio cognitivo.

Um estudo de coorte realizado com aproximadamente 17.000 pacientes com DA, acompanhados por cerca de 5 anos, evidenciou que o uso de donepezila, rivastigmina e galantamina associou-se às pontuações cognitivas mais altas em comparação com não usuários. Vários estudos retrospectivos confirmaram que os pacientes em tratamento prolongado com IACHe apresentam um avanço mais lento da doença. (MOSS, D. E.; PEREZ, R. G., 2021)



Sinapse colinérgica na Doença de Alzheimer e a ação dos IACHe. Fonte: Google Imagens.

4. CONCLUSÃO

A atividade dos IACHe permite o prolongamento da ação do neurotransmissor colinérgico no cérebro, sendo representadas pela donepezila, rivastigmina e galantamina, apresentando melhora na resposta cognitiva e retardo do quadro patológico quando feita a devida prescrição e com o início precoce do tratamento.

Perante a análise exposta é possível concluir a importância do uso dos IACHes frente a DA, tendo em vista sua atuação eficaz sobre colinesterase, que leva a melhora no quadro dos portadores da DA.

5. REFERÊNCIAS

- AHMAD, S. S. et al. Study of Nutraceuticals and Phytochemicals for the Management of Alzheimer's Disease: A Review. *Current Neuropharmacology*, 2021.
- AHMED, S. et al. Potential therapeutic natural products against Alzheimer's disease with Reference of Acetylcholinesterase. *Biomedicine Pharmacotherapy*, 2021.
- ATHAR, T.; BALUSHI, K. A.; KHAN, S. A. Recent advances on drug development and emerging therapeutic agents for Alzheimer's disease. *Molecular Biology Reports*, 2021.
- BALÁZS, N.; BEREZKI, D.; KOVÁCS, T. Cholinesterase inhibitors and memantine for the treatment of Alzheimer and non-Alzheimer dementias. *Ideggyogyaszati Szemle*, 2021.
- CAO, Y. et al. Promising candidates from drug clinical trials: Implications for clinical treatment of Alzheimer's disease in China. *Frontiers in Neurology*, 2022.
- DAI, R. et al. Anti-Alzheimer's disease potential of traditional Chinese medicinal herbs as inhibitors of BACE1 and AChE enzymes. *Biomedicine Pharmacotherapy*, 2022.
- HUO, Z. et al. Cost-effectiveness of pharmacological therapies for people with Alzheimer's disease and other dementias: a systematic review and meta-analysis. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, 2022.
- KNORZ, A. L.; QUANTE, A. Alzheimer's Disease: Efficacy of Mono- and Combination Therapy. A Systematic Review. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 2022.
- MARUCCI, G. et al. Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*, 2021.
- MICULAS, D. C. et al. Pharmacotherapy Evolution in Alzheimer's Disease: Current Framework and Relevant Directions. *Cells*, 2022.
- MORALES, V. G. et al. Current Understanding of the Physiopathology, Diagnosis and Therapeutic Approach to Alzheimer's Disease. *Biomedicines*, 2021.
- MORETA, M. P. et al. Efficacy of Acetylcholinesterase Inhibitors on Cognitive Function in Alzheimer's Disease. Review of Reviews. *Biomedicines*, 2021.
- MOSS, D. E.; PEREZ, R. G. Anti-Neurodegenerative Benefits of Acetylcholinesterase Inhibitors in Alzheimer's Disease: Nexus of Cholinergic and Nerve Growth Factor Dysfunction. *Current Alzheimer Research*, 2021.
- PARSONS, C. et al. Withdrawal or continuation of cholinesterase inhibitors or memantine or both, in people with dementia. *Cochrane Database Systematic Review*, 2021.
- PEITZIKA, S. C.; PONTIKI, E. A Review on Recent Approaches on Molecular Docking Studies of Novel Compounds Targeting Acetylcholinesterase in Alzheimer Disease. *Molecules*, 2023.
- POZZI, F. E. et al. Predictors of response to acetylcholinesterase inhibitors in dementia: A systematic review. *Front Neurosciences*, 2022.
- RUANGRITCHANKUL, S. et al. Adverse Drug Reactions of Acetylcholinesterase Inhibitors in Older People Living with Dementia: A Comprehensive Literature Review. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2021.
- SINGH, R.; SADIQ, N. M. Cholinesterase Inhibitors. *StatPearls*, 2023.
- VECCHIO, I. et al. The State of The Art on Acetylcholinesterase Inhibitors in the Treatment of Alzheimer's Disease. *Journal of Central Nervous System Disease*, 2021.