

A FITOTERAPIA NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA TERAPÊUTICA COMPLEMENTAR

Nayanne Leal do Monte (1); Alison de Oliveira Silva (1), Ellen Tatiana Santos de Andrade (2);
Saulo Rios Mariz (3).

(1) *Bolsistas do Programa de Educação Tutorial (PET) - Conexões de Saberes –Fitoterapia. Discentes do Curso de Enfermagem. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS). Universidade Federal de Campina Grande (UFCG). E-mail: nayannelealm@gmail.com; alisonsilvaass@hotmail.com.*

(2) *Bolsista do PET–Fitoterapia. Discente do Curso de Medicina (CCBS-UFCG). E-mail: ellenandrade@hotmail.com.*

(3) *Tutor do PET – Fitoterapia. Doutor em Farmacologia de Produtos Naturais. Docente dos Cursos de Enfermagem e Medicina. CCBS – UFCG, Campina Grande, PB, Brasil. E-mail sjmariz22@hotmail.com.*

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer é a patologia neurodegenerativa mais frequente associada à idade, sendo a quarta causa de morte de idosos. As manifestações cognitivas e neuropsiquiátricas dessa enfermidade resultam em uma deficiência progressiva e uma eventual incapacitação. Em geral, o primeiro aspecto clínico é a deficiência da memória recente, enquanto as lembranças remotas são preservadas até certo estágio da doença. Além das dificuldades de atenção e fluência verbal, outras funções cognitivas deterioram à medida que a patologia evolui¹.

A maciça perda sináptica e morte neuronal caracteriza histopatologicamente a Doença de Alzheimer, observada nas regiões cerebrais responsáveis pelas funções cognitivas, incluindo o córtex cerebral, o hipocampo, o córtex entorrinal e o estriado ventral. Duas hipóteses principais foram propostas a fim de explicar a etiologia da doença: 1^a) Cascata amiloida, em que a neurodegeneração inicia-se com a clivagem proteolítica da proteína precursora amilóide (APP) e resulta na produção, agregação e deposição da substância β -amilóide (A β) e placas senis. 2^a) Colinérgica, em que a disfunção do sistema colinérgico é suficiente para produzir uma deficiência de memória, essa disfunção colinérgica ocorre nas áreas de projeção frontais, parietais e temporais. Observar-se também excesso de atividade de glutamato no córtex cerebral, comprometendo o mecanismo de controle do cálcio neuronal, o que provoca uma cascata patogênica que leva a célula à apoptose.²

O uso de plantas medicinais para tratamento, cura e prevenção de doenças é uma das mais antigas abordagens terapêuticas utilizadas pela humanidade, fundamentadas no acúmulo de informações sobre espécies vegetais por sucessivas gerações e utilizada como terapia complementar

em diversas doenças³. Diante do exposto e, considerando a evolução constante do conhecimento científico sobre atividade biológica de extratos vegetais, este trabalho teve como objetivo apresentar uma atualização de informações sobre as principais plantas e fitoterápicos utilizados no tratamento da Doença de Alzheimer, patologia esta prevalente na pessoa idosa.

METODOLOGIA

O desenho do estudo é definido como uma revisão integrativa, em que há uma análise qualitativa de dados secundários obtidos a partir da produção bibliográfica da temática estudada. Segundo Souza, Silva e Carvalho⁴ a análise fornece uma visão geral sobre o tópico estudado, evidencia atuais conceitos, métodos e subtemas que estão presentes no meio acadêmico e podem passar despercebidos quando consultados apenas em um estudo isolado.

Para isso, utilizou-se os seguintes critérios de inclusão: idiomas português, inglês e espanhol; disponíveis nas principais bases de dados, como SciELO (Scientific Electronic Library Online), MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde); publicados entre os anos de 2010 a 2017 e conter pelo menos 02 dos 03 descritores em ciências da saúde (DeCS) pertinentes à temática do estudo.

A pesquisa na literatura foi realizada em outubro de 2017. Primeiramente, fez-se um levantamento do estudo por meio dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) onde foram encontrados os seguintes termos: “Fitoterapia”, “Alzheimer” e “Idoso”. A plataforma digital utilizada para a busca foi o banco de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), inseriu-se os descritores achados na opção de busca avançada e se utilizou o operador booleano “AND”, resultando na seguinte pesquisa: “(tw:(Fitoterapia)) AND (tw:(Alzheimer)) AND (tw:(Idoso))”.

Foram encontrados um total de 97 artigos, todos da MEDLINE. Com a adição dos filtros ficaram 43 artigos. Após a leitura dos respectivos resumos, encontramos 16 artigos considerados como relacionados ao tema, os quais foram estudados para a produção dessa revisão integrativa. Assim sendo, na análise qualitativa das variáveis revisadas se fez comparações às literaturas conhecidas previamente pelos autores, de modo a tornar mais fácil a explicação e discutir melhor o assunto.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Existem diversas medicações utilizadas como terapêutica através das quais se busca o tratamento das manifestações não cognitivas da demência. Na linha de frente, temos os principais fármacos utilizados no tratamento dessa afecção, dos quais os inibidores de colinesterase (IChE) são as principais drogas aprovadas para o tratamento específico da Doença de Alzheimer. Seu uso baseia-se no aumento da disponibilidade sináptica de acetilcolina, através da inibição das enzimas acetilcolinesterase e butirilcolinesterase (BChE). Além do efeito sobre a cognição, há também benefício adicional sobre os sintomas comportamentais e alterações funcionais da doença, em relação ao grupo placebo¹.

As drogas atualmente aprovadas pela Food and Drug Administration (FDA), para o tratamento da doença de Alzheimer (DA), incluem drogas inibidoras da acetilcolinesterase (tacrine [Cognex®], donepezil [Aricept®], rivastigmina [Exelon®, Exelon Patch®] e galantamina [Reminyl®, Razadyne®]) e drogas moduladoras de glutamato (memantina [Namenda®]), que se encontra alterado na DA e esse tratamento age reduzindo a excitotoxicidade glutaminérgica. Eles não impedem o processo degenerativo subjacente, mas podem retardar a progressão da doença⁵.

Uma diversidade estrutural dos IChE são conhecidos e permitem a possibilidade de se explorar modos de ação bastantes distintos, tendo como estímulo o estudo fitoquímico de várias espécies vegetais e de microrganismos, que possam fornecer novos modelos de substâncias anticolinesterásicas. A galantamina, por exemplo, é um alcaloide isolado de espécies vegetais da família Amaryllidaceae e seu estudo vem proporcionando o aparecimento de outros derivados ainda mais ativos¹.

Outro exemplo é *Ginkgo biloba* (Gb), sendo bastante utilizada na medicina tradicional chinesa. Em estudos realizados por Canevelli et al.⁶, Kasper⁷ e Howland⁸ avaliou-se o uso da *Ginkgo biloba* (Gb) associado a benefícios cognitivos e funcionais adicionais em pacientes com doença de Alzheimer já em tratamento com inibidores de colinesterase (ChEIs), sendo relatado que essa abordagem pode representar uma terapia de adição benéfica em indivíduos com demência que já recebem tratamentos farmacológicos "convencionais" visando a interceptar diferentes mecanismos fisiopatológicos⁶⁻⁸.

No estudo realizado por Canevelli et al.⁶ com uma amostra de 828 foram divididos em dois grupos. O primeiro com pacientes com Alzheimer que receberam somente ChEIs (ex: donepezil, rivastigmina e galantamina) na linha de base e visitas de seguimento de 12 meses; e o segundo com pacientes com Alzheimer que receberam ChEIs e uma suplementação de Gb adicional na linha de

base e visitas de seguimento de 12 meses. Todos os pacientes em terapia combinada receberam o extrato de Gb EGb761, em uma dosagem diária de 120mg na maioria dos casos (56%). Houve um melhor desempenho dos pacientes com terapia combinada nas modificações dos escores MMSE (Mini-Exame do Estado Mental) e ADAS-Cog (Avaliação da Doença da Avaliação da Doença – Cognitiva) em comparação com aqueles que tomaram apenas ChEI após um ano de seguimento⁶.

Um teste de 24 semanas, multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, com 410 pacientes ambulatoriais, foi conduzido para demonstrar eficácia e segurança de uma formulação de 240mg, uma vez por dia, de extrato de Gb EGb 761 em pacientes com demência a doença moderada (doença de Alzheimer ou demência vascular) e resultou em uma melhora significativa e clinicamente relevante na cognição, psicopatologia, medidas funcionais e qualidade de vida de pacientes⁹. Uma formulação de 240 mg, uma vez por dia, foi significativamente superior ao placebo no tratamento de pacientes com doença neuropsiquiátricas¹⁰.

Em outros estudos, Kudoh et al.¹¹ e Lee, Chu, Sim, Heo, Kim¹², também mostrou-se a eficácia das plantas e de um medicamento à base delas, em particular o *Ginkgo biloba* e o *Panax ginseng* como tratamentos para deficiência cognitiva nos idosos. Em estudo realizado por Yakoot, Salem e Helmy¹³ foi investigado o efeito de suplemento dietético já comercializado com a denominação de Memo®, composto por 750 mg de geléia real liofilizada com extratos padronizados de *G. biloba* 120 mg e *P. ginseng* 150 mg, nos escores MMSE em pacientes com comprometimento cognitivo leve. Esta fórmula tripla combinada pode ser benéfica no tratamento do declínio cognitivo que ocorre durante o processo de envelhecimento, bem como nas fases iniciais do comprometimento cognitivo patológico típico da demência vascular de início insidioso e nos estágios iniciais da doença de Alzheimer¹¹⁻¹³.

Em estudo elaborado por Guo¹⁴ foi observada a eficácia e a segurança das cápsulas de glicosídeo de *Cistanche tubulosa* (cápsula de CTG, Memoregain®), tipo de planta parasitaria, para o tratamento da doença de Alzheimer. Após o tratamento com Memoregain®, 18 usuários durante 48 semanas, os pacientes com Alzheimer não apresentaram agravamento óbvio da função cognitiva, capacidade de viver independente e condições gerais, mas foram estáveis ao longo do estudo. A comparação com outros medicamentos de longo prazo com inibidores de acetilcolinesterase sugere que Memoregain® tem potencial para ser uma possível opção de tratamento para Alzheimer leve a moderada¹⁴.

Duas fórmulas ervais chinesas, também foram comprovadas em estudos científicos feitos por Zhang¹⁵ e Niitisu, Okamoto e Iyo¹⁶ respectivamente. O primeiro comprova que decocção Yishen Huazhuo de fórmula chinesa (YHD) é benéfica e eficaz para a melhora cognitiva em pacientes com Alzheimer leve e o mecanismo pode ser através da redução da deposição de placa amilóide- β (A β) no hipocampo. No segundo trabalho foi relatado um caso de um paciente de 80 anos com doença de Alzheimer, cuja grave agitação, insônia e delírios sexuais foram tratados com sucesso com um remédio tradicional japonês keishi-ka-ryukotsu-borei-tom (Kampo), que aumentou o nível de hormônio luteinizante sérico, sendo um possível tratamento alternativo para os sintomas comportamentais e psicológicos da demência, especialmente delírios sexuais.^{15,16}

Outra erva chinesa chamada *Pueraria lobata* foi relatada por Zhang, Liu, Lao, Ma e Yi¹⁷ por atuar como um limpador de ROS (espécies reativas de oxigênio) intracelular e proteger os neurônios contra a apoptose induzida pelo estresse oxidativo. O estresse oxidativo mitocondrial, induzido por ROS, tem sido fortemente associado à patogênese de distúrbios neurodegenerativos, incluindo a doença de Alzheimer¹⁷.

Vinte e três plantas selecionadas foram submetidas à extração com metanol e testadas *in vitro* contra enzimas acetilcolinesterase (AChE) e ciclooxigenase-1 (COX-1), em um estudo realizado por Ali et al.¹⁸: *Adhatoda vasica* e *Peganum harmala* mostraram efeito inibitório sobre AchE. *Ferula assafoetida*, *Crocus sativus*, *Syzygium aromaticum* e *Zingiber officinalis* mostraram atividade contra a enzima COX-1. Uma excelente atividade de eliminação de radicais foi demonstrada por três extratos vegetais: *Terminalia chebula*, *T. arjuna* e *Embllica officinalis*. A interação reversível de *A. vasica* com a AChE e a potente atividade de *F. assafoetida* contra a COX-1 tornam-os eficazes, novos e promissores agentes para o tratamento de Alzheimer no futuro, seja como extratos totais ou seus componentes bioativos isolados, já que, além dos inibidores da enzima acetilcolinesterase, evidências epidemiológicas indicaram que as drogas antiinflamatórias não-esteroidais foram capazes de reduzir o risco de desenvolvimento da doença de Alzheimer¹⁸.

E por fim, o *Crocus sativus* (açafraão) pode inibir uma agregação e deposição de β amilóide em cérebro humano e, portanto, pode ser útil na doença de Alzheimer (AD). Em uma pesquisa avaliando esse produto, 46 pacientes com Alzheimer foram selecionados para um estudo duplo-cego de 16 semanas. Eles foram aleatoriamente designados para receber a cápsula de açafraão 30 mg/dia (15 mg 2x por dia) ou cápsula placebo (2 cápsulas por dia), o que resultou que o açafraão produziu um desfecho significativamente melhor na função cognitiva do que o placebo¹⁹.

Em outro estudo, realizado por Farokhnia et al.²⁰, relatou-se que a administração de cápsulas de extrato de açafraão por 1 ano apresentou resultados terapêuticos comparáveis ao tratamento convencional, promovendo redução de declínio cognitivo em pacientes com AD de moderada a grave. Sugere, que pelo menos no curto prazo, o Açafrão é seguro e eficaz em Doença de Alzheimer leve a moderada²⁰.

CONCLUSÃO

Com os resultados dessa revisão integrativa, pode-se perceber que os estudos mostraram a eficácia das plantas medicinais e fitoterápicos utilizados como terapia complementar no tratamento da doença de Alzheimer. Foram, sobretudo, percebidos resultados satisfatórios de extrato de plantas e fitoterápicos quando administrada corretamente e de forma contínua, principalmente no início da patologia.

Através desta pesquisa, foi possível evidenciar que terapias fitoterápicas, como o *Ginkgo biloba* e outros extratos vegetais, podem ser utilizadas no tratamento conjunto da doença Alzheimer. O extrato de *Ginkgo biloba* (EGb761) contém glicosídeos de ginkgoflavonas e terpenoides, cuja ação combinada promove um aumento do suprimento sanguíneo cerebral por vasodilatação e redução da viscosidade do sangue, além de reduzir a densidade de radicais livres de oxigênio nos tecidos nervosos.

Embora essas plantas medicinais e fitoterápicos possuam todos esses benefícios comprovados cientificamente, ainda há incidentes casos de estudos em que não se nota melhoras significativas nos sinais e sintomas de pacientes com Alzheimer. Isso deixa clara a necessidade de realização de outros estudos, mais prolongados e com maior número de pacientes, para investigar se preparações desses extratos padronizados poderiam fornecer uma alternativa segura para o tratamento dessa patologia na prática clínica.

A cada dia os saberes e fazeres são renovados e, cada vez mais, os fitoterápicos configuram-se como alternativa de terapia complementar para o tratamento de diversas enfermidades com maiores chances de eficácia e credibilidade, principalmente entre profissionais da área de saúde, e conseqüentemente pela população.

REFERÊNCIAS

1. Neto JS, Bezerra CRM, Fernandes NP, Medeiros RM, Nova ANMV, Pinto DS. A Fitoterapia como terapêutica complementar no tratamento de Alzheimer. Rev. Ciênc. Saúde Nova Esperança 2014 Dez; 12(2): 1-8.

2. Sereniki A, Vital MABF. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. Rev. Psiquiatr. 2008; 30(1):1-17.
3. Ministério da Saúde. Portaria 971: Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde (SUS). Brasília: O Ministério, 2006.
4. Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. Revista Einstein 2010 Mar; 8(1):102-6.
5. Howland RH. Drug therapies for cognitive impairment and dementia. J Psychosoc Nurs Ment Health Serv 2010 Apr; 48(4):11-4.
6. Canevelli M, Adali N, Kelaiditi E, Cantet C, Ousset, PJ, Cesari M. Effects of Ginkgo biloba supplementation in Alzheimer's disease patients receiving cholinesterase inhibitors: data from the ICTUS study. Phytomedicine 2014 May; 21(6):888-92.
7. Kasper S. Phytopharmaceutical treatment of anxiety, depression, and dementia in the elderly: evidence from randomized, controlled clinical trials. Wien Med Wochenschr 2015 Jun; 165(11-12): 217-28.
8. Howland RH. Drug therapies for cognitive impairment and dementia. J Psychosoc Nurs Ment Health Serv 2010 Apr; 48(4):11-4.
9. Herrschaft H, Nacu A, Likhachev S; Sholomov I, Hoerr R; Schlaefke S. Ginkgo biloba extract EGb 761® in dementia with neuropsychiatric features: a randomised, placebo-controlled trial to confirm the efficacy and safety of a daily dose of 240 mg. J Psychiatr Res 2012 Jun; 46(6):716-23.
10. Ihl R, Bachinskaya N, Korczyn AD, Vakhapova V, Tribanek M, Hoerr R, et al. Efficacy and safety of a once-daily formulation of Ginkgo biloba extract EGb 761 in dementia with neuropsychiatric features: a randomized controlled trial. Int J Geriatr Psychiatry 2011 Nov; 26(11): 1186-94.
11. Kudoh C, Arita R, Honda M, Kishi T, Komatsu Y; Asou H, et al. Effect of ninjin'yoeito, a Kampo (traditional Japanese) medicine, on cognitive impairment and depression in patients with Alzheimer's disease: 2 years of observation. Psychogeriatrics 2016 Mar; 16(2): 85-92.
12. Lee ST, Chu K, Kon SJY, Heo JH, Kim M. Panax Ginseng melhora o desempenho cognitivo na doença de Alzheimer. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2008 Jul; 22(3):222-6.
13. Yakoot M, Salem A, Helmy S. Effect of Memo®, a natural formula combination, on Mini-Mental State Examination scores in patients with mild cognitive impairment. Clin Interv Aging Jul 2013; 8(1):975-81.
14. Guo Q, Zhou Y, Wang CJ, Huang YM, Lee YT; Su MH, et al. An open-label, nonplacebo-controlled study on Cistanche tubulosa glycoside capsules (Memoregain®) for treating moderate Alzheimer's Disease. Am J Alzheimers Dis Other Demen 2013 Jun; 28(4): 363-70.
15. Zhang Y, Lin C, Zhang L, Cui Y, Gu Y, Guo J, et al. Cognitive Improvement during Treatment for Mild Alzheimer's Disease with a Chinese Herbal Formula: A Randomized Controlled Trial. PLoS One Jun 2015; 10(6):1-14
16. Niitsu T, Okamoto H, Iyo M. Behavioural and psychological symptoms of dementia in an Alzheimer's disease case successfully treated with natural medicine: association with gonadotropins. Psychogeriatrics 2013 Jun; 13(2):124-7.
17. Zhang H, Liu Y, Lao M, Ma Z, Yi X. Puerarin protects Alzheimer's disease neuronal cybrids from oxidant-stress induced apoptosis by inhibiting pro-death signaling pathways. Exp Gerontol 2011 Jan.; 46(1): 30-7.
18. Ali SK, Hamed AR, Soltan MM, Hegazy UM, Elgorashi EE, El-Garf IA, et al. In-vitro evaluation of selected Egyptian traditional herbal medicines for treatment of Alzheimer disease. BMC Complement Altern Med 2013 May; 13 (121):1-10.
19. Akhondzadeh S, Sabet MS, Harirchian MH, Togha M, Cheraghmakani H, Razeghi S, et al. Saffron in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a 16-week, randomized and placebo-controlled trial. J Clin Pharm Ther 2010 Oct; 35(5): 581-8.
20. Farokhnia M, Shafiee MS, Iranpour N, Gougol A, Yekehtaz H, Alimardani R, et al. Comparing the efficacy and safety of *Crocus sativus* L. with memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease: a double-blind randomized clinical trial. Hum Psychopharmacol 2014 Jul; 29 (4):351-9.