



UNIVERSIDADE DO ALGARVE

FITOTERAPIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Miguel Ângelo Correia dos Santos

Dissertação para obtenção de grau
Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob orientação de:
Professora Doutora Maria da Graça Costa Miguel

2016

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

FITOTERAPIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Miguel Ângelo Correia dos Santos

Dissertação para obtenção de grau

Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de:

Professora Doutora Maria da Graça Costa Miguel

2016

FITOTERAPIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER

“Declaração de autoria de trabalho.”

“Declaro ser a autor deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados são devidamente citados no texto e constam na listagem de referências incluída.”

“Copyright” de Miguel Ângelo Correia dos Santos.

“A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

DEDICATÓRIA

Ao meu avô, Bernardino dos Santos.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, João e Irene, e à minha restante família por todo o apoio prestado ao longo de todos estes anos e por sempre acreditarem em mim.

A todos os meus amigos por estarem sempre a meu lado quando mais precisei.

À Professora Graça Miguel por todo o apoio prestado na realização desta tese. Sem a sua ajuda nada disto teria sido possível.

RESUMO

Em Portugal existem cerca de 90000 com doença de Alzheimer (DA), a causa de demência mais comum em todo o mundo e causadora de imensos transtornos a nível pessoal, familiar, social e económico.¹⁻³ Na Europa os números chegam a 7,3 milhões de pessoas com demência, e em 2040 serão 14 milhões os europeus com esta patologia.³

As causas da DA não são conhecidas, mas pensam-se que estejam envolvidos fatores genéticos e/ou fatores ambientais e foram propostas várias hipóteses para tentar explicar a sua patogénese.⁴⁻⁹

Atualmente o tratamento da DA passa pela manutenção da função cognitiva e pelo controlo dos problemas comportamentais e psiquiátricos inerentes à própria patologia.⁴

As plantas medicinais sempre foram usadas como remédio desde a origem da civilização humana e, atualmente, ainda existem muitos fármacos essenciais de origem vegetal.^{10,11} Assim e devido ao facto de ainda existirem compostos de origem vegetal que não são possíveis de sintetizar, faz todo o sentido uma nova perspetiva sobre produtos naturais de origem vegetal.^{10,12}

Esta dissertação pretende assim realizar uma revisão bibliográfica sobre a fitoterapia da doença de Alzheimer com o objetivo de pesquisar compostos bioativos com ação terapêutica.

Palavras-chave: doença de Alzheimer; demência; produtos naturais; fitoterapia, fitoquímicos

ABSTRACT

In Portugal there are close to 90000 people that have Alzheimer's disease (AD), the world's most common cause of dementia and a main reason behind personal, family, social and economical burdens.¹⁻³ In Europe the numbers ascend to 7,3 million people with dementia and by 2020 there will be 14 millions europeans with this pathology.³

The mechanisms of disease behind AD are not known, but there may be genetic factors and/or environmental factors implicated and there're multiple theories to explain the pathogenesis behind it.⁴⁻⁹

At the time being the AD treatment focus primarily on the preservation of the cognitive function and management of the behavioral and psychiatric problems related to the disease itself.⁴

Medicinal plants have always been used as medicines since the origin of human civilization, and nowadays there are still a lot of essential drugs that originate from plants.^{10,11}

Consequently, and for the reason that a lot of drugs cannot be synthesized, it makes sense to open a new perspective about natural products obtained from plants.^{10,12}

Therefore this thesis intends to assess the phytotherapy of Alzheimer's disease with the intention of reviewing phytochemicals with therapeutic action.

Keywords: Alzheimer's disease; dementia; natural products; phytotherapy; phytochemicals

ÍNDICE

Dedicatória	I
Agradecimentos	II
Resumo	III
Abstract	IV
1. Introdução.....	1
2. Doença de Alzheimer: Perspetiva Histórica	3
3. Doença de Alzheimer: Epidemiologia	5
4. Doença de Alzheimer: Etiologia e Genética	6
4.1. Genes Implicados na Forma Familiar/Precoce	7
4.2. Genes Implicados na Forma Esporádica/Tardia	7
4.3. Fatores Ambientais e Outros	9
5. Doença de Alzheimer: Patofisiologia.....	10
5.1. Hipótese da Cascata Amilóide	10
5.2. Tranças Neurofibrilares	11
5.3. Mediadores Inflamatórios.....	13
5.4. Hipótese Colinérgica.....	14
5.4.1. Outras Irregularidades dos Neurotransmissores	14
5.5. Doença Vascular e Colesterol Alto	16
5.6. Outros Mecanismos	16
6. Apresentação Clínica da Doença de Alzheimer	19
6.1. Diagnóstico	19
6.1.1. Defeito Cognitivo Leve	21
7. Doença de Alzheimer: Tratamento.....	22
7.1. Objetivos do Tratamento	22
7.2. Terapêutica Não Farmacológica	22
7.3. Terapêutica Farmacológica	23
7.3.1. Farmacoterapia para os Sintomas Cognitivos	23
7.3.2. Inibidores da Colinesterase	23
7.3.3. Terapêutica Anti-glutamatérgica	25
7.3.4. O papel da Terapia Combinada.....	25
7.3.5. Outras Potenciais Abordagens Terapêuticas	26
7.3.5.1. Estrogénios	26
7.3.5.2. Agentes Anti-inflamatórios	27
7.3.5.3. Agentes Reguladores dos Lípidos	28

7.3.5.4. Vitamina E	29
7.4. Farmacoterapia dos Sintomas Não Cognitivos	30
7.4.1. Inibidores da Colinesterase e Memantina	31
7.4.2. Antipsicóticos	31
7.4.3. Antidepressivos	31
7.4.4. Terapias Mistas	34
7.5. Gestão da Saúde Vascular Cerebral	34
7.6. Fitoterapia da Doença de Alzheimer	35
7.6.1. Introdução	35
7.6.2. Plantas Usadas na Fitoterapia da Doença de Alzheimer	36
<i>Abies holophylla</i> Maxim.	36
<i>Aster scaber</i> Thunb.	37
<i>Bacopa monnieri</i> (L.) Wettst	37
<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze	37
<i>Coptis chinensis</i> Franch.	39
<i>Coriandrum sativum</i> L.	40
<i>Curcuma longa</i> L.	40
<i>Dioscorea japonica</i> Thunb.	42
<i>Dioscorea nipponica</i> Makino	42
<i>Dipsacus asper</i> Wall. ex DC.	43
<i>Ginkgo biloba</i> L.	43
<i>Hedyotis diffusa</i> Willd.	47
<i>Huperzia serrata</i> (Thunb.) Rothm.	47
<i>Liriope platyphylla</i> f. <i>variegata</i> (L.H.Bailey) Ishii & Hosaka	49
<i>Magnolia officinalis</i> Rehder & E.H. Wilson	50
<i>Melia toosendan</i> Siebold & Zucc.	50
<i>Melissa officinalis</i> L.	51
<i>Moringa oleifera</i> Lam.	51
<i>Morus alba</i> L.	51
<i>Nicotiana tobaccum</i> L.	52
<i>Olea europaea</i> L.	53
<i>Paeonia suffruticosa</i>	53
<i>Panax ginseng</i> C.A.Mey	54

<i>Passiflora alata</i> Curtis e <i>Passiflora edulis</i> Sims	55
<i>Phyllanthus emblica</i> L.	56
<i>Physostigma venenosum</i> Balf.	56
<i>Pimpinella brachycarpa</i> (Kom.) Nakai	57
<i>Poncirus trifoliata</i> (L.) Raf.	57
<i>Ptychopetalum olacoides</i> Benth.	57
<i>Rosmarinus officinalis</i> L.	58
<i>Salvia officinalis</i> L.	58
<i>Schisandra chinensis</i> (Turcz.) Baill.	59
<i>Scrophularia buergeriana</i> Miq.	59
<i>Uncaria rhynchophylla</i> (Miq.) Miq. ex Havil	60
<i>Vitis vinífera</i> L.	60
<i>Withania somnifera</i> (L.) Dunal	62
<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	63
8. Conclusão.....	64
9. Referências Bibliográficas	65

1. Introdução

A doença de Alzheimer é a causa de demência mais comum a nível mundial, e caracteriza-se por uma deterioração a nível pessoal (cognitivo, funcional e comportamental) e também a nível social.^{1,2,4,13,14} A demência é das patologias que mais provoca anos de incapacidade e contribui com uma percentagem de 11,2 anos de incapacidade em pessoas com 60 ou mais anos de idade.¹⁵

Em Portugal as estatísticas apontam para 153000 pessoas que sofrem de demência e destas 90000 têm DA.³

A causa da DA é desconhecida e pensa-se que fatores ambientais e/ou genéticos possam ser a causa desta patologia.⁴ A forma tardia da DA constitui a maior parte dos seus casos e pensa-se que esteja relacionada com o gene *APOE* (apolipoprotein E), enquanto a forma precoce está relacionada com três *loci* distintos: proteína precursora amilóide (*PPA*) ou amyloid precursor protein (*APP*), presenilina 1 (*PSEN1*) e presenilina 2 (*PSEN2*), homóloga da *PSEN1*.¹⁶ Em termos de fatores ambientais e outros figuram a idade, diminuição da capacidade de reserva cerebral (tamanho cerebral reduzido, baixo nível de escolaridade, e atividades mentais e físicas reduzidas no fim da vida), traumatismo craniano e fatores de risco de doença vascular (hipercolesterolemia, hipertensão, aterosclerose, doença coronária, tabagismo, obesidade e diabetes).^{4,17}

A DA caracteriza-se por lesões bastante características como as placas neuríticas e as tranças neurofibrilares, que se localizam principalmente nas áreas corticais e medial do lobo temporal.^{4,5,18}

Existem várias hipóteses para explicar a DA, tais como hipótese da cascata amilóide, tranças neurofibrilares, mediadores inflamatórios, hipótese colinérgica, irregularidades dos neurotransmissores, doença vascular e colesterol elevado e outros mecanismos (incluem stress oxidativo, disfunção mitocondrial e perda de estrogénios pós-menopausa).⁴⁻⁹

A DA é uma patologia que inicialmente não apresenta sinais clínicos relevantes, mas que ao longo do tempo resulta em perda a nível cognitivo em áreas distintas, e apresenta-se como uma doença cujo diagnóstico definitivo só é possível através de autópsia.⁴ O tratamento da DA passa por uma abordagem terapêutica a dois níveis: preservação da função cognitiva e tratamento dos problemas psiquiátricos e comportamentais resultantes da patologia.⁴

Os produtos naturais através das suas propriedades terapêuticas têm sido usados sob a forma mineral, vegetal e animal desde o início da civilização humana.¹⁰ As plantas são utilizadas como remédio há milhares de anos, e todo o conhecimento acerca destas foi transmitido inicialmente através de tradição oral e posteriormente em herbários.¹¹ Tem existido um crescente interesse em fitoquímicos, e estima-se que 11% dos fármacos considerados essenciais sejam de origem vegetal e existem ainda um sem número de outros, sintetizados a partir de precursores naturais.¹⁰ A identificação de metabolitos secundários e o seu papel no tratamento de doenças é a razão deste novo interesse em produtos naturais pois muitos destes compostos ainda não conseguem ser sintetizados ou são obtidos a partir de plantas selvagens ou cultivadas.^{10,12}

2. Doença de Alzheimer: Perspetiva Histórica

Alois Alzheimer foi um psiquiatra alemão com interesse em ajudar a psiquiatria através do microscópio, e foi assim um dos primeiros a explorar todo um novo leque de ferramentas para estudos histológicos do cérebro humano.¹⁹

Em 1901 ocorreram dois fatores importantíssimos na vida de Alzheimer. O primeiro ocorreu com a morte da sua mulher, Cecile, que deixou três filhos que foram criados pela irmã de Alois, Elisabeth.²⁰ O segundo refere-se à admissão de Auguste Deter (comumente conhecida por Auguste D.) no Asilo Municipal de Frankfurt.²⁰ Alzheimer examinou Auguste Deter, uma doente sua de 51 anos de idade com um historial de 5 anos de declínio cognitivo progressivo, alucinações, ilusão/confusão, paranoia, apraxia e problemas a nível comportamental e social que acabou por falecer a 8 de abril de 1906.¹⁹ Para além de uma severa atrofia, Alzheimer detetou em todo o córtex cerebral de Auguste (através do método de coloração por prata) tranças neurofibrilares e depósitos miliares (placas senis).¹⁹

Alzheimer descreveu em novembro de 1906 na 37ª reunião de psiquiatras do sudoeste da Alemanha, em Tübingen, uma peculiar doença do córtex cerebral.¹⁹

Alzheimer propôs, que os problemas psiquiátricos da doente eram devidos a lesões anormais encontradas no seu cérebro, tais como corpos miliares (placas senis) e fibrilas dentro dos seus neurónios (tranças neurofibrilares).²¹ Alzheimer referiu que estes mesmos achados fisiopatológicos faziam parte de um estado patológico.

Contudo, nem esta sua apresentação nem a sua publicação em 1907 suscitaram qualquer interesse nos colegas de Alzheimer.¹⁹ O termo doença de Alzheimer só recebeu o aval de reconhecimento quando foi publicado o capítulo “A demência senil e pré-senil” na 8ª edição da publicação de Emil Kraepelin, *Compêndio de Psiquiatria (Textbook of Psychiatry)* em 1910.¹⁹

Após mais de meio século, por volta da década de 60 e 70, tornou-se evidente que esta mesma patologia afetava o cérebro de vários doentes, e que era sem dúvida, a forma mais comum de demência.²¹

Um ponto de viragem fundamental no desenvolvimento da pesquisa da DA foi a descoberta de que a maior parte dos doentes com demência senil tinha de facto a doença de Alzheimer.²² Este facto conduziu a uma mudança total de paradigma em

que se deixou de ver a DA apenas como uma raridade neuropatológica e sim como uma área prioritária para o desenvolvimento de pesquisa.²²

3. Doença de Alzheimer: Epidemiologia

A DA é a causa de demência mais comum a nível mundial.^{4,13,14} A demência é uma síndrome caracterizada por uma deterioração global a nível cognitivo, funcional e comportamental, que deposita peso e sobrecarga considerável na sociedade e que é uma das principais causas de incapacidade no fim de vida.^{1,2} De acordo com o *Global Burden of Disease* é estimado, no relatório de 2003 do *World Health Report*, que a demência contribuiu para 11,2% dos anos vividos com incapacidade para pessoas com 60 ou mais anos de idade.¹⁵ Esta percentagem é maior quando comparada com acidente vascular cerebral (9,5%), doenças músculo-esqueléticas (8,9%), doença cardiovascular (5,0%) e todas as formas de cancro (2,4%).¹⁵ O peso da inabilidade provocada por causa da demência (estimado através de consenso de peritos a nível internacional e multidisciplinar) é maior que a maior parte das patologias, com a exceção de lesões a nível da espinal medula e cancro terminal.¹⁵

Em 2005, 24,2 milhões de pessoas em todo o mundo sofriam de demência e, por ano, surgem 4,6 milhões de novos casos em que aproximadamente 70% são devido a DA.² A prevalência da DA aumenta com a idade, e varia de 1-2% aos 65 anos, e de 35% ou mais aos 85 anos de idade.¹³ A idade é o fator de risco mais importante para a demência.³ A DA é responsável por 50 a 60% da disfunção cognitiva em idade avançada.⁴ A herança genética é um fator de risco significativo, embora existam outros fatores que também dão o seu contributo para a DA.⁴

Dados epidemiológicos sobre a realidade portuguesa, apontam para que 153000 pessoas sofram de demência das quais 90000 têm doença de Alzheimer, o que significa que cerca de 1% da população portuguesa sofre desta patologia.³ Na Europa, os números apontam para 7,3 milhões de pessoas com demência, e prevê-se que estes números dupliquem nas próximas 3 décadas o que significa que em 2040 deverão existir cerca de 14 milhões de europeus com demência.³

4. Doença de Alzheimer: Etiologia e Ética

A causa exata da DA é desconhecida e fatores ambientais e genéticos têm sido apontados como possíveis causas desta.⁴

Pistas para a localização do gene causador da DA surgiram com a descoberta, nos anos 40 e 50, que doentes com trissomia 21 desenvolviam invariavelmente a neuropatologia clássica (placas amilóides e tranças neurofibrilares).²³ Este acontecimento fez do cromossoma 21 o ponto inicial da pesquisa genética por genes responsáveis da DA e em 1984 surgiu a confirmação quando Glenner e Wong sequenciaram a proteína β -amilóide extraída de doentes com síndrome de Down.^{23,24}

A doença de Alzheimer é dividida em dois subtipos, de acordo com a idade em que ocorre a manifestação dos primeiros sintomas clínicos: A forma familiar/precoce e a forma tardia/esporádica.^{25,26} A forma precoce representa cerca de 1% a 6% de todos os casos e com idades que variam entre os 30 até 60 ou 65 anos.²⁶ Contudo a forma tardia é a forma mais predominante da DA e a manifestação dos sintomas ocorre após os 60 ou 65 anos.²⁶ Ambos os subtipos podem ocorrer em famílias com historial de DA.²⁶ Foi debatido em estudos que a existência de DA em famílias não é simplesmente verificada por uma alta taxa de DA na população.²⁷ Estudos com gémeos e em famílias estimam que cerca de 80% dos casos de DA é devida a fatores genéticos.²⁸

Aproximadamente 60% dos casos do subtipo precoce têm múltiplos casos de doença de Alzheimer nas suas famílias e 13% desses mesmos casos são herdados de uma forma autossómica dominante em que pelo menos três gerações são afectadas.²⁶ Existem casos também em que a forma precoce é desenvolvida em famílias com historial da forma tardia.²⁶

Estudos referem que, por volta da idade de 85 anos, os familiares em primeiro grau de indivíduos afetados podem contar com cerca de 38% de probabilidade de desenvolverem eles próprios a doença.²⁷

Existem exceções, em que a transmissão da DA é puramente autossómica dominante transmitida por genes individuais com padrão mendeliano e com grande penetrância, mas na maior parte dos casos, a DA é muito provavelmente multifatorial estando envolvidos múltiplos genes de risco, fatores ambientais e uma conjugação de risco genético e fatores ambientais.^{26,27}

Embora os fatores ambientais e epigenéticos sejam contribuidores de grande relevância para o risco de desenvolvimento da DA, é difícil estabelecer a natureza e mecanismos subjacentes à componente não genética, uma vez que estes são bastante difíceis de avaliar de forma experimental.¹⁶

4.1. Genes Implicados na Forma Familiar/Precoce

A forma familiar da DA começa a manifestar-se antes dos 65 anos e caracteriza-se como uma patologia autossômica dominante.¹⁷

Os progressos iniciais na genética da DA foram possíveis devido a estudos genealógicos em indivíduos que padeciam da forma familiar da DA e a hereditariedade de marcadores genéticos específicos providenciou uma estimativa grosseira da posição mais provável dos genes causadores da doença que foram posteriormente identificados através de “positional cloning”.¹⁶ Esta abordagem levou à identificação de três *loci* genéticos distintos: a *PPA* no cromossoma 21q, presenilina 1 (*PSEN1*) no cromossoma 14q e a presenilina 2 (*PSEN2*) homóloga da presenilina 1 presente no cromossoma 1q.¹⁶ Estas três mutações possuem uma penetrância elevada em indivíduos portadores.¹⁴ Apesar das mutações nestes três genes apenas representarem 5% de todos os casos de DA, a sua penetrância é total o que acaba por justificar a idade de aparecimento dos primeiros sintomas.²⁴

A primeira mutação causadora da forma familiar da DA foi identificada no gene *PPA* localizado no cromossoma 21.¹⁷ Este primeiro passo e foco no cromossoma 21 foi devido a uma correlação direta entre a trissomia 21 e doença de Alzheimer como citado anteriormente.²⁹ Esta primeira mutação caracterizava-se por mutação no exão 17 do gene *PPA* e traduz-se numa mudança de uma valina para uma isoleucina (mutação de London).²⁹

Outras mutações, localizadas nos genes homólogos presenilina 1 (*PSEN1*) e presenilina 2 (*PSEN2*) essas sim, são responsáveis pela maior parte dos casos de DA familiar.¹⁷ O centro catalítico da γ -secretase é codificado pelos genes *PSEN1* e *PSEN2*.¹⁶

4.2. Genes Implicados na Forma Tardia/Esporádica

A forma esporádica da DA constitui a maior parte dos seus casos.³⁰

As causas genéticas da forma esporádica quando comparadas com a forma familiar parecem bem mais complexas, uma vez que a maior parte dos casos são esporádicos e em que não existe qualquer historial familiar da doença.³¹ As causas mais prováveis de desenvolvimento desta vertente da doença parecem ser a suscetibilidade genética em vários múltiplos genes e a sua interação e/ou fatores ambientais.³¹

O facto da maior parte dos genes da forma familiar da DA provocarem uma produção anormal de proteína β -amilóide conduziu à formulação de outras hipóteses centradas nesta proteína (potenciais efeitos na produção β -amilóide, agregação ou produção) em busca das causas genéticas da forma esporádica.¹⁶

Foram identificados vários genes implicados no risco de DA. O gene mais consistentemente associado a este risco é o *APOE* presente no cromossoma 19q13.^{5,16,31} *APOE* possui vários alelos: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$.¹⁶ Foi também provado que estas três variantes (codificadas pelos codões 112 e 158) são capazes de modificar o risco de desenvolvimento da forma tardia.³¹

Quando comparados com o alelo $\epsilon 3$ (mais comum), o alelo $\epsilon 4$ (codão 112) aumenta o risco de DA enquanto o alelo $\epsilon 2$ (codão 158) diminui esse mesmo risco.³¹ Em 1993, dois grupos distintos descreveram uma associação entre o alelo $\epsilon 4$ apolipoproteína E (*APOE*) e a DA.¹⁷ Indivíduos que possuem dois alelos $\epsilon 4$ *APOE* possuem um risco maior de desenvolver a DA em mais de sete vezes quando comparados com aqueles que possuem alelos $\epsilon 3$ *APOE*.⁵

Uma meta-análise mostra que o alelo $\epsilon 4$ *APOE* aumenta o risco da doença em três vezes para os heterozigóticos e em quinze vezes para os homozigóticos.^{17,31} O alelo $\epsilon 4$ *APOE* atua principalmente através da diminuição da idade de aparecimento dos primeiros sintomas da doença, com cada cópia de cada alelo a significar um aparecimento mais precoce da doença em quase dez anos.¹⁷ Contudo o efeito deste alelo em relação ao risco de desenvolvimento da DA diminui com a idade e pensa-se que tenha pouco ou nenhum efeito em indivíduos com mais de 90 anos.³¹ Para além de polimorfismos nos alelos $\epsilon 2$ e $\epsilon 4$ foi também identificado um polimorfismo na região promotora do gene da *APOE* que pode estar implicado no risco de DA, isto apesar dos resultados desta associação não terem sido conclusivos.³¹ Foi também verificado que uma mutação *missense* no codão 28 provoca um risco maior de desenvolvimento da forma esporádica.³¹ Apesar de existir uma associação relevante entre o alelo $\epsilon 4$ e a forma esporádica, este alelo não é necessário ou obrigatório

para a forma esporádica uma vez que 50% dos doentes com DA não possuem este mesmo alelo.³¹

Existem muitos genes identificados como genes de risco mas poucos foram confirmados como tal.^{5,17} Com a exceção do gene da *APOE*, a maior parte dos genes identificados como candidatos possui um risco relativo de 1,2 a 1,5.^{5,17}

4.3. Fatores Ambientais e Outros

Existem um sem números de fatores, associados com um risco aumentado de DA e entre estes figuram: idade, diminuição da capacidade de reserva cerebral (tamanho cerebral reduzido, baixo nível de escolaridade, e atividades mentais e físicas reduzidas no fim da vida), traumatismo craniano e fatores de risco de doença vascular (hipercolesterolemia, hipertensão, aterosclerose, doença coronária, tabagismo, obesidade e diabetes).^{4,17}

A diabetes, um fator de risco na doença vascular, demonstrou aumentar o risco de DA, independentemente do risco de doença vascular. Foi demonstrado que o hiperinsulinismo periférico e a resistência à insulina, podem ser peças cruciais no metabolismo amilóide, e que podem diminuir a remoção e aumentar a deposição de β A (β -amilóide).¹³

O traumatismo craniano, exposição a neurotoxinas e a infeções patogénicas, representam fatores ambientais possíveis de conduzir ao desenvolvimento de risco aumentado de DA.¹³ Traumatismo craniano, variável de moderado a severo, pode conduzir a dano cerebral que, por sua vez, pode provocar uma diminuição da reserva cognitiva e também, levar a aumento da acumulação de amilóide em particular na presença da *APOE* ϵ 4.¹³

As toxinas ambientais têm sido referidas como sendo agentes que contribuem para a patofisiologia de diferentes doenças neurodegenerativas tal como a DA em que compostos como chumbo, nitrosaminas e β -N-metilamino-L-alanina, têm sido implicados de uma forma ou de outra com a doença.¹³

As infeções do sistema nervoso central, são desde há muito tempo, fatores contribuidores na patologia da DA e infeções por *Herpes simplex* tipo 1, *Chlamydia pneumoniae* e por espiroquetas têm sido relacionadas com a patogénese da DA, mas as provas deste facto são inconsistentes.¹³

5. Doença de Alzheimer: Patofisiologia

As placas neuríticas (também designadas como amilóide ou placas senis), e as tranças neurofibrilares localizadas nas áreas corticais e medial do lobo temporal, são as lesões mais associadas com a DA.^{4,5,18}

Estas lesões estão localizadas nas áreas corticais e medial do lobo temporal juntamente com uma degeneração dos neurónios e sinapses.^{4,17} Existe também perda de matéria branca, angiopatia amilóide cerebral, inflamação e dano oxidativo.³²

5.1. Hipótese da Cascata Amilóide

A hipótese da cascata amilóide sugere que a deposição de β A despoleta a disfunção neuronal e morte celular cerebral.⁵ Na hipótese original da cascata amilóide pensava-se que a disfunção neuronal e morte celular cerebral eram devidas ao efeito tóxico exercido pela carga total da amilóide.⁵

As placas neuríticas são lesões extracelulares encontradas no cérebro e vasculatura cerebral e a descoberta de uma relação entre o número de placas e a severidade da demência põe em grande destaque o envolvimento das placas na patogénese da doença.^{4,17}

Inicialmente pensava-se que a β A encontrada nas placas senis era uma proteína anormal e deste modo foi uma descoberta importante o facto de se ficar a saber que afinal a β A era produzida constitutivamente durante o ciclo celular.¹⁷

Os péptidos de β A são produtos naturais do metabolismo humano e são constituídos por 36 a 43 aminoácidos.³²

O conhecimento das mudanças patogénicas na DA permitiu que a pesquisa se centrasse nas alterações no processamento de β A, mais concretamente no processamento da *PPA*.⁵

A descoberta de que a DA podia ser herdada através da forma autossómica dominante, foi um evento crucial na investigação da patologia.^{4,33} A mutação foi descrita no gene *PPA* ou *APP*, a partir da qual é excisado a β A.^{4,6,33} Este processamento é mediado por α , β e γ secretases e a formação de β A pode seguir duas vias distintas: a via não amiloidogénica e a via amiloidogénica.^{5,17,32}

A clivagem proteolítica da APP pela α -secretase inicia a via não amiloidogénica.^{17,32} A α -secretase procede à clivagem proteolítica da PPA ou APP

dentro do domínio β A e liberta um fragmento APP grande e solúvel (α -sAPP).^{17,32} O restante fragmento terminal-C (CTF), α -CTF ou C83 é depois clivado pelo complexo γ -secretase.^{17,32} O complexo γ -secretase é composto por quatro enzimas: presenilina, nicastrina, PEN-2 e APH-1, sendo que a presenilina constitui o sítio ativo do complexo e a sua ação sobre o C83 liberta no espaço extracelular o pequeno péptido p3 e o restante domínio intracelular AICD é libertado no citoplasma.^{17,32} O facto da clivagem da APP ser realizada dentro do domínio β A não vai existir formação de proteína β A.¹⁷

O processo amiloidogénico, por sua vez, é iniciado pela clivagem da PPA ou APP antes do domínio β A pela β -secretase.¹⁷ A atividade catalítica da β -secretase tem origem na BACE1 (uma aspartil protease transmembranar).^{17,32} A atividade da BACE1 (β -site amyloid precursor protein-cleaving enzyme 1) vai produzir o fragmento β -sAPP solúvel e o seu remanescente fragmento terminal-C (CTF, β -CTF ou C99) vai ser clivado pelo complexo γ -secretase e dar origem ao péptido β A com um tamanho que pode variar de 40 a 42 aminoácidos.¹⁷ O AICD (amyloid precursor protein intracellular domain) é libertado no citoplasma e encaminhado para o núcleo onde vai promover a ativação da transcrição.³²

A hipótese original, propunha que o processamento anormal da PPA, conduzia à formação de β A.⁴ Este péptido, dava origem às placas senis que, por sua vez, induziam neurodegeneração, o que conduziria por fim à perda neuronal com a demência típica da DA como resultado clínico.⁴ Embora as subsequentes investigações não tenham conseguido provar a mutação da PPA, ela era um denominador comum na DA segundo os resultados obtidos, permitindo o fortalecimento desta mesma hipótese, principalmente devido as mutações autossómicas dominantes na presenilina 1 e presenilina 2, proteínas homólogas, que formam o sítio ativo catalítico da γ -secretase.^{4,6,33}

Foram descobertas até à data mais de 30 mutações diferentes nos genes que codificam para as presenilinas originando uma alteração no processamento do β A, o que conduz a uma maior síntese e deposição deste.⁶

5.2. Tranças Neurofibrilares

Investigações demonstraram que tranças neurofibrilares são normalmente encontradas em células do hipocampo e córtex cerebral, em pessoas com DA.⁴

Foi possível verificar que normalmente nos neurónios, a proteína tau se encontra normalmente num estado baixo de fosforilação e a descoberta de proteína tau aberrantemente fosforilada como o componente principal destas tranças, levou ao início da investigação sobre o metabolismo da tau.^{6,7}

Os aspetos investigados foram: mecanismos de fosforilação e desfosforilação, o papel da tau no desenrolar da doença, e o conceito generalizado de que a tau fosforilada era inerentemente tóxica.⁶ A função principal da proteína tau (que é particularmente abundante nos axónios dos neurónios) é o suporte estrutural aos microtúbulos (sistema de transporte e de suporte esquelético da célula) e aos neurónios, pois este citoesqueleto constitui uma estrutura complexa, dinâmica e fundamental que não só modela a estrutura neuronal, mas desempenha também um papel fundamental nas diferentes funções e propriedades dos neurónios.^{7,34}

Aquelas diferentes funções incluem transporte vesicular, libertação de transmissores, alongação de neurites, formação de sinapses, crescimento do cone e regulação da plasticidade e assim, o mau funcionamento desta rede de suporte e transporte, resulta em mecanismos patofisiológicos.^{7,34}

Em condições fisiológicas normais, os filamentos da tau encontram-se ligados e desligados dos microtúbulos e este equilíbrio é regulado pelo estado fosforilado da tau e assim este ciclo de alternado entre o ligar e desligar da tau aos microtúbulos permite um transporte axonal eficiente.⁷

Quando os filamentos da tau sofrem uma fosforilação anormal, estes não se conseguem ligar aos microtúbulos, o que resulta no colapso dos mesmos e à morte celular.⁴

A não ligação aos microtúbulos pode ser desencadeada (de forma independente ou em combinação) por outros fatores como toxicidade mediada β A, stress oxidativo e mediadores inflamatórios.^{6,7} A perda da função normal da tau, combinada com um ganho de função tóxica, pode comprometer o transporte axonal e contribuir para a degeneração sináptica.⁶

A densidade das tranças neurofibrilares está muito correlacionada com a severidade da demência, uma vez que estas são uma imagem de marca da morte neuronal.⁴

5.3. Mediadores Inflamatórios

A inflamação é uma resposta complexa a nível molecular e celular a determinados danos (stress, infeção, entre outros).⁸

A deposição de β A no cérebro está associada a uma inflamação local e a alterações imunológicas.⁴ Este facto, conduziu à fundamentação de que a inflamação é relevante para a neurodegeneração na DA.⁴ Algumas hipóteses, referem que embora o β A possua alguma neurotoxicidade direta, alguma da sua toxicidade pode ser devida a recrutamento de células inflamatórias.^{4,8} Esta resposta pode ser a tentativa por parte do organismo de remoção do β A.⁴

A neuroinflamação ativa, para além das células da microglia e astrócitos, também macrófagos e linfócitos, o que resulta na libertação de citocinas, quimiocinas, neurotransmissores, monóxido de azoto, espécies reativas de oxigénio e fatores do complemento.^{4,8} A libertação destes mediadores, leva ao recrutamento de monócitos e linfócitos através da barreira hematoencefálica e conduz à ativação de microglia adicional, com um aumento da sua proliferação o que culmina na libertação de mais fatores inflamatórios.⁸

As evidências atuais, referem que as respostas inflamatórias contribuem para o desenvolvimento da DA através do agravamento da progressão da doença, isto porque a libertação destes mesmos mediadores inflamatórios, provoca danos nos neurónios, e a continuidade da resposta inflamatória.⁴ A prova é de que, geralmente, nos cérebros de doentes com a DA, os níveis de citocinas e quimiocinas estão elevados.⁴ Por outro lado, existe também polimorfismo de alguns genes relacionados com mediadores pró-inflamatórios, como interleucinas (IL-1, IL-6, IL-10), alfa-1-antiquimotripsina (α 1-ACT), apolipoproteína E (*APOE*), HMG-CoA redutase e fator de crescimento vascular endotelial que estão envolvidos na demência e desenvolvimento da mesma.³⁵

Nos últimos anos, tem surgido particular interesse sobre o papel dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) na DA.⁴ A tendência atual, é de que os possíveis benefícios clínicos dos AINEs (que ainda não foram demonstrados) em vez de estarem relacionados com o seu modo de ação da inflamação, estão sim relacionados com a alteração no processamento da PPA, o que faz com que o β A, por consequência, não seja formado.⁴

5.4. Hipótese Colinérgica

A atenção e outros aspetos da cognição, estão relacionados com a ativação dos recetores colinérgicos, e a disfunção colinérgica está intimamente relacionada com diminuição cognitiva precoce na DA.⁹ Na DA existe uma multiplicidade de vias neuronais afetadas ou destruídas. Estes danos ocorrem em qualquer população de células nervosas localizada numa região de placas senis, ou que atravessa uma destas mesmas regiões.⁴ Estudos em doentes nos estadios iniciais da DA, revelaram a destruição massiva das células, o que resulta em diminuição dos neurotransmissores do sistema colinérgico.^{4,9} Parece existir uma forte correlação entre a perda de atividade colinérgica e a severidade da DA.^{4,9}

Foi descoberto que no cérebro (hipocampo e córtex) de doentes com DA, existe um número reduzido de alguns tipos de recetores de acetilcolina.^{4,9} Existem menos recetores nicotínicos e muscarínicos M_2 , localizados nos terminais pré-sinápticos, por contraste, os recetores muscarínicos pós-sinápticos M_1 e M_3 , estão relativamente inalterados, embora possa existir disrupção do sinal para o sistema secundário mensageiro por via dos recetores M_1 (através das proteínas G).⁹ Existem também evidências de que o não acoplamento dos recetores M_1 com as proteínas G, está relacionado com a severidade da demência.⁹ Estes recetores nicotínicos pré-sinápticos, controlam a libertação de acetilcolina e outros neurotransmissores, como o glutamato, serotonina e noradrenalina, que são de particular importância para a função da memória e do humor.⁴

A perda de células colinérgicas levou à formulação da hipótese colinérgica, relacionada com a patofisiologia da DA.⁴ Esta hipótese relaciona a perda colinérgica com perda de memória e declínio cognitivo, no entanto, apresenta duas falhas: a primeira é o facto da perda de células colinérgicas ser uma consequência secundária da DA e não o fator determinante para o aparecimento da doença; a segunda, refere-se ao pormenor da destruição da via neuronal colinérgica ser apenas uma das muitas vias destruída na DA.⁴

5.4.1. Outras Irregularidades dos Neurotransmissores

Embora a investigação clínica se tenha concentrado principalmente no sistema colinérgico, existem outros sistemas tais como o serotoninérgico, que são afetados na DA.⁴ Os neurónios serotoninérgicos, e as células noradrenérgicas cerebrais são

perdidos quando a atividade da monoamina oxidase-B (MAO B) aumenta e a MAO B que é encontrada predominantemente no cérebro e nas plaquetas, é responsável pela metabolização da dopamina.⁴

O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do SNC e este sistema possui 2/3 das sinapses do neo-córtex e está envolvido em todos os aspetos relacionados com a cognição, e função mental principal.⁹ Em indivíduos saudáveis, a neurotransmissão glutamatérgica produz potenciação a longo prazo. Esta potenciação provoca o fortalecimento das sinapses através do uso repetido, e este processo, é crucial na aprendizagem e memória.⁹

Para além do sistema glutamatérgico, a acetilcolina e seus recetores, desempenham também um papel importante na indução e manutenção da potenciação.⁹ Este facto prova que existe uma relação íntima entre estes dois sistemas nos processos cognitivos cerebrais.⁹

Uma das vias principais que utiliza o glutamato como transmissor, é a via dos neurónios piramidais (camada de neurónios com longos axónios que transmite informação para fora do córtex, hipocampo e córtex entorrinal).⁴ Na DA, os neurónios piramidais estão significativamente reduzidos. Existe uma perda concomitante de neurónios glutamatérgicos no córtex e hipocampo.⁹ Os recetores N-metil-D-aspartato (NMDA) e α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionato (AMPA) têm também a sua expressão afectada.⁹ Como possível mecanismo de defesa, os recetores NMDA podem estar internalizados após exposição ao péptido β A, o que provoca diminuição da ligação a recetores na DA.⁹ Quer o glutamato, quer outros neurotransmissores são reconhecidos como potenciais neurotoxinas e, se a exposição do recetor ao neurotransmissor for demasiado longa, existe potencial para a destruição da célula nervosa, pois pensa-se que estes efeitos tóxicos são devidos a um aumento intracelular do cálcio e dos radicais livres.⁴ Embora estejam envolvidos em danos celulares, o papel destes aminoácidos excitatórios ainda não é totalmente claro, no entanto o bloqueio dos recetores NMDA diminui a atividade do glutamato na sinapse e pode atenuar o grau de dano celular na DA.⁴

5.5. Doença Vascular Cerebral e Colesterol Alto

Existem estudos que relacionam uma potencial relação entre os níveis de colesterol e a DA, estando ainda por determinar se esta relação é directa e causativa, ou é apenas indirecta.³⁶

Foi verificado em estudos que um nível de colesterol elevado aumenta o risco de DA, noutro, observou-se que doentes com doença cardiovascular têm também risco aumentado de DA.³⁶ Existe uma associação evidente entre a doença cardiovascular e os seus fatores de risco, com a incidência da DA.⁴ Os fatores de risco de doença cardiovascular (que são também fatores de risco para a demência) incluem: hipertensão, níveis elevados de LDL (*low density lipoproteins*), níveis diminuídos de HDL (*high density lipoproteins*) e, em particular, a diabetes.⁴ A doença vascular cerebral pode aumentar a disfunção do processo cognitivo.⁴ Pode também existir impedimento do fornecimento de nutrientes aos neurónios, e redução da eliminação do β A cerebral e, como agravante, a doença vascular pode acelerar a deposição de amiloide, e aumentar a sua toxicidade neuronal.⁴

Tem sido demonstrado que existe uma associação entre a diabetes e défices cognitivos, e entre a diabetes e a demência.³⁷

A demência pode estar associada à síndrome metabólica, efeitos tóxicos de metabolitos da glucose ou da própria insulina e foram descobertas (quer no cérebro quer na periferia) perturbações relacionadas com as vias de sinal da insulina sendo que a própria insulina, pode também regular o metabolismo do β A e da tau.⁴

A *APOE* ϵ 4 está associada com risco aumentado de DA e o nível de colesterol mostrou também uma correlação directa com a secreção de β A.³⁶ *APOE* ϵ 4 está associada com um aumento da modulação da demência vascular em que níveis elevados de colesterol nos neurónios podem alterar o funcionamento membranar, e ter como resultante uma cascata que conduz à formação de placas senis.⁴

5.6. Outros Mecanismos

Outras hipóteses propostas para explicar a patogénese da DA incluem stress oxidativo, disfunção mitocondrial e perda de estrogénios pós-menopausa.⁴ Cada um destes mecanismos pode contribuir para a DA, mas a extensão da sua contribuição é incerta.⁴

Existe cada vez mais um grande número de evidências, que apontam para o papel desempenhado pelo stress oxidativo e radicais livres, nos cérebros de doentes com Alzheimer e estudos epidemiológicos referem que pode existir prevenção da DA com a administração de vitamina E, ou uma combinação da vitamina E com vitamina C.⁴

A disfunção mitocondrial tem sido proposta como um mecanismo subjacente em estadios iniciais da DA e existe uma estreita relação entre a mitocôndria e a síntese de neuroesteróides, uma vez que a mitocôndria contém a primeira enzima envolvida na sua síntese.³⁸ A enzima de clivagem da cadeia lateral dependente do citocromo P450 (P450scc) localizada na membrana interna da mitocôndria é responsável pela conversão do colesterol a pregnenolona.³⁸ O estrogénio parece também proteger diretamente a mitocôndria de danos provocado por stress oxidativo.³⁸

Os defeitos mitocondriais aumentam com a idade e estão aumentados na DA. Tais defeitos apresentam-se sob a forma de danos em vários complexos da cadeia respiratória, aumento das espécies reativas de oxigénio e dano oxidativo das proteínas mitocondriais que, por sua vez, conduzem a um dano total na mitocôndria.³⁹ O dano oxidativo afeta também um grande número de substratos da glicólise, ciclo do ácido cítrico e metabolismo lipídico.³⁹ Um metabolismo energético enfraquecido, resulta numa produção deficiente de ATP e diminuição da capacidade de resposta a exigências energéticas, como estímulos fisiológicas a “inputs” sinápticos.³⁹ Como resultado, os neurónios não estão propriamente providos de condições para lidar com os requisitos energéticos necessários, o que resulta em disfunção neuronal e declínio progressivo, com perda de células nervosas.³⁹

A DA está relacionada com a perda de hormonas sexuais, quer no homem quer na mulher, no entanto, verificou-se através de estudos epidemiológicos e observacionais, uma maior taxa de prevalência e incidência em mulheres.³⁸ Cerca de dois terços dos doentes com Alzheimer são mulheres, o que demonstra grande vulnerabilidade à doença.³⁸ A patologia da DA está mais associada com a demência em doentes femininos do que em masculinos, e a descida do nível de estrogénios, após a menopausa, foi proposta como justificação deste facto.³⁸

Pensa-se que os estrogénios estejam envolvidos no crescimento neuronal e na prevenção do stress oxidativo, o que poderia trazer benefício para as células expostas ao β A.⁴ Notavelmente foi verificada uma correlação negativa em algumas zonas cerebrais entre os níveis de neuroesteróides e o β A e tau fosforilada.³⁸

Foi demonstrado em estudos animais, que a administração de estrogénios causava impacto no processamento da *PPA*, com uma diminuição do β A e da sua agregação em placas, e embora este mecanismo não seja inteiramente conhecido, parece que o processamento da *PPA* modulado por estrogénios, promove duas vias principais: a via da α -secretase, por ativação de cinases reguladas por sinais extracelulares (ERK 1 e ERK 2) e a via da proteína cinase C (PKC), o que conduz a um processamento da *PPA* por via não amiloidogénica, resultando na não produção de β A.³⁸ O estrogénio pode ser importante para a manutenção da neurotransmissão colinérgica normal, e pode também aumentar o número de recetores NMDA em áreas cerebrais relacionadas com a incorporação de novas memórias.⁴

O estrogénio pode também desempenhar funções como antioxidante e prevenir o dano celular.^{4,38} A sua ação preventiva da apoptose é realizada através da ativação de defesas antioxidantes, pela sobre expressão da superóxido dismutase dependente do manganês (MnSOD) e da glutathiona peroxidase e pode também ter efeito antioxidante direto por aumento dos níveis de glutathiona, diminuição do dano oxidativo no DNA mitocondrial e, através da modulação do estado redox das células, por intervenção em várias vias de sinal celular.¹⁴

O aumento do fluxo sanguíneo cerebral e do uso de glucose, níveis plasmáticos reduzidos de *APOE*, e diminuição do stress provocado por libertação de glucocorticoides, são alguns de outros mecanismos em que o estrogénio está envolvido.⁴

6. Apresentação Clínica da Doença de Alzheimer

O início da DA é quase impercetível, sem mudanças abruptas na cognição e função mas, ao longo do tempo, ocorrem défices que afetam várias áreas da cognição.⁴ Para o tratamento e avaliação da DA, é útil dividir os sintomas em duas categorias básicas: sintomas cognitivos e sintomas não cognitivos (comportamentais) em que os sintomas cognitivos estão presentes durante o desenrolar da doença, enquanto os sintomas comportamentais são menos previsíveis.⁴

6.1. Diagnóstico

A demência é causada por várias doenças e condições, que resultam em dano nas células cerebrais, ou em ligações entre as células cerebrais.¹⁴

Até cerca de 50% dos doentes com demência não são corretamente diagnosticados num cenário de cuidados primários. Este facto permite concluir que ferramentas adequadas de triagem podem ser bastante úteis no diagnóstico e direcionamento para tratamento precoce.⁴

A única forma de diagnóstico definitivo da DA é através da examinação direta do tecido cerebral na autópsia ou biópsia.⁴

Foram desenvolvidos vários critérios para a deteção e diagnóstico da demência, tais como: critérios do Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais 4ª edição (DSM-IV), guidelines da *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)*, guidelines da *American Academy of Neurology*, critérios do *National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)*, *National Institute of Neurological Communicative Disorders and Stroke (NINCDS)* e critérios da *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA)*.⁴

De modo a obter o diagnóstico de demência segundo a 4ª edição do Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais (DSM-IV), os sintomas devem incluir um declínio na memória, e declínio de pelo menos uma das seguintes faculdades cognitivas:

1. Capacidade para produzir um diálogo coerente ou compreensão de linguagem falada ou escrita;
2. Capacidade de reconhecimento ou identificação de objetos, assumindo uma função sensorial intacta;

3. Capacidade de execução de atividades motoras, assumindo capacidades motoras intactas, função sensorial, e compreensão para tarefa a realizar;
4. Capacidade de pensamento abstrato, julgamento são, e capacidade de planeamento e execução de tarefas complexas.

O declínio da capacidade cognitiva deve ser suficientemente severo, para interferir na vida diária.¹⁴

A DA é essencialmente um diagnóstico clínico e a examinação do doente deve indicar que ocorreu um declínio cognitivo a partir de um patamar de cognição mais elevado de tal modo que o historial do doente deve corroborar isto e deve ir mais além, e indicar que o declínio que ocorreu foi suficiente para exercer modificações na função social ou ocupacional.⁴

A DA afeta as pessoas que dela sofrem de forma diferente, mas os padrões sintomáticos mais comuns, começam com a dificuldade progressiva em recordar nova informação e este facto deve-se à disrupção da função celular cerebral em regiões envolvidas na formação de novas memórias, e a partir do momento em que o dano se propaga, os indivíduos experienciam outras dificuldades, como os seguintes sinais de alarme:

- perda de memória causadora de disrupção da vida diária;
- dificuldade em delinear e resolver problemas;
- dificuldade em completar tarefas domésticas, profissionais ou de lazer;
- confusão em relação à data ou lugar;
- problemas de compreensão de imagens visuais ou relações espaciais;
- problemas linguísticos recentes, quer na linguagem falada quer na escrita;
- colocar objetos em sítios errados e perder a capacidade de os encontrar novamente;
- julgamento pobre ou diminuição do mesmo;
- afastamento do trabalho ou atividades sociais;
- mudanças de humor e de personalidade.¹⁴

Existe um exame que pode ser realizado para definir os pontos cognitivos fortes e fracos, e que possibilita uma imagem neuroanatômica dos défices observados.⁴ Este exame pode indicar um padrão de declínio cognitivo, que é consistente com o que é esperado na DA, e auxiliar a interpretação de um diagnóstico.⁴

Para os doentes enquadrados no quadro clínico de demência, a *American Academy of Neurology* recomenda um exame de neuroimagem (tomografia

computorizada ou ressonância magnética) e também avaliação serológica: hematócrito, eletrólitos do soro, teste à função hepática e tiróidea e aos níveis de vitamina B₁₂.⁴ Os testes neuropsicológicos são opcionais, mas podem revelar-se extremamente úteis no diagnóstico da DA pois estes testes podem ajudar a determinar uma relação entre a localização neuroanatômica e os défices cognitivos do doente.⁴

A tomografia por emissão de positrões pode revelar padrões típicos da DA, mas a sua utilidade como meio de diagnóstico ainda fica atrás da examinação clínica e do historial.⁴

A genotipagem da *APOE*, não é por si só suficiente para realizar um diagnóstico de DA, mas se o doente possuir o alelo *APOE* ε4, este facto aumenta a especificidade do diagnóstico, e permite predizer que doentes com diminuição leve da função cognitiva, são mais prováveis de progressão total para a DA nos anos próximos.⁴ A menos que o doente tenha desenvolvido demência antes dos 60 anos de idade, e tenha também um progenitor que sofria de demência antes dos 60 anos, a genotipagem da presenilina 1 não é indicada.⁴

6.1.1. Defeito Cognitivo Leve

É facto conhecido que os indivíduos com o decorrer da idade experienciam uma diminuição da função cognitiva e o defeito cognitivo leve (DCL) é uma designação sindrómica que categoriza os doentes com queixas cognitivas, embora estas queixas sejam insuficientes para garantir um diagnóstico de demência.⁴

É importante frisar o DCL não é uma entidade distinta e falta ao DCL um substrato patológico, predisposição genética e benefícios terapêuticos discerníveis.⁶ Um doente a quem foi diagnosticado DCL, pode progredir para doença neurodegenerativa, permanecer clinicamente estável durante anos ou até melhorar a sua condição com o passar dos anos e um caso de DCL, pode ser ou não, um caso precoce de DA.⁶

Uma pessoa com DCL tem a possibilidade de 10 a 15% por ano de progressão para um diagnóstico de DA e como a designação de defeito cognitivo leve é cada vez mais usada, este critério continua assim a evoluir de forma continuada.⁴

7. Doença de Alzheimer: Tratamento

7.1. Objetivos do Tratamento

O tratamento da DA divide-se em dois objetivos, primários e secundários, em que os primários tratam as dificuldades cognitivas, e tentam preservar a função do doente tanto quanto possível, e os secundários, abordam os problemas psiquiátricos e comportamentais que resultam da DA, isto embora os tratamentos atuais não prolonguem a vida, curem, parem ou revertam os processos patofisiológicos da DA.⁴

7.2. Terapêutica Não Farmacológica

A DA exerce um impacto profundo, quer no doente quer na família. Esta doença requer tratamento, que pode ser de ordem não farmacológica ou farmacológica.⁴ A intervenção primária na DA é realizada de forma não medicamentosa, e a medicação só deve ser usada no contexto de intervenção multimodal.⁴ Sintomas psiquiátricos e comportamentais, têm impacto negativo e provocam bastante angústia na família, o que pode conduzir à procura de cuidados institucionais.⁴ Alguns sintomas como perturbações do sono, incontinência urinária, deambulação e agressividade, devem ser geridos tanto quanto possível, utilizando abordagens comportamentais em vez de farmacológicas.⁴

A comunicação entre o doente e a família é um ponto-chave na manutenção da harmonia e minimização do stress pois os cuidadores devem ter plena consciência das mudanças profundas que a sua vida vai sofrer, e esta consciencialização nem sempre é fácil e a negação, por parte do doente, e racionalização, por parte da família, são bastante comuns.⁴

Educação, comunicação e planeamento são as abordagens não-farmacológicas essenciais para os cuidados de doentes com Alzheimer.⁴

A preparação cuidada nos estadios iniciais da doença permite amenizar o stress durante a progressão desta.⁴

7.3. Terapia Farmacológica

7.3.1. Farmacoterapia para os Sintomas Cognitivos

O algoritmo para a DA refere que, para casos de doença leve a moderada, deve ser administrado um inibidor da colinesterase tal como donepezilo, rivastigmina ou galantamina, em que a dose deve ser aumentada gradualmente, até à dose de manutenção recomendada e tolerada.⁴ Para casos de DA moderada a severa deve ser administrado conjuntamente com a terapêutica anterior, um anti-glutamatérgico, a memantina e, tal como citado anteriormente, a dose deve ser aumentada gradualmente até à dose de manutenção recomendada e tolerada.⁴ Em alternativa, pode ser administrado por si só, a memantina ou um inibidor da colinesterase.⁴ Os sintomas comportamentais podem necessitar de uma abordagem farmacológica diferente.⁴

O falhanço terapêutico de um inibidor da colinesterase não significa que o doente não possa ter uma resposta positiva ao tomar um outro e de forma similar, a intolerância a um inibidor da colinesterase não significa que o doente seja intolerante a outro.⁴⁰ A mudança entre inibidores da colinesterase é um conceito importante na gestão da DA, e está recomendada sempre que o doente exiba falta ou perda de eficácia ao longo do tempo, ou que exiba sinais de intolerância a determinado fármaco.⁴⁰

7.3.2. Inibidores da Colinesterase

No início de 1990, investigadores começaram a pesquisar uma forma de aumentar a atividade do sistema colinérgico em doente com DA e esta abordagem foi concretizada através da inibição da hidrólise da acetilcolina por inibição reversível da colinesterase.⁴

O objetivo do tratamento (uma vez que a DA não tem cura) com inibidores da colinesterase, visa promover a independência, manter a função e tratar sintomas, incluindo os cognitivos, não-cognitivos (alucinações, ilusões, ansiedade, agitação vincada e comportamento agressivo associado), comportamentais e psicológicos.⁴¹ A tacrina foi um dos primeiros inibidores da colinesterase a ser usado, mas devido aos seus efeitos hepatotóxicos foi posto de lado, para dar lugar a inibidores mais seguros e toleráveis.⁴ Atualmente são recomendados três inibidores da

colinesterase, para casos de DA leve a moderada: donepezilo, galantamina e rivastigmina.⁴¹ Estes fármacos demonstram a mesma eficácia e efeitos secundários entre si, e são geralmente bem tolerados.⁴

Um estudo realizado durante 2 anos comparou a galantamina com a rivastigmina, e verificou que não existiu diferença significativa entre resultados cognitivos, segundo as escalas MMSE e SIB.⁴¹

O donepezilo exerce o seu modo de ação através do aumento da concentração de acetilcolina nos locais de neurotransmissão, e da inibição específica e reversível da acetilcolinesterase (AChE).^{4,41} Deve ser tomado diariamente ao deitar, numa dose inicial de 5 mg e após um mês deve ser realizada uma avaliação do tratamento, e se necessário, a dose pode ser aumentada para uma dose única máxima de 10 mg.⁴¹ Os efeitos secundários mais comuns são: diarreia, câibras, fadiga, náuseas, vômitos e insónia.⁴¹

A galantamina é um inibidor seletivo, competitivo e reversível da AChE que atua através do aumento de acetilcolina nos locais de neurotransmissão e modulação dos recetores nicotínicos.^{4,41} A terapêutica deve ser realizada inicialmente ao longo de 4 semanas, com a toma única de 8 mg, e com o aumento posterior para 16 mg, uma vez ao dia, por um mínimo de 4 semanas e dependendo da avaliação dos benefícios clínicos e tolerabilidade, a manutenção do tratamento vai desde 18-24 mg, uma vez ao dia.⁴¹ Os efeitos secundários mais comuns são náuseas e vômitos.⁴¹

A rivastigmina funciona através da inibição da AChE e butirilcolinesterase com aumento da concentração de acetilcolina nos locais de neurotransmissão.^{4,41}

A dose inicial deve ser de 1,5 mg duas vezes ao dia, e pode ser aumentada em intervalos de 1,5 mg duas vezes ao dia, no mínimo a cada 2 semanas (de acordo com a tolerância verificada) e até um máximo de 6 mg duas vezes ao dia.⁴¹ Em alternativa, estão também disponíveis adesivos transdérmicos, em que a dose inicial deve ser um adesivo de 4,6 mg por dia e esta dose pode ser aumentada até um adesivo de 9,5 mg por dia, durante, pelo menos, 4 semanas.⁴¹

Os efeitos secundários mais comuns são náuseas e vômitos.⁴¹ Estão descritos outros possíveis efeitos secundários (geralmente associados com a dose tomada) tais como: incontinência, tonturas, cefaleia, síncope, bradicardia, fraqueza muscular, salivação e sudorese.⁴

A escolha da terapia deve ser feita com base na facilidade de uso, preferência por parte do doente, custo e possíveis interações com outros medicamentos.^{4,41}

7.3.3. Terapêutica Anti-glutamatérgica

O uso de memantina é recomendado em doentes com DA moderada mas que são intolerantes ou têm contra-indicações no uso de inibidores da colinesterase, ou em doentes com DA severa.⁴¹

O glutamato é um neurotransmissor cerebral excitatório implicado na potenciação a longo prazo.^{4,9} A memantina bloqueia os efeitos patológicos devidos a níveis elevados de glutamato, que podem conduzir à disfunção neuronal.⁴¹

Através do bloqueio dos recetores NMDA, os possíveis efeitos excitatórios tóxicos que poderiam conduzir à morte celular, podem ser prevenidos, embora sejam necessários mais estudos para averiguar esta hipótese.⁴

A memantina deve ser tomada uma vez por dia numa dose de 5 mg, e depois aumentada de 5 em 5 mg em intervalos semanais, até se atingir um máximo de 20 mg (10 mg duas vezes ao dia) e os efeitos secundários mais comuns são: tonturas, cefaleia, obstipação, sonolência e hipertensão, alucinações e tosse.^{4,41} A memantina pode ser usada em monoterapia, ou em terapia combinada com donepezilo, com resultados favoráveis na cognição e função.⁴

7.3.4. O papel da Terapia Combinada

A eficácia terapêutica farmacológica na DA é limitada e devido ao facto dos fármacos disponíveis possuírem diferentes modos de ação, começou a considerar-se uma terapêutica combinada.^{4,13} Num ensaio, foi testada a terapia combinada entre donepezilo, e memantina ou placebo e a doentes que estavam a ser medicados com donepezilo, foi administrada uma dose de 20 mg por dia de memantina ou placebo e observou-se que durante os 6 meses em que decorreu o ensaio, a terapêutica combinada mostrou mais efeitos positivos ao nível cognitivo e ao nível de atividades da vida normal, que o donepezilo mais o placebo.^{4,13}

A memantina é usada em combinação com inibidores da colinesterase nos últimos estadios de demência, e tem como objetivo principal providenciar algum alívio sintomático, com ênfase especial para sintomas neuropsiquiátricos como: agitação, mudanças de humor e psicose.¹³

Esta combinação foi bem tolerada pelos doentes, sem grandes casos de efeitos secundários a registar.⁴² Os dados atualmente disponíveis referem que as

estratégias terapêuticas atuais que estão sob investigação, na melhor das hipóteses diminuem, mas não param o declínio cognitivo.⁴

É fácil de prever que as terapias combinadas vão ser cada vez mais comuns, no tratamento da DA. Esta realidade será possível assim que estiverem disponíveis fármacos ou tratamentos com mecanismos de ação únicos, e fármacos com modo de ação neuroprotetor usados conjuntamente com fármacos sintomáticos.⁴

7.3.5. Outras Potenciais Abordagens Terapêuticas

7.3.5.1. Estrogénios

A terapia de substituição hormonal (TSH) foi amplamente estudada no tratamento e prevenção da DA.⁴

É sabido que o papel das hormonas sexuais, não está apenas limitado ao comportamento reprodutivo, e estudos conduzidos ao longo de 20 anos sugerem que o estrogénio afeta um grande número de funções cognitivas.⁴³ Estudos epidemiológicos sobre a DA revelam uma maior prevalência desta patologia em mulheres, e um grande número de dados e estudos em modelos animais revelaram uma ligação entre a diminuição de estrogénios que ocorre durante a menopausa e a DA, embora as suas causas neurobiológicas permaneçam desconhecidas, contudo, e apesar do progresso significativo na compreensão dos papéis desempenhados por fatores hormonais na função cognitiva e sobrevivência neuronal, existem ainda opiniões nem sempre consensuais sobre o efeito protetor exercido pela TSH, como tratamento e como prevenção do declínio cognitivo provocado pela idade, doença e lesão.⁴³

O potencial tratamento da TSH contra a DA permanece controverso e vários estudos revelaram que mulheres tratadas na pós-menopausa com TSH tinham menor risco de DA que mulheres não tratadas.⁴³

Por outro lado, um estudo realizado pelo *Women's Health Initiative Memory Study* (WHIMS) para avaliar a incidência de demência e diminuição cognitiva suave em doentes com terapêutica de estrogénios, mais progesterona *versus* placebo não aprovou o uso da TSH para diminuir o risco de Alzheimer em mulheres mais velhas que 65 anos.^{4,43} Os resultados obtidos foram inconclusivos.^{4,43} Os resultados de possível demência no grupo com TSH, foram o dobro em relação ao placebo e o estudo em relação ao ensaio só com estrogénio, foi posto de lado, por risco

aumentado de acidente vascular cerebral e falta de efeito significativo em outras doenças cardiovasculares sendo que este ensaio, sugeriu que a administração de estrogénios iniciada na fase tardia pós-menopausa não melhorou a função cognitiva total, e pode até exercer um efeito adverso contrário.⁴

O estudo culminou com a recomendação de que o uso de TSH para prevenir demência ou declínio cognitivo em mulheres de 65 ou mais anos não é recomendado.⁴³ Existem vários fatores controversos em relação ao estudo tais como: os tipos de estrogénios usados, via de administração, tratamento cíclico *versus* continuado, e a administração concomitante de progesterona.⁴³ Existem duas hipóteses interrelacionadas que tentam explicar os efeitos benéficos e prejudiciais dos estrogénios: 'healthy cell bias' e 'critical window'.⁴³⁻⁴⁵

A hipótese da 'critical window', refere que a administração de estrogénios logo após a menopausa pode ter um efeito positivo na cognição e diminuição do risco de desenvolver DA. A TSH iniciada passados vários anos em mulheres livres de patologia neurológica não demonstrou qualquer efeito positivo e pode até ser prejudicial.⁴³⁻⁴⁵

A hipótese 'healthy cell bias' por seu lado, refere que a terapêutica com estrogénios só é benéfica se iniciada quando as células neuronais ainda são saudáveis e que exposição de neurónios não saudáveis a estrogénios não apresenta qualquer tipo de benefício.⁴³

7.3.5.2. Agentes Anti-inflamatórios

Estudos epidemiológicos indicam que o uso de anti-inflamatórios pode prevenir ou retardar a DA.⁴⁶ Entre os agentes estudados, os AINEs foram os que demonstraram maior potencial e o tratamento por menos de 2 anos mostrou resultados promissores na diminuição do risco de DA, sendo que, quanto maior o tempo de tratamento menor o risco.⁴ Estudos mais recentes, com maiores tempos de tratamento demonstram, contudo, resultados menos favoráveis e a administração de indometacina, diclofenac/misoprostol, hidroxiclороquina, naproxeno, celecoxib e rofecoxib não demonstrou qualquer melhoria cognitiva.^{4,46}

Adicionalmente, o tratamento com prednisona foi responsável por um agravamento dos sintomas comportamentais, e dados de outros estudos relacionam este fármaco com perda cognitiva e devido à falta de dados conclusivos e efeitos secundários nefastos, os AINEs e a prednisona não são recomendados como forma

de tratamento ou prevenção da DA.⁴ Contudo dados preliminares do *Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial* (ADAPT) mostram que o naproxeno pode prevenir ou retardar o aparecimento da DA e este ensaio foi desenhado para entender os efeitos do naproxeno e celecoxib contra a DA.⁴⁶ Após dois anos, o ensaio foi suspenso, devido ao risco aumentado de doença cardiovascular causada pelo celecoxib, mas quer naproxeno quer o celecoxib demonstraram resultados positivos no tratamento da DA.⁴⁶ Outro estudo que comparou o rofecoxib com naproxeno e placebo, não verificou melhoramento cognitivo significativo por parte do rofecoxib após um ano de tratamento.⁴

7.3.5.3. Agentes Reguladores dos Lípidos

Tem existido um interesse crescente nos agentes reguladores dos lípidos na terapêutica da DA, com especial relevo, para os inibidores da reductase da HMG-CoA (estatinas).⁴

Estudos experimentais, clínicos e epidemiológicos, sugerem que existe uma relação entre a hipercolesterolemia e o desenvolvimento da DA.^{4,47} Por outro lado, existe uma clara relação entre uma baixa prevalência de DA em doentes com terapêutica com base em agentes reguladores dos lípidos, e em estatinas mas esta prevalência já não se verifica com fármacos cardiovasculares.^{4,48}

Estudos realizados com a administração de estatinas em 6992 doentes ao longo de um período de nove anos, concluíram que a terapêutica com estatinas reduziu em cerca de 50% o risco de aparecimento da DA de fase tardia (LOAD).⁴⁸ Apesar destes dados, há resultados contraditórios entre estudos, pois um estudo indica que a pravastatina e lovastatina, mas não a sinvastatina estão envolvidas na baixa prevalência da DA, enquanto outro associa a sinvastatina mas não a atorvastatina ou lovastatina, a risco diminuído da DA.^{4,49} Isto pode indicar que os agentes individuais por si só, e não uma classe de fármacos, pode ter efeito sobre a DA.⁴

Estudos relacionaram o nível elevado de colesterol com o risco aumentado de DA.^{4,47,48} Estes demonstraram que os níveis de colesterol plasmático estão intimamente relacionados com a amiloidogénese. Um aumento do consumo de colesterol na dieta parece impulsionar os níveis de β A, e o conseqüente aumento do número de placas senis no tecido cerebral.⁴⁸

Outros estudos referem exatamente o contrário, e não encontram associação alguma entre o colesterol e DA.^{4,47} Os efeitos pleiotrópicos devem ser investigados

de modo a poder decifrar-se a conexão entre DA e a terapêutica com estatinas.⁴⁷ Os próximos ensaios clínicos terão de ter em conta aspetos como: benefício cognitivo, duração do tratamento, efeito da classe *versus* a eficácia de agentes individuais e a dose óptima.⁴

Outro ponto benéfico, será o estudo dos dois tipos de estatinas (hidrofílicas e lipofílicas) e comparar os seus efeitos na DA.^{47,49} A sinvastatina produziu efeitos na redução da proteína β A em doentes com DA leve, enquanto a atorvastatina está a ser usada em ensaios clínicos.⁴ O uso de atorvastatina ao longo de 6 meses com uma toma diária de 80 mg, conduziu a um aumento de função cognitiva em doentes com DA de leve a moderada.^{48,49}

Os efeitos das estatinas sobre o SNC são controversos pois a terapêutica com estatinas foi associada em alguns estudos, com uma diminuição quer da memória quer da cognição, enquanto outros não relacionaram qualquer tipo de associação.^{4,47} A extensão da diminuição da cognição pode estar relacionada com a solubilidade lipídica do fármaco e a sua capacidade para atravessar a barreira hematoencefálica e devido ao facto da sinvastatina e da lovastatina serem as mais lipofílicas, estas são as maiores candidatas a causar diminuição cognitiva.⁴ Outra hipótese, relaciona-se com o facto de as estatinas inibirem a síntese de colesterol o que induz apoptose nas linhas celulares neuronais e da glia pois este efeito pode ser devido à inibição da via dos isoprenóides, e à isoprenilação de proteínas envolvidas na regulação da proliferação celular e sua sobrevivência.⁴⁷

7.3.5.4. Vitamina E

Como as teorias patofisiológicas têm incluído fatores como o stress oxidativo e a acumulação de radicais livres na DA, tem existido grande interesse quanto ao uso de antioxidantes na DA.⁴

O uso da vitamina E não está livre de polémica, uma vez que existem estudos contraditórios quanto à eficácia do seu uso enquanto têm existido resultados favoráveis *in vitro* e em animais, os dados em humanos revelaram resultados controversos.⁵⁰ Estudos revelaram uma associação favorável e diminuição do risco da DA, com a toma de vitamina E, enquanto outros não encontraram qualquer tipo de benefício e em um estudo de três anos, não se conseguiu demonstrar que tenha existido diminuição da DA em doentes com patologia leve.⁴ Outro estudo, em que

foram administradas até 2000 unidades internacionais (UI), também não encontrou qualquer tipo de melhoria na cognição e na função global.⁵¹ Existe um estudo que decorreu ao longo de seis anos, que refere que existiu uma diminuição do risco de DA e da degradação cognitiva com a toma de vitamina E.⁵⁰ Existem alguns riscos decorrentes da toma de vitamina como: problemas na hemostase, fadiga, náuseas, diarreia e dor abdominal.⁴ Foi também concluído, que a vitamina E causa aumento da taxa de mortalidade em doentes idosos e, enquanto uns estudos recomendam a administração até 400 UI, outros estudos não recomendam, de todo, a administração de vitamina E.^{4,51}

7.4. Farmacoterapia dos Sintomas Não Cognitivos

A maioria dos doentes com DA manifesta sintomas não cognitivos em determinado ponto da doença. Estes sintomas podem ser divididos em três categorias: sintomas psicóticos, comportamento inapropriado ou disruptivo e depressão.⁴

Estes sintomas incluem agressividade verbal e física, agitação, alucinações, ilusões, perturbações do sono, depressão, défice de atenção, apatia, comportamento motor aberrante e divagação. Estes e sintomas similares diminuem a qualidade de vida para doentes e cuidadores, e aumentam a probabilidade de institucionalização.⁵² Estes sintomas neuropsiquiátricos são até mais difíceis de lidar por parte dos cuidadores, do que propriamente a perda de cognição ou o cuidado físico em si.⁴ Os sintomas comportamentais começam normalmente com mudanças de personalidade muito subtis e progridem até atingirem perturbações comportamentais ao nível da conduta própria e social.⁵¹ As estratégias de tratamento para os sintomas psicóticos e comportamentais deve incluir inicialmente intervenções terapêuticas não farmacológicas e, só depois se necessário, intervenção farmacológica.⁴

As abordagens não farmacológicas incluem aumento da socialização com animais e amigos, aumento de atividades que os doentes gostam e diminuição de atividades frustrantes.⁵¹ Se os sintomas neuropsiquiátricos forem de tal ordem que causem angústia quer para o doente quer para o cuidador, interfiram com a função ou causem incapacidade, impeçam a prestação de cuidados ou causem perigo para o próprio doente e outros, então a abordagem farmacológica deve ser utilizada. A

medicação deve ser usada cautelosamente e monitorizada a sua eficácia e efeitos secundários.⁴

Esta monitorização é importante, uma vez que a severidade dos sintomas flutua com a progressão da doença e alguns sintomas neuropsiquiátricos acabam até por desaparecer nos estadios finais da DA, sendo assim importante a descontinuação de alguns fármacos após a mudança dos sintomas.⁵¹

Apesar da grande prevalência de sintomas não cognitivos na DA, tem existido pouca investigação nesta área, e só agora é que começam a surgir dados de ensaios clínicos sobre antidepressivos, inibidores da colinesterase e antipsicóticos.⁴ O tratamento normalmente segue uma base empírica (uma vez que os dados disponíveis são insuficientes) e através dos possíveis efeitos secundários, escolhe-se o agente farmacológico mais adequado.⁴

As “guidelines” gerais usadas para orientar a terapêutica devem seguir alguns princípios básicos: usar doses reduzidas, monitorização cuidada, pequenos incrementos de dose e anotação e análise de todo o acompanhamento farmacológico.⁴

7.4.1. Inibidores da Colinesterase e Memantina

Estudos clínicos têm investigado o efeito benéfico por parte dos inibidores da colinesterase, na gestão dos sintomas neuropsiquiátricos.⁴ Num estudo randomizado e com placebo, o donepezilo mostrou melhorias comportamentais na DA.⁴ Outras provas indicam que a rivastigmina e galantamina tenham efeitos semelhantes.⁴ A memantina também demonstrou potencial na gestão de sintomas comportamentais na DA, por si só, ou combinada com inibidores da colinesterase.⁴

Os inibidores da colinesterase e a memantina, podem ser considerados como tratamento de primeira linha na gestão de sintomas comportamentais precoces da DA.⁴

7.4.2. Antipsicóticos

Os agentes antipsicóticos são bastante úteis no controlo de sintomas clássicos como as alucinações e pensamentos delirantes, e não para sintomas como a agitação ou agressividade.⁵¹ Existem algumas provas de que os antipsicóticos atípicos (antipsicóticos de segunda geração) têm efeito benéfico em relação aos

sintomas neuropsiquiátricos, mas estes dados têm sido insuficientes para garantir também uma eficaz gestão dos sintomas comportamentais.⁴

Os agentes mais conhecidos são: aripiprazol, asenapina, clozapina, haloperidol, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona.^{4,51} A utilização de antipsicóticos atípicos mais recentes é preferível, uma vez que estes têm menores efeitos secundários que fármacos mais antigos.⁵¹ Numa meta-análise recente, 17 a 18% dos doentes com demência demonstraram resposta ao tratamento com antipsicóticos de segunda geração.¹

Um ensaio clínico com placebo em 421 doentes (com DA e psicose, agressividade ou agitação) randomizados para receber placebo, olanzapina, quetiapina ou risperidona por 36 semanas, chegou à conclusão que não existia diferença significativa entre os tratamentos até à sua descontinuação, ou melhorias segundo a escala *Clinical Global Impression of Change*.⁴

Os investigadores descobriram que os efeitos secundários contrabalançam os efeitos benéficos em relação à eficácia dos antipsicóticos atípicos para tratamento da psicose, agressividade ou agitação de doentes e que estes mesmos efeitos secundários são comuns na terapêutica com antipsicóticos típicos e atípicos.⁴

Os doentes com demência possuem maior risco de sofrerem efeitos secundários como: sonolência, sintomas extrapiramidais, alterações na marcha, diminuição da cognição, eventos vascular cerebral, síndrome metabólico, discinesia tardia, síndrome maligno dos neurolépticos.^{4,51}

Existe risco aumentado de mortalidade nos três meses iniciais do tratamento, especialmente devido a problemas cardíacos e pneumonia.⁵¹ A asenapina, antipsicótico atípico mais recente, demonstrou resultados positivos no tratamento dos sintomas neuropsiquiátricos na DA, pois estes resultados podem estar relacionados com uma diminuição de efeitos secundários cardiovasculares e anticolinérgicos, e também com um menor ganho de peso.⁵¹

7.4.3. Antidepressivos

Os sintomas depressivos são bastante comuns na DA, e ocorrem em cerca de 50% dos doentes.⁴ Existem várias causas etiológicas a ter em consideração. Os doentes antecipam e experienciam a sua decadência cognitiva e perda de autonomia, o que resulta em respostas emocionais como o medo, pavor e

desânimo.⁵¹ Sinais e sintomas de âmbito depressivo como apatia, irritabilidade, lassidão e afastamento social e interpessoal, por vezes, são difíceis de distinguir em doentes com demência e DA e até sintomas neurovegetativos de depressão major, como anedonia, anorexia, insónia e perda de peso são comuns na DA.^{4,51}

Foram realizados vários ensaios para testar a eficácia dos antidepressivos na DA, mas os resultados obtidos foram contraditórios.⁴

Os inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS) são a primeira escolha terapêutica a ser usada, e estes são escolhidos em detrimento das outras classes de antidepressivos, devido aos seus efeitos secundários menos vincados.^{4,51} Foram verificados efeitos benéficos com o uso de sertralina, citalopram, fluoxetina, e paroxetina.⁴

Citalopram, escitalopram e sertralina são os ISRS mais estudados, e que demonstraram razoável margem de segurança e a fluoxetina e paroxetina são menos usados respetivamente devido ao seu tempo de meia vida muito longo e às possíveis interações com outros fármacos metabolizados pelo citocromo P450 e, em alternativa, podem ser usados inibidores da recaptção da serotonina/noradrenalina, tais como a venlafaxina.⁵¹

A função serotoninérgica exerce também um papel nos sintomas comportamentais da DA e alguns estudos, recomendam a administração de ISRS mesmo na ausência de sintomas de depressão, de modo a gerir esses mesmos sintomas.⁴ Os antidepressivos tricíclicos (e apesar de eficácia clínica semelhante aos ISRS) não são recomendados como tratamento de primeira linha, devido aos seus efeitos anticolinérgicos, histamínicos e inibidores alfa adrenérgicos.^{4,51}

Existem poucas provas da eficácia da trazodona na gestão de sintomas comportamentais ou depressivos, mas normalmente é utilizada para combater a insónia em doentes com DA.⁴

Os efeitos secundários mais comuns dos ISRS são de ordem gastrointestinal, e podem ser controlados através de uma pequena dose inicial e aumento ou diminuição das doses subsequentes. O tratamento farmacológico para a depressão, deve durar entre 6 a 12 meses, e deve ser reavaliado no mínimo de mês a mês.⁵¹

7.4.4. Terapias Mistas

Como o uso de antipsicóticos e antidepressivos apenas demonstrou uma eficácia moderada, e apresenta alguns efeitos secundários, a medicação que normalmente é utilizada para o tratamento de comportamento disruptivo e agressividade em outras desordens psiquiátricas e neurológicas foi sugerida como terapêutica potencial para o tratamento da DA.⁴ Entre estes fármacos estão: benzodiazepinas, buspirona, selegilina, carbamazepina e ácido valpróico.⁴

As benzodiazepinas revelam eficácia inferior aos antipsicóticos no tratamento de sintomas de ansiedade, agitação e agressividade.⁴ O seu uso não é recomendado no tratamento dos sintomas neuropsiquiátricos na DA, devido a efeitos secundários graves, como agravamento da diminuição da função cognitiva, ataxia, desinibição e sonolência. Estes efeitos acarretam mais problemas quer para o doente quer para os cuidadores do que os efeitos terapêuticos benéficos que possam produzir, na redução da ansiedade ou na melhoria do sono.⁴ Os estabilizadores do humor podem ser alternativas viáveis e os mais utilizados são a carbamazepina ou ácido valpróico.⁴ Existem estudos que indicam que a sua eficácia terapêutica na DA é discutível, enquanto outros, recomendam o seu uso sempre que se verificar episódios de mania ou oscilações de humor.^{4,51}

Os sintomas não cognitivos são os aspetos da DA mais importantes no que diz respeito aos cuidadores.⁴ Os antidepressivos e antipsicóticos são importantes na gestão dos sintomas comportamentais, psicóticos e depressivos e esta terapêutica permite aliviar o fardo carregado por cuidadores no auxílio prestado aos doentes de Alzheimer, e permite também que os doentes passem mais tempo em casa.⁴ Existem alternativas secundárias disponíveis, em caso dos tratamentos de primeira linha não resultarem, no entanto, os seus efeitos secundários são um aspeto importante a reter na prestação de cuidados farmacológicos aos doentes com DA.⁴

7.5. Gestão da Saúde Vascular Cerebral

As “guidelines” mais recentes no tratamento de doentes sustentam a premissa de que a gestão da doença vascular cerebral e seus riscos associados, é importante na terapêutica da DA.⁴ São cada vez mais as provas que apontam no sentido da doença vascular cerebral desempenhar um papel fundamental na progressão da demência e em que a doença vascular cerebral pode aumentar a diminuição da

função cognitiva, e acelerar a deposição de β A.⁴ A gestão da doença vascular cerebral inclui a monitorização da pressão sanguínea, glucose, colesterol e homocisteína.⁴ Níveis de homocisteína elevados estão correlacionados com diminuição da performance cognitiva, mas não existem provas suficientes que suplementos de vitamina B (B₆, B₁₂, e ácido fólico) tragam algum tipo de benefício na função cognitiva de doentes com DA.⁴

A redução do risco de doença vascular cerebral tem sido muito utilizada para combater o risco de DA e tem sido dada particular relevância à saúde mental, como sendo parte do processo de envelhecimento saudável.⁴ É ainda recomendada atividade física e social, dieta baixa em gorduras, colesterol e rica em vegetais e frutas e a manutenção adequada do peso, pressão arterial colesterol e glicémia são também recomendadas e através destas medidas realizar a gestão de fatores de risco de doença vascular cerebral, de modo a reduzir o risco de DA, e evitar a progressão da demência em doentes com DA.⁴

7.6. Fitoterapia da Doença de Alzheimer

7.6.1. Introdução

O uso de produtos naturais com propriedades terapêuticas é tão antigo como a civilização humana e durante um grande período de tempo produtos de origem mineral, vegetal e animal foram as fontes principais de fármacos.¹⁰

Durante o desenvolvimento da cultura humana, o uso de produtos naturais sempre teve um significado mágico-religioso e sempre existiram diferentes conceitos no que diz respeito à saúde e à doença dentro de cada cultura.¹⁰

As plantas têm sido utilizadas como remédio ao longo de milhares de anos, e estes remédios inicialmente apresentavam-se sobre formas mais grosseiras como tinturas, chás, cataplasmas, pós e outras formulações à base de plantas.¹¹ Estas formulações e as suas formas de aplicação para determinado tipo de maleitas eram transmitidas de geração em geração, através de tradição oral.¹¹ Posteriormente esta informação foi registada em herbários.¹¹

Na história mais recente, o uso de plantas como medicamento esteve envolvido na identificação e isolamento de princípios ativos com o inicial isolamento da morfina a partir do ópio no início do século XIX.¹¹ A descoberta de fármacos a partir de plantas

medicinais conduziu ao isolamento de fármacos tais como cocaína, codeína, digoxina e quinina sendo alguns deles, ainda, usados em terapêutica.^{10,11}

A revolução industrial e o desenvolvimento da química orgânica resultaram numa preferência por produtos sintéticos para o tratamento farmacológico.¹⁰ A razão desta preferência teve a ver com a facilidade de obtenção de compostos puros, modificações estruturais de modo a obter fármacos mais ativos e seguros e o poder económico das companhias farmacêuticas.¹⁰

Mais recentemente, tem começado a surgir um interesse cada vez maior pelas plantas medicinais.^{10,12} Dos 252 fármacos considerados primários e essenciais pela Organização Mundial da Saúde, 11% destes são exclusivamente de origem vegetal e existe um número significativo de fármacos sintéticos obtidos a partir de precursores naturais.¹⁰ É estimado que cerca de 60% dos fármacos antineoplásicos e anti-infecciosos já presentes no mercado ou em ensaios clínicos sejam de origem natural.¹⁰

A maior parte destes compostos ainda não conseguem ser sintetizados de forma economicamente viável e ainda são obtidos de plantas silvestres ou cultivadas.¹⁰

Tem sido demonstrado que existe uma grande variedade de compostos de origem vegetal com capacidade de prevenção de doenças crónicas, como o cancro ou doenças cardiovasculares através da mitigação ou correção de disfunções celulares.⁵³

7.6.2. Plantas Usadas na Fitoterapia da Doença de Alzheimer

***Abies holophylla* Maxim.**

Abies holophylla é um membro da família *Pinaceae*, designado comumente por abeto da Manchúria ou abeto agulha e é encontrado normalmente nas florestas de coníferas na Coreia, China e Rússia.⁵⁴

O extrato etanólico do tronco de *A. holophylla* possui 17 diferentes lenhanos, e destes 17, três são potentes inibidores do monóxido de azoto induzido por LPS (lipopolissacarídeos) em células da microglia de rato.⁵⁴ No mesmo estudo, foi possível verificar que 3 dos lenhanos isolados [ligaminol *E* 4-*O*- β -D-xilósido, (8*R*,9*S*,7' *S*,8' *R*)-4,4' ,7' -tri-hidroxi-3,3' ,9-trimetoxi-9,9' -epoxilenhano, juniperigísido] conseguiram aumentar os níveis de NGF (*nerve growth factor*) em

culturas celulares C6 da glia e inibiam de forma bastante forte a produção de NO na microglia ativada por LPS.⁵⁴

***Aster scaber* Thunb.**

Esta planta é um membro da família *Asteraceae* que se encontra distribuída por toda a Ásia (em especial na Coreia) e é usada para tratar hematomas, cefaleias e vertigens.⁵⁴ Estudos revelaram que o extrato de *A. scaber* possui derivados do ácido quínico [ácido (-)-3,5-dicafeoilmucoquínico], que demonstraram em células PC12 ter a capacidade de facilitar o crescimento de neuritos através da proteção contra a toxicidade induzida por β A.⁵⁴ O ácido (-)-4,5-dicafeoilquínico isolado do extrato de *A. scaber* também tem propriedades de proteção celular devido à promoção de maiores níveis de superóxido dismutase (SOD), enzima importante na atividade antioxidante.⁵⁴

Os derivados do ácido quínico dos extratos de *A. scaber* têm, portanto, a capacidade de melhorar doenças neurodegenerativas através do aumento do sistema de remoção de radicais livres e da proteção neuronal contra estes mesmos radicais e também através da potenciação do crescimento de neuritos por mimetização do fator de crescimento neuronal.⁵⁴

***Bacopa monnieri* (L.) Wettst**

Bacopa monnieri é uma planta da família *Scrophuliaceae* e que é usada como agente nootrópico e é indígena de países como a Índia e outros países asiáticos.⁵⁵

Os seus principais constituintes químicos incluem alcaloides como a brahmina, herpestina e nicotina, e saponinas como monierina, hersaponin, bacoside A1, A2, A3 e B, e bacogenin A1-A4.⁵⁵

A administração oral desta planta a doentes com DA durante 6 meses, demonstrou melhoria cognitiva e da função memória tendo sido também reportada atividade inibitória da AChE por parte desta planta.⁵⁵ São necessários mais estudos para se compreender totalmente o seu mecanismo de ação.⁵⁵

***Camellia sinensis* (L.) Kuntze**

O Epigalocatequina-3-galate (EGCG) é um polifenol natural do chá verde que é extraído da *Camellia sinensis*, um membro da família *Theaceae*, que é plantada nos

vales da Ásia em particular na China e Índia e é usado por todo o mundo como bebida.⁵⁴

A ingestão de catequinas está associada com uma grande variedade de efeitos benéficos em termos de saúde.⁵³ As catequinas atravessam a barreira hematoencefálica e a sua ação neuroprotetora tem sido evidenciada em estudos.⁵³

A estas catequinas têm sido atribuídos vários papéis a nível biológico molecular tais como activação de MAPKs (mitogen-activated protein kinase), proteína cinase C, enzimas antioxidantes e o controlo da homeostasia do cálcio e processamento de APP.⁵³ Vários estudos *in vitro* demonstraram que o extrato de chá verde pode proteger os neurónios dos danos induzidos por β A.⁵³

A EGCG conseguiu reduzir a produção de β A em neurónios com sobre-expressão de APP e diminuir os níveis de β A e placas em ratinhos DA Tg2576.⁵³ Conseguiu também reduzir o défice cognitivo em ratinhos APP/PS1 através do aumento da expressão do FCN e da expressão de CREB (cAMP response element-binding protein) através de fosforilação da via TrkA.⁵⁴

O EGCG reduz a ativação do recetor de neurotrofinas p75 e do c-Jun N-terminal kinase (JNK) e da expressão de caspase 3 o que conduz a redução de péptido β A e da expressão de APP no hipocampo.⁵⁴

Descobriu-se também que a EGCG é responsável pelo aumento significativo da expressão da enzima de conversão TNF- α (tumor nuclear factor- α), um candidato a α -secretase da APP.⁵³ A EGCG atuou também como inibidor da β -secretase num sistema livre de células (cell-free system) o que levantou a possibilidade da inibição da produção de β A mediada por EGCG, e que seria conseguida através do bloqueio da atividade da β -secretase.⁵³

As catequinas do chá verde são também capazes de inibir a formação, extensão e estabilização das fibrilas β A.⁵³

De uma forma geral, as propriedades antioxidantes das catequinas são mais potentes que as do α -tocoferol ou as da vitamina C e E.⁵³ EGCG remove ROS (reactive oxygen species) e inibe a peroxidação lipídica.⁵³ Em células expostas concomitantemente a β A, EGCG diminui os níveis de malondialdeído e a atividade das caspases, protegendo contra a apoptose induzida por β A e aumentando a probabilidade de sobrevivência neuronal no hipocampo.⁵³ A EGCG consegue atenuar o stress oxidativo *in vivo* nos cérebros de ratos através da redução da

peroxidação lipídica a nível do hipocampo.⁵³ As propriedades anti-inflamatórias das catequinas estão bem documentadas.⁵³

EGCG potencia em células PC12 o crescimento de neuritos através da manutenção dos níveis de ROS a um nível sub-letal o que é mais eficaz que o crescimento de neuritos mediado por TrkA/ERK1/2 (Tropomyosin receptor kinase A/extracellular signal-regulated kinases).⁵⁴

EGCG suprime também a atividade anti-inflamatória de várias citocinas e atenua a expressão de IL-1 e β A induzido por COX-2 e a produção de prostaglandina E₂ (PGE₂).⁵³ Foi também documentado que a EGCG inibe a ativação da microglia induzida por LPS e exerce efeito protetor contra dano neuronal induzido por inflamação.⁵³

Os efeitos das catequinas do chá verde em termos de função memorial foram testados em vários modelos animais.⁵³ Foi verificado que a EGCG consegue reduzir a disfunção cognitiva em ratinhos Tg2576.⁵³

No modelo rato com isquemia cerebral foi verificado que a injeção de catequinas do chá verde melhorou o dano neuronal a nível do hipocampo e disfunção memorial.⁵³ Assim as catequinas do chá verde e em especial EGCG podem servir como uma terapêutica viável no tratamento de neuropatias a nível cerebral semelhantes à DA e também a distúrbios da função cognitiva.⁵³

***Coptis chinensis* Franch.**

A berberina é um alcaloide isoquinolínico e é o componente principal da espécie *Coptis chinensis*.⁵⁴ Esta planta pertence à família *Ranunculaceae* e é utilizada na medicina tradicional chinesa para tratar inflamações na pele, diarreia, doença hepática e infeções microbianas.⁵⁴

Vários estudos em que foram usados modelos de doenças neurodegenerativas, reportaram que a berberina possui múltiplos efeitos neuroprotetores incluindo a neuroproteção induzida por neurotrofinas.⁵⁴

A berberina consegue promover a diminuição de ROS e aumentar o crescimento de neuritos por NGF através de várias vias de sinalização.⁵⁴

A berberiana isolada do extrato metanólico de *C. rhizoma* consegue potenciar o crescimento de neuritos em células PC12 e inibir a atividade da AChE comparável à ação da fisostigmina.⁵⁴

Num outro estudo, a berberina reduziu consideravelmente a expressão das citocinas pró-inflamatórias IL-1 β e TNF- α , restaurou os níveis de BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro) e CREB e reduziu a latência de escape em ratos com déficit cognitivo induzido por escopolamina.⁵⁴

O pré-tratamento com berberina previne também a indução de IL-6 por β A e a produção de MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), e, sub-regula a expressão de COX-2 e iNOS em células da microglia primária e em células BV-2.⁵⁴

***Coriandrum sativum* L.**

C. sativum pertence à família *Apiacea* e é cultivado predominantemente em países asiáticos. A folha de coentro é altamente nutritiva e contém óleos voláteis, flavonoides, ácido cafeico, minerais e hidratos de carbono e é bem conhecida pelas suas propriedades ansiolíticas, analgésicas, anti-convulsionantes e anti-inflamatórias.⁵⁵ A administração de *C. sativum* em ratos com déficit de memória induzido por escopolamina, demonstrou a capacidade de melhorar a função memorial e demonstrou também atividade inibitória da AChE.⁵⁵

***Curcuma longa* L.**

Esta planta pertence à família *Zingiberaceae* e é constituída pelos componentes fenólicos curcumina, demetoxicurcumina e bisdemetoxicurcumina.⁵⁴ Esta espécie tem sido usada para tratar desordens biliares, tosse, úlceras diabéticas, desordens hepáticas reumatismo e sinusite.⁵⁴

Estudos atuais sugerem que a curcumina possa ser uma terapêutica promissora na DA uma vez que esta possui pelo menos 10 propriedades neuroprotetoras incluindo propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, inibitórias da formação de β A, remoção de β A existente e quelação de cobre e ferro.^{50,53} Estudos *in vitro* demonstraram que a curcumina e o ácido rosmarínico possuem atividade anti-amiloidogénica, provocam, em função da dose, inibição da formação e extensão das fibrilas neurotóxicas β A a partir de recém formada β A e provocam a destabilização de fibrilas β A pré-formadas conduzindo a nova génese de monómeros β A.⁵³

Embora o mecanismo de ação da curcumina não seja inteiramente conhecido, pensa-se que a estrutura simétrica e compacta da curcumina com dois anéis 3,4-metoxi-hidroxifenilo ligados por uma curta cadeia de átomos de carbono seja capaz de se ligar especificamente a β A livre e assim impedir a polimerização de β A em

fibrilas β A.⁵³ Outro modo de ação alternativo consiste na ligação da curcumina a fibrilas β A e a consequente destabilização da conformação em folha β da β A em fibrilas β A.⁵³

A curcumina penetra facilmente a barreira hemato-encefálica mas apresenta fraca biodisponibilidade (má absorção, rápido metabolismo, rápida eliminação) e a inerente instabilidade e hidrofobicidade da própria curcumina.⁵⁰ A curcumina pode atravessar a barreira hemato-encefálica, dirigir-se especificamente às placas senis e provocar a disrupção destas mesmas placas experiências conduzidas em animais.⁵³

De notar que foi descrito que a prevalência da DA na Índia em idosos, numa faixa etária de 70-79 anos de idade, é 4,4 vezes menor quando comparada com a prevalência nos USA, o que pode sugerir que uma dieta rica em curcumina pode ser responsável por uma redução do risco da DA em idosos indianos.^{50,53}

A curcumina demonstra uma forte ação antioxidante, propriedade que conduziu ao seu uso como conservante alimentar.⁵³ De facto, a curcumina possui uma maior capacidade de remoção de radicais livres quando comparada com a vitamina E.⁵³ A curcumina remove radicais NO e protege o cérebro de peroxidação lipídica.⁵³

A propriedade antioxidante da curcumina está bem demonstrada em estudos com modelo animal, uma vez que uma alimentação com curcumina dada a um ratinho transgénico para a DA, permitiu a diminuição, a nível cerebral, dos níveis de proteínas oxidadas.⁵³

O tratamento com curcumina aumentou também os níveis gerais de antioxidantes em ratos que tinham sido sujeitos a stress oxidativo.⁵⁴

Os efeitos preventivos da curcumina foram também demonstrados em ratos, nos quais os ventrículos cerebrais sofreram uma infusão de β A₁₋₄₀ e β A₁₋₄₂ humana acabando por produzir um fenótipo tipo DA.⁵³ Os ratos que foram injetados com β A e alimentados com curcumina exibiram uma melhor memória do que aqueles só injetados com β A.⁵³ Em ratos alimentados com curcumina verificou-se um aumento densidade-95 pós sináptica, um marcador pós sináptico que desempenha um papel fundamental na transmissão sináptica, o que pode significar que a curcumina pode ajudar a prevenir défices sinápticos mediados por β A.⁵³

Por outro lado, num estudo clínico randomizado, duplo cego e placebo controlado, foram testados 9 indivíduos de lares de repouso e 24 indivíduos com demência há mais de 6 meses.⁵⁰ A estes pacientes foi-lhes administrada uma dose de 1 g ou 4 g sem quaisquer potenciadores da biodisponibilidade e verificou-se que estas

dosagens não produziram qualquer efeito a nível cognitivo quando comparadas com a dose placebo.⁵⁰ Não foram também verificados efeitos significativos nos testes cognitivos em outro estudo randomizado, duplo cego e controlado por placebo em que foram administradas doses de 2 g ou 4 g de curcumina potenciada por piperina e extrato de chá verde a 36 doentes com DA ligeira/moderada.⁵⁰

***Dioscorea japonica* Thunb.**

D. japonica é um membro da família *Dioscoreaceae* e é usada na medicina tradicional coreana e chinesa para o controlo da hiperglicemia, doença cardíaca, obesidade, artrite, dor muscular e poliúria.⁵⁴

Os extratos isolados a partir de 12 frações *D. japonica* já tinham sido previamente investigados e as saponinas furostanol, coreajaponinas A e B, efetivamente demonstraram a capacidade de induzir a recuperação, em doenças neurodegenerativas e neuropatia diabética,⁵⁴ Estes extratos potenciaram a secreção do NGF e aumentaram a diferenciação e sobrevivência neuronal.⁵⁴

Verificou-se que coreajaponina A promovia a maior expressão de NGF sem afetar a viabilidade celular e também se verificou que 4,6-dimetoxifenantreno-2,3,7-triol obtido do extrato de *D. japonica* também possuía atividade agonista do NGF (em células Schwann e PC12) através da ativação da via Tropomyosin receptor kinase A (TrkA), o que conduz a um aumento do crescimento de neuritos e em efeito neuroprotetor.⁵⁴

Assim, o extrato de *D. japonica* demonstrou possuir efeitos benéficos e ser uma potente fonte de agentes neuroprotetores como foi evidenciado através da indução de fatores neurotróficos e da diferenciação do crescimento de neuritos, os quais desempenham um papel crucial no tratamento de doenças neurodegenerativas.⁵⁴

***Dioscorea nipponica* Makino**

A diosgenina é um componente da *D. nipponica* e é amplamente utilizada como planta medicinal na Coreia para tratamento da diabetes, inflamação e doenças neurodegenerativas.⁵⁴

O efeito de diversas frações obtidas a partir de um extrato etanólico de *D. nipponica* foram avaliadas para determinar o seu efeito no NGF na linha celular glioma C6.⁵⁴ As sapogeninas nalgumas frações revelaram-se fortes indutoras da

secreção de NGF, fortes redutoras da produção de NO e foram capazes de aumentar significativamente o crescimento de neuritos na linha celular N2a.⁵⁴

Também foi demonstrado que a diosgenina consegue induzir a expressão de NGF no modelo rato para neuropatia diabética.⁵⁴ Esta propriedade resulta num aumento da velocidade do estímulo nervoso com mudanças estruturais e estimulação da regeneração neuronal.⁵⁴

Um facto que não é consensual, é a capacidade ou incapacidade dos compostos com atividade biológica presentes na *D. nipponica* atravessarem a barreira hematoencefálica.⁵⁴

***Dipsacus asper* Wall. ex DC.**

Esta espécie é um membro da família *Dipsacaceae* que contém ácido 3,4-dicafeoilmucoquínico e tem sido usado na medicina tradicional chinesa devido aos seus efeitos anti-inflamatórios em lombalgia, artrite reumatoide, hematomas traumáticos, risco de aborto e fraturas ósseas.⁵⁴ Verificou-se que os derivados do ácido quínico possuíam propriedades anti-apoptóticas através da remoção de radicais livres.⁵⁴

O extrato de *D. asper* pode potencialmente atuar como antioxidante (e com uma eficácia comparável à vitamina E), tem a capacidade de proteção celular contra toxicidade induzida por cloreto de alumínio e também de redução da expressão de β A no hipocampo.⁵⁴

Os compostos extraídos de *D. asper* ácido (-)-3,5-dicafeoilmucoquínico e ácido (-)-3,4-dicafeoilmucoquínico conseguem através do aumento da SOD e da catalase, reduzir a toxicidade induzida por peróxido de hidrogénio na linha celular neuroblastoma humana.⁵⁴ Derivados do ácido quínico do extrato de *D. asper* conseguem prevenir stress oxidativo em doenças neurodegenerativas e protegem também as células de citotoxicidade induzida por THP (tetrahydropapaveroline).⁵⁴ Compostos extraídos do *D. asper* inibem a toxicidade induzida por radicais livres através de um impulsionamento do sistema enzimático antioxidante.⁵⁴

***Ginkgo biloba* L.**

A espécie *Ginkgo biloba* pertence à família *Ginkgoaceae* e tem sido usada durante milhares de anos na medicina tradicional chinesa no tratamento de doenças neurológicas, como demência neurodegenerativa e desordens neurosensoriais.^{54,56}

Em Taiwan existe um suplemento dietético chamado de *Hu-Yi-Neng* que contém *G. biloba* e casca de pinheiro que demonstrou oferecer proteção contra neurodegeneração induzida por stress oxidativo.⁵⁴

Ginkgo biloba contém compostos que possuem propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias que protegem as membranas neuronais, regulam a neurotransmissão e retardam a degeneração celular.⁵⁰

Experiências *in vitro* com tecidos isolados, culturas celulares e modelos animais *in vivo* demonstraram que os extratos de ginkgo (ou os seus componentes ginkgolídeos e flavonoides) possuem uma grande variedade de funções biológicas entre as quais se incluem uma melhoria do fluxo sanguíneo cerebral, inibição da ativação das plaquetas, atividade neurotrófica e de recetor e efeito neuroprotetor contra a isquémia.⁵⁶ Os ginkgolidos também demonstraram ter a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica especialmente em condições de isquemia, fazendo destes compostos uma potente ferramenta para o tratamento de doenças neurodegenerativas.⁵⁴

O componente ativo no *G. biloba* responsável pela sua ação neuroprotetora é o ginkgolido B e este composto é capaz de suprimir apoptose mediada por etanol através da diminuição da expressão de NADPH oxidase e da atividade da caspase 3 em células PC12 e em neurónios.⁵⁴

Dados *in vitro* mostram que o extrato EGb 761 de *Ginkgo biloba* consegue reduzir tanto o péptido β A como a morte neuronal.⁵⁰ Ratinhos idosos aos quais foi fornecido o extrato, como alimento, exibiram neurogénese na zona do hipocampo.⁵⁰ Numerosos estudos em modelo animal e *in vitro* têm provas que suportam o benefício neuroprotetor do ginkgo.⁵⁰

A eficácia do extrato EGb 761, uma mistura com 24% de glicósidos de flavona e 6% de terpenóides, na estabilização ou melhoria dos sintomas de doentes com DA ligeira/moderada e demência vascular foi comparável à eficácia do tratamento com tacrina em vários estudos clínicos.⁵⁶

Estudos *in vivo* e *in vitro* demonstram que o EGb761 possui atividade de captação de radicais livres e que este extrato foi capaz de diminuir o dano oxidativo provocado H_2O_2 em linhas celulares que expressavam péptido β A.⁵⁵ Outro mecanismo pelo qual este extrato consegue diminuir o nível de radicais livres é através da manutenção do estado redox de forma a sobre-regular a concentração de enzimas com atividade antioxidante.⁵⁵

O EGb761 exerce um efeito neuroprotetor contra a neurotoxicidade induzida por β A através da redução do bloqueio de acumulação de espécies reativas de oxigênio, captação de glucose, disfunção mitocondrial, ativação das vias JNK e ERK e da prevenção da apoptose neuronal.⁵⁵ Outro estudo sugere que o EGb761 tem potencial para desviar o metabolismo da PPA para a via da α -secretase e, assim, aumentar a libertação da forma solúvel da proteína.⁵⁵

O EGb761 também demonstrou efeitos na redução dos níveis de β A cerebral, pois este extrato consegue reduzir os níveis de colesterol livre circulante o que, por sua vez, afeta o processamento da PPA e da amiloidogénese.⁵⁵ Outro aspeto importante do EGb761 foi também a prevenção da formação de fibrilas de β A quer através da sua capacidade quelante quer através do aumento da expressão do gene da transtirretina, proteína capaz de prevenir a agregação de β A.⁵⁵

Outro efeito benéfico deste extrato é a modulação da proteína tau hiperfosforilada.⁵⁵

Muitos estudos iniciais descobriram que o *Ginkgo biloba* melhorava a cognição em doentes com DA no entanto estes estudos muitas das vezes sofriam de problemas de metodologia e tinham poucos indivíduos como amostra.⁵⁰

Mais recentemente outros estudos randomizados, duplo cego e com controlo placebo demonstraram resultados positivos.⁵⁰

O ginkgo produziu mais resultados positivos quando comparado com placebo em 154 doentes com DA aos quais foi ministrada uma dose diária de 240 mg, durante 24 semanas, em 202 doentes com DA com uma dose diária de 120 mg, durante 52 semanas, em 214 doentes com provável DA com uma dose diária de 240 mg, durante 22 semanas, e demonstrou uma melhoria em termos cognitivos para deterioração moderada a muito moderada e reduziu a deterioração em indivíduos com demência mais severa.⁵⁰

De forma contrária, outros estudos randomizados, duplo cego e com controlo placebo em que foram usados indivíduos sem demência concluíram que o ginkgo não retardava a idade de aparecimento dos primeiros sintomas da DA.⁵⁰

Um estudo administrou 120 mg de ginkgo duas vezes por dia a 2587 indivíduos saudáveis e a 428 com problemas cognitivos moderados durante um período de 6,1 anos, com avaliações a cada seis meses e verificou-se que o ginkgo não obteve melhores resultados que o placebo em termos de prevenção do aparecimento dos primeiros sintomas de demência ou DA.⁵⁰ Um outro estudo examinou 3069

indivíduos saudáveis aos foi fornecida uma dose 120 mg bi-diários de ginkgo durante 6,1 anos e verificou-se que não foi produzido qualquer efeito em termos de melhoria do declínio cognitivo.⁵⁰

Outro estudo com administração de 240 mg diários de ginkgo a 118 indivíduos durante 42 meses não verificou qualquer efeito em termos de efeito no declínio cognitivo.⁵⁰ Assim parece que o ginkgo ajuda em termos de função cognitiva quando os sujeitos padecem de DA mas não previne o aparecimento inicial da doença de Alzheimer.⁵⁰

Uma revisão Cochrane de 36 ensaios concluiu que o efeito do ginkgo é inconsistente exceto em doentes que sofrem de demência com características neuropsiquiátricas e que não são justificáveis mais ensaios.⁵⁰ Esta meta-análise combinou estudos de doentes com demência com estudos em que os indivíduos sofriam de pouca dificuldade cognitiva ou estudos em que o declínio cognitivo era relacionado com o envelhecimento.⁵⁰

Uma consequente meta-análise ignorou toda esta amostragem confusa de estudos e só incluiu aqueles com um diagnóstico de DA ligeira a moderada ou diagnóstico de DA mais demência vascular, onde se incluíram também estudos mais recentes e excluiu estudos antigos com metodologias erráticas.⁵⁰ Esta triagem originou 9 estudos randomizados e duplo cego que variavam de 12 a 52 semanas e que contavam com um total de 2372 indivíduos em que todos os estudos com a exceção de um, possuíam controlo placebo e verificou-se que o ginkgo era moderadamente mais eficaz quando comparado com o placebo e que esta diferença era estatisticamente significativa.⁵⁰

O ginkgo e o donepezilo pareceram igualmente eficazes num estudo de 24 semanas, randomizado, duplo cego e com controlo placebo em que foram analisados 76 doentes com DA ligeira a moderada e aos quais foi administrada uma dose de 160 mg de ginkgo, 5 mg de donepezilo ou um placebo numa base diária.⁵⁰ Foram obtidos resultados similares em outro estudo com 96 doentes (com provável DA) realizado durante 22 semanas e com administração de doses diárias de 240 mg de ginkgo, 5 mg de donepezilo aumentado para uma dose de 10 mg após 4 semanas ou placebo. Embora os grupos não diferissem muito entre si foi sugerido que a combinação de ginkgo e donepezilo possa ser melhor que um deles por si só.⁵⁰

Um pequeno estudo duplo cego com controlo placebo com 28 adultos saudáveis indica que a administração de doses de 120 mg de ginkgo é mais eficaz em combinação com 360 mg de fosfatidilserina na forma de fitossoma.⁵⁰ Foram feitos aos indivíduos testes cognitivos em intervalos de uma a seis horas após a dose e estes foram testados a cada sétimo dia durante cinco sessões e verificou-se que o ginkgo aumentava a performance cognitiva quando complexado com fosfatidilserina mas não por si só ou complexado com fosfatidilcolina.⁵⁰ Se este resultado pode ou não ser aplicável a doentes com DA é algo ainda desconhecido.⁵⁰

***Hedyotis diffusa* Willd.**

A espécie *Hedyotis diffusa* é bem conhecida na medicina tradicional oriental que se encontra distribuída por todo o nordeste da Ásia e que possui atividade antimicrobiana e anti-inflamatória.⁵⁵ Os glicósidos iridóides acilados e os flavonoides glicósidos presentes na planta são os compostos responsáveis pelos benefícios em termos de saúde.⁵⁵ A administração de extrato desta planta em cultura de células corticais de ratos induzidas por glutamato demonstrou efeito neuroprotector.⁵⁵ São necessários mais estudos de forma a elucidar os efeitos neuroprotectores da *H. diffusa*.⁵⁵

***Huperzia serrata* (Thunb.) Rothm.**

A huperzina A (HupA) é um alcaloide encontrado na *H. serrata* e tem sido utilizada na medicina tradicional chinesa, durante muitos anos, e que é um potente inibidor reversível da AChE.⁵⁴

H. serrata é uma planta herbácea vascular nativa da China que tem sido tradicionalmente utilizada para reverter problemas relacionados com a memória e também como meio para reduzir a febre e inflamação.⁵⁶ Os componentes ativos desta planta incluem os alcaloides huperzina.⁵⁶

A acetilcolinesterase existe em várias formas que são distinguidas pelas suas subunidades de associação e pelas suas propriedades hidrodinâmicas.⁵⁵ Foi observado que HupA inibe a acetilcolinesterase através da ligação à sua forma tetramérica.⁵⁵ A acetilcolinesterase existe sob quatro formas moleculares diferentes designadas por G1, G2, G3 e G4.⁵⁰ Os cérebros humanos possuem maioritariamente a forma G4 com uma pequena parte de forma G1.⁵⁰ Assim a

inibição da forma G4 é mais importante em termos de prolongamento de ação da acetilcolina e da facilitação da transmissão sináptica em humanos.⁵⁰

Em áreas fundamentais para a aprendizagem e memória como o corpo estriado e o hipocampo, a HupA inibe primariamente a G4 enquanto o donepezilo inibe a G1. HupA também atravessa melhor a barreira hematoencefálica quando comparada com donepezilo, rivastigmina, ou tacrina.⁵⁰

Uma revisão de estudos *in vitro* e de modelos animal permitiu averiguar que a HupA consegue preservar a acetilcolina durante mais tempo que a galantamina, tacrina ou o donepezilo.^{50,56} As potenciais vantagens da huperzina A quando comparada com a tacrina incluem maior tempo de ação, maior especificidade para acetilcolinesterase, menor toxicidade a nível hepático e uma menor incidência de náuseas.⁵⁶

A administração do alcaloide huperzina A permitiu a atenuação de sintomas relacionados com problemas de memória/cognição em ratos (induzidos experimentalmente ou devido a idade).^{55,56}

A administração de proteína amilóide por via intraventricular resulta em défice cognitivo e diminuição da atividade da colina acetiltransferase em ratinhos.⁵⁵ A administração de HupA por 12 dias consecutivos conseguiu melhorar a atividade da colina acetiltransferase e o défice cognitivo em ratos.⁵⁵

Para mais foram também reportadas melhorias significativas em doentes com demência aos quais foi administrado HupA.⁵⁶ Foi administrado a 100 doentes com DA uma dose de 0,2 mg/dia por via oral, durante 8 semanas Num ensaio clínico randomizado, controlado por placebo e duplo negativo, multicêntrico.⁵⁶ O tratamento com esta molécula possibilitou uma melhoria significativa em termos de memória (escala Wechsler), cognição (escala Hasegawa) e função comportamental em aproximadamente 60% dos doentes.⁵⁶

Uma meta-análise recente de quatro estudos chineses descobriu que a administração de 300-500 mcg de HupA originava uma melhoria significativa da cognição.⁵⁰ Um estudo clínico de fase II realizado ao longo de 16 semanas nos Estados Unidos da América em 210 pacientes com DA ligeira/moderada conseguiu uma melhoria cognitiva com a administração de 800 mcg de HupA mas não com a administração de 400 mcg.⁵⁰

A HupA consegue reduzir a degeneração neuronal no córtex e hipocampo provocada pelo péptido β A, modificação do processamento do péptido β A, diminuir o

stress oxidativo de placas β A induzidas por radicais livres, proteger os neurónios de citotoxinas e da apoptose induzida por β A e radicais livres e inibe a toxicidade por glutamato.⁵⁰

Em células SHSY5Y do neuroblastoma, a huperzina A conseguiu inverter a redução de NGF causada por stress oxidativo induzido por peróxido de hidrogénio através da ativação dos recetores p75NTR e TrkA e de outras vias de sinalização.⁵⁴ A huperzina A consegue também promover o crescimento de neuritos em células PC12 de rato e em astrócitos corticais de rato através da inibição da acetilcolinesterase e da regulação dos níveis de NGF e p75NTR.⁵⁴ Em células PC12 induzidas por peróxido de hidrogénio e proteína amiloide e em células neuronais corticais primárias, a HupA demonstrou uma diminuição substancial da peroxidação lipídica e aumento da atividade antioxidante.⁵⁵

Em células em que foi induzida neurotoxicidade por β A e peróxido de hidrogénio verificou-se que o tratamento com HupA resultou num aumento da expressão do gene *Bc1-2* e na sub-regulação da expressão dos genes apoptóticos *Bax* e *p53*.⁵⁵ Existem vários estudos que sugerem que a *H. serrata* pode ser usada como agente neuroprotetor no tratamento da doença de Alzheimer, no entanto uma revisão Cochrane concluiu que embora a HupA melhore a função cognitiva ainda existem poucos estudos de qualidade suficiente para que seja recomendado o seu uso tendo a mesma conclusão sido atingida com uma outra revisão.^{50,55}

***Liriope platyphylla* f. *variegata* (L.H.Bailey) Ishii & Hosaka**

Liriope platyphylla é uma planta medicinal, da família *Asparagaceae*, usada nalgumas zonas da Coreia quer pela sua ação contra as enzimas sortase das bactérias gram-positivas quer pela sua ação anti-inflamatória.⁵⁴ A característica anti-inflamatória do extrato de *L. platyphylla* tem atraído considerável atenção.⁵⁴

O extrato de *L. platyphylla* contém spicatósido A, uma saponina esteroide que exerce efeito neurotrófico através da indução do crescimento de neuritos em células PC12 e indução da síntese de FCN em astrócitos.⁵⁴

Foi verificado num estudo que o spicatósido A tem a capacidade de sobre-regular, em ratinhos, os níveis de mRNA BDNF e facilitar a recuperação de dano cognitivo.⁵⁴ Desta forma o spicatósido A regula a secreção de NGF e BDNF as duas principais neurotrofinas que ajudam a manter a sobrevivência neuronal e que desempenham

papéis ativos em termos de funcionalidade no sistema nervoso de pacientes com doenças neurodegenerativas.⁵⁴

***Magnolia officinalis* Rehder & E.H. Wilson**

Magnolia officinalis é uma planta, da família *Magnoliaceae*, usada na medicina tradicional chinesa comumente conhecida como Magnólia Houpu e é usada para tratar a ansiedade, acidente vascular cerebral e disfunção neuronal.⁵⁵

Magnolol, honokiol, obovatol e 4-O-metilhonokiol são os componentes químicos presentes na *M. officinalis*.⁵⁵

Provas experimentais *in vivo* sugerem que danos da memória induzidos por escopolamina em ratos foram prevenidos através do uso de extrato etanólico de *Magnolia officinalis*, e foi verificado também que este mesmo extrato tinha o potencial de inibir a atividade da acetilcolinesterase no córtex e hipocampo de ratos.⁵⁵

Pensa-se que seja o 4-O-metilhonokiol presente no extrato da planta o principal responsável pela atividade inibitória da acetilcolinesterase e pela sua capacidade de aumentar a função memória.⁵⁵

***Melia toosendan* Siebold & Zucc.**

Melia toosendan é uma planta que pertence à família *Meliaceae* e que tem um travo amargo devido à presença de bastantes limonoides.⁵⁴ Estes compostos pertencem à família dos terpenoides e funcionam como inseticidas e reguladores de crescimento em insetos.⁵⁴ Farmacologicamente estas moléculas têm demonstrado ação antibacteriana, antifúngica, antimalárica, antiviral, anticarcinogénica e efeitos neuroprotetores.⁵⁴

Foi demonstrado que o extrato do fruto de *M. toosendan* é capaz de induzir potente neurodiferenciação em ratos através do crescimento de neuritos acompanhado por um aumento da secreção de NGF.⁵⁴

O extrato de *M. toosendan* contém compostos potencialmente neuroativos que conseguem induzir o crescimento de neuritos de forma semelhante ao NGF e que funciona através da diminuição da proteína cinase A (PKA) e da cinase regulada por sinais extracelulares (ERK) durante a génese de neuritos em células PC12 expostas a inibidores PKA.⁵⁴

***Melissa officinalis* L.**

A erva-cidreira é o nome comum para a *Melissa officinalis* e tem sido tradicionalmente usada por causa das suas propriedades antioxidantes e neuroprotetoras.⁵⁴ O ácido rosmarínico tem demonstrado capacidade de remoção de radicais livres e de prevenção da apoptose.⁵⁴ Este ácido mimetiza um efeito neurotrófico em células PC12 através da diferenciação celular mediada pela indução de ERK1/2 e através do aumento da atividade colinérgica.⁵⁴ Outros estudos demonstraram que *M. officinalis* continha ácidos rosmarínico, ursólico, e oleanólico, ácidos estes que aumentavam o número de células e promoviam a diferenciação de neuroblastos.⁵⁴

Os extratos de erva-cidreira possuem compostos como citronelal, geraniol, acetato de geranilo, isogeranial, β -cariofileno, óxido de cariofileno e carvacrol e todos estes compostos exercem ação protetora neuronal contra a hipoxia induzida por citocinas pró-inflamatórias e por supressão de fatores induzíveis de hipoxia.⁵⁴ Estes estudos provam assim que a *M. officinalis* desempenha um papel fundamental nos mecanismos subjacentes à função memória através da melhoria da função colinérgica.⁵⁴

***Moringa oleifera* Lam.**

Moringa oleifera é uma espécie tradicional altamente nutritiva e pertencente à família *Moringaceae*.⁵⁵ As folhas de moringa são uma fonte riquíssima de antioxidantes incluindo o β -caroteno, vitamina C e E.⁵⁵

Quercetina e caempferol são os fenóis proeminentes nesta planta.⁵⁵

O tratamento com folhas de moringa, durante 14 dias, resultou em melhorias a nível da aprendizagem e memória e assim como um aumento significativo de enzimas antioxidantes como a SOD e catalase e também uma redução significativa nos níveis de peroxidação lipídica.⁵⁵

A atividade antioxidante pode ser a principal causa do aumento da função cognitiva mas são necessários mais estudos de modo a verificar realmente qual é o mecanismo de ação da *M. oleifera*.⁵⁵

***Morus alba* L.**

M. alba pertence à família *Moraceae* e é cultivada em todo o mundo e usada para preparar sobremesas, sumos, vinho e vinagre.⁵⁴ O seu fruto contém nutrientes como

ácido linoleico, ácido palmítico, ácido oleico, vitamina C, fenóis, ácido gálico, quercetina e outros fenóis que possuem propriedades antienvhecimento, anti-inflamatórias, antioxidantes e anticarcinogénicas.⁵⁴

Cianidina-3-O-β-glucopiranosídeo é um membro da família das antocianinas que se difunde facilmente pela barreira hematoencefálica e o seu uso tem demonstrado reverter o dano provocado pelo etanol ao crescimento de neuritos através do impedimento da glicogénio sintase cinase 3β na via PI3K em células da linha celular neuroblastoma N2a.⁵⁴

Para mais foi demonstrado que o extrato de *M. alba* conseguiu induzir a secreção de NGF e ativou ERK1/2 e CREB, por fosforilação, no hipocampo de ratinhos.⁵⁴

A quercetina, um flavonoide representativo da *M. alba*, remove radicais livres através das suas características antioxidantes e consegue aumentar a neuroproteção, e, por conseguinte, promove, através da sua atividade, a regulação da taxa de sobrevivência neuronal no hipocampo.⁵⁴

***Nicotiana tobaccum* L.**

A nicotina é o principal componente alcaloide da planta do tabaco, *Nicotiana tobaccum*.⁵⁶ Pensa-se que o seu principal modo de ação passe por a estimulação dos recetores nicotínicos envolvidos na neurotransmissão colinérgica.⁵⁶ Em diversos modelos animal, o tratamento com nicotina parece ter demonstrado um aumento da capacidade de memória e de aprendizagem, inibição da formação de péptido amilóide, proteção neuronal da toxicidade amilóide e proteção contra toxicidade induzida por glutamato.⁵⁶

Sabe-se que em voluntários humanos saudáveis, a nicotina tem a capacidade de aumentar a memória e atenção e foi também verificado um aumento da função memória em indivíduos com DA.⁵⁶

A administração subcutânea de nicotina (dose única de 0,4 a 0,8 mg) produziu melhoria significativa em termos das funções de memória e perceção em 22 doentes com DA e assim como em indivíduos de controlo placebo com idade equiparada.⁵⁶ Em estudos duplo cego e com controlos placebo mais recentes a aplicação de sistema transdérmico de nicotina (5 a 10 mg/dia por 4 semanas) em 8 indivíduos com DA ligeira/moderada demonstrou um aumento significativo da performance em termos de atenção.⁵⁶

Embora não existam provas substanciais que a nicotina exiba um efeito neuroprotetor, mas dados epidemiológicos a nível de tabagismo e DA demonstraram que alguns (mas não todos) indivíduos fumadores possuem um risco reduzido (por vezes até 50%) de desenvolver a DA.⁵⁶ Para mais indivíduos idosos saudáveis e fumadores possuem menor número de placas de β A quando comparados com não fumadores.⁵⁶

Devido aos perigos associados ao tabagismo e à toxicidade do alcalóide, o futuro do tratamento de doentes com DA com nicotina passará certamente por o desenvolvimento de análogos aos recetores nicotínicos menos tóxicos.⁵⁶

Apesar dos resultados promissores em estudos de curta duração até agora foram levadas poucas investigações de longa duração de nicotina ou fármacos nicotínicos na demência até ao fim.⁵⁶ Assim os benefícios clínicos desta molécula têm ainda de ser determinados.⁵⁶

***Olea europaea* L.**

Olea europaea é um membro da família *Oleaceae* e que contém o composto polifenólico, a oleuropeína, e tem sido usada na medicina tradicional.⁵⁴ Esta espécie possui propriedades antioxidantes, hipocolesterolémicas, anti-hipertensivas, antiaterogénicas, anti-inflamatórias e hipoglicemiantes.⁵⁴ A oleuropeína diminuiu o nível de GSH (glutationa) e aumentou os níveis de NGF e BDNF no soro sanguíneo e também provocou um aumento de NGF nos lóbulos olfatórios e no hipotálamo.⁵⁴

Um outro estudo refere que a aglicona da oleuropeína dificulta a agregação de β A e elimina a sua citotoxicidade.⁵⁴

O efeito anti-amiloidogénico da oleuropeína é evidenciado por elevação dos níveis de α -secretase e também com uma marcada redução dos oligómeros β A na linha de células do neuroblastoma humano.⁵⁴ Existem evidências que referem que o azeite tem a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica.⁵⁴

Paeonia suffruticosa

Paeonia suffruticosa é uma planta medicinal com propriedades anti-inflamatórias e antipiréticas.⁵⁵ O β -1,2,3,4,6-pentagalhoil-O-D-glucopiranosídeo (pentagalhoilglucose, PGG) é um polifenol principal presente na planta e é similar aos taninos.⁵⁵ O efeito inibitório do PGG no péptido β A₁₋₄₂ foi determinado através de ensaio fluorescente e o qual demonstrou que o PGG tem o potencial de inibir o péptido β A₁₋₄₂.⁵⁵ Foi

também aferido o efeito neuroprotetor do PGG contra a neurotoxicidade induzida por β A e verificou-se que as células SK-N-SH tratadas com péptido β A restauraram a sua viabilidade celular após incubação com PGG.⁵⁵

Ensaio *in vivo* também demonstraram uma significativa redução na concentração de péptido β A e melhoria da memória em ratinhos Tg2576 aos quais foi administrado extrato de *P. suffruticosa*.⁵⁵ Também se verificou que o PGG em baixas concentrações promove a destabilização e previne a formação de fibrilas β A e perante estes factos o uso de extrato de *P. suffruticosa*, como remédio natural para o tratamento da DA, é bastante plausível.⁵⁵

***Panax ginseng* C.A.Mey**

Panax ginseng é um membro da família *Araliaceae*, uma planta perene que existe normalmente na Ásia e especialmente na Coreia, China, Japão, Rússia e em algumas partes do Vietname e cujos principais constituintes são saponinas, em particular uma saponina triterpenóide particularmente abundante, a ginsenosídeo Rg3.⁵⁴

A raiz desta planta, sob a forma de pó, tem sido utilizada pela medicina oriental há milhares de anos como tratamento para uma variedade de doenças, nas quais se inclui este composto como tratamento empírico de patologia cerebrovascular.⁵⁶ Os extratos de ginseng apresentam um complexo perfil de atividade biológica e o seu mecanismo de ação permanece pouco claro.⁵⁶

Existe uma grande fonte de referências que descrevem o efeito da planta e dos seus constituintes (ginsenosídeos) a nível do sistema nervoso central (aprendizagem a nível de memória e comportamental), neuroendócrino, metabolismo intermédio, função a nível do sistema imunitário e sistema cardiovascular.⁵⁶

Estudos reportaram que o extrato de ginseng vermelho era eficaz a nível terapêutico no controlo da inflamação e em eventos de apoptose associados com doença neurodegenerativas.⁵⁴

As informações conhecidas são, muitas vezes, contraditórias, principalmente devido ao conteúdo variável dos componentes ativos principais (ginsenosídeos) nos extratos das plantas, método de extração, etc.⁵⁶ Experiências em que foram utilizados extratos em tecidos *in vitro* ou sistemas de modelos animais demonstraram que existiu um aumento da síntese de monóxido de azoto (NO), modulação da atividade de neurotransmissores, proteção a nível

neuronal/diminuição da incapacidade de aprendizagem em isquêmica global ou focal, melhoria da performance a nível de memória/aprendizagem e atividade antioxidante.⁵⁶

Foi também verificado que o ginsenosídeo Rg3 consegue induzir a capacidade fagocítica em células mononucleares através de estimulação do fator TNF- α e que esta indução conduz à remoção de oligómeros β A do cérebro.⁵⁴

O extrato de *P. ginseng* contém panaxinol que tem em células PC12 função semelhante ao FCN e consegue induzir a gênese de neuritos através das vias de sinalização MAPK e cAMP.⁵⁴ O ginsenosídeo e outros derivados têm a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica até um certo grau e o ginsenosídeo Rg3 aumenta a quantidade de marcadores colinérgicos e aumenta a neurogênese através da via NGF-TrkA.⁵⁴

Em um estudo “crossover”, duplo cego e com controlo placebo foi administrada uma dose única de 200, 400, 600 mg de *P. ginseng* que aumentou a memória em 20 jovens adultos saudáveis, com a dose de 400 mg a ter uma maior eficácia.⁵⁰ Os indivíduos foram testados em intervalos de uma a seis horas após administração da dose.⁵⁰ Pensa-se que os componentes ativos do ginseng sejam compostos chamados ginsenosídeos e verificou que o ginsenosídeo Rg3 conseguiu uma redução 84% de péptido β A *in vitro* e 31% *in vivo*.⁵⁰

Apesar dos resultados promissores, uma revisão verificou que apenas dois estudos cumpriam os critérios de inclusão e, embora esses mesmos estudos tenham encontrado benefícios cognitivos significantes, os autores concluíram que as falhas de metodologia determinaram as provas inconclusivas.⁵⁰

Um estudo examinou o efeito da administração de 4,5 g diárias de pó de *Panax ginseng* durante 12 semanas a 58 indivíduos com provável DA em que 39 indivíduos serviram de controlo.⁵⁰ O grupo do ginseng melhorou de forma gradual ao longo das 12 semanas de tratamento enquanto o grupo placebo piorou de forma gradual.⁵⁰ Durante 12 semanas sem tratamento, o grupo que tinha tomado ginseng piorou gradualmente até ao nível do grupo de controlo.⁵⁰

***Passiflora alata* Curtis e *Passiflora edulis* Sims**

Passiflora tem sido usada como agente ansiolítico natural e também na medicina tradicional brasileira como um sedativo e calmante.⁵⁴ Os flavonoides da *P. edulis* e *P. alata* demonstraram capacidade de aumentar a performance comportamental em

ratos.⁵⁴ Os compostos bioativos que contribuem mais para os efeitos da passiflora são flavonoides como apigenina-8-C- β -digitoxopiranosido, apigenina-8-C- β -boivinopiranosido, e luteolina-8-C- β -boivinopiranosido.⁵⁴

A apigenina e os seus derivados são conhecidos pelas suas propriedades anticarcinogénicas, antioxidantes e anti-inflamatórias.⁵⁴

O tratamento sub-crónico com apigenina em ratinhos APP/PS1 sub-regula a BACE, β -CTF e a deposição de β -amilóide, e restaura a função da expressão de BDNF o que conduz a um aumento da memória e a plasticidade sináptica mediada por ERK1/2/CREB na prevenção da DA.⁵⁴ Recentemente um estudo com apigenina mostrou que esta desempenha um papel fundamental em doenças neurodegenerativas e exerce o seu efeito anti-inflamatório na microglia ativada por LPS e inibe a produção de monóxido de azoto e PGE2, através da remoção de radicais livres.⁵⁴ A apigenina também suprime ERK1/2, p38 MAPK, e JNK e modula o crescimento de neuritos através do fator de ativação neuronal em células PC12.⁵⁴ Esta molécula possui também um coeficiente de permeabilidade que lhe permite atravessar a barreira hematoencefálica e desempenhar o seu papel como composto bioativo eficaz no tratamento de doenças neurodegenerativas.⁵⁴

***Phyllanthus emblica* L.**

O fruto de *Phyllanthus emblica* é usado por todo o mundo como um remédio natural e é composto por taninos, rutina, curcuminóides e compostos fenólicos como os seus principais compostos bioativos.⁵⁵ Estudos indicam que o défice de memória induzido por escopolamina e nitrito de sódio em ratos foi melhorado através do tratamento com um extrato metanólico de *P. emblica*.⁵⁵ O fruto desta planta possui atividade antioxidante, anti-inflamatória e adaptogénica e pensa-se que o seu efeito a nível do sistema nervoso central possa ser devido ao ácido ascórbico e a outros compostos polifenólicos.⁵⁵ É necessária investigação mais detalhada para averiguar o potencial neuroprotetor desta planta.⁵⁵

***Physostigma venenosum* Balf.**

P. venenosum (feijão Calabar) da África Ocidental é uma fonte de fisostigmina (alcalóide), um inibidor da AChE.⁵⁶ Este composto apresenta *in vivo* um tempo de meia vida curto o que conduziu à pesquisa de compostos com um tempo de semi-

vida mais prolongado como a rivastigmina (análogo da fisostigmina).⁵⁶ Após a administração de fisostigmina sob a forma de uma dose elevada única ou sob a forma de dose baixa de administração contínua foi possível verificar uma melhoria da função cognitiva em 5 de 9 doentes com DA.⁵⁶ Em um estudo de 24 semanas randomizado e duplo cego levado a cabo com 475 doentes com DA ligeira/moderada em que foi administrada fisostigmina de libertação controlada (30 a 36 mg/dia vs placebo) foi possível verificar melhoria a nível da função cognitiva.⁵⁶ Embora esta molécula seja relativamente bem tolerada foram reportados alguns efeitos adversos tais como náuseas e diarreia.⁵⁶

***Pimpinella brachycarpa* (Kom.) Nakai**

Pimpinella brachycarpa é um membro da família *Apiaceae* e uma fonte de ácido cafeoilquínico e está bastante disseminada na Ásia, Europa e África e é usada na cultura coreana para tratar distúrbios gastrointestinais, asma, insónia e tosse.⁵⁴ Foram isolados de *P. brachycarpa*, 15 derivados do ácido quínico e estes compostos demonstraram capacidade de inibir radicais livres ativados por LPS em linhas celulares BV-2, assim o extrato de *P. brachycarpa* protege as células através das suas propriedades antioxidantes inibitórias de radicais livres envolvidos em morte neuronal.⁵⁴

***Poncirus trifoliata* (L.) Raf.**

A espécie *P. trifoliata* é um inibidor natural da AChE e apresenta uma taxa de inibição da atividade desta enzima de 47,31%.⁵⁵

A incorporação do extrato de *P. trifoliata* melhorou a performance de ratos com dificuldades de aprendizagem e memória e pensa-se que o metoxsaleno presente na *P. trifoliata* possa ser o composto responsável pela atividade inibitória da AChE.⁵⁵

***Ptychopetalum olacoides* Benth.**

A espécie *P. olacoides* é um membro da família *Olacaceae* e é predominantemente encontrada no Brasil e usada no controlo de doenças neurodegenerativas e outras desordens relacionadas com o sistema nervoso.⁵⁴ O extrato metanólico da casca de *P. olacoides* contém diterpenos de estrutura básica clerodano com atividade potenciadora de NGF e que conseguem induzir o crescimento de neuritos em células PC12.⁵⁴

***Rosmarinus officinalis* L.**

R. officinalis é uma planta usada em alimentação que possui atividade antioxidante.⁵⁵ O alecrim é rico em carnosol e ácido carnósico os quais são potentes antioxidantes.⁵⁵ O ácido carnósico está também envolvido na síntese do fator de crescimento neuronal, fator que é necessário ao crescimento e manutenção do tecido nervoso.⁵⁵ Foi também reportado que o ácido carnósico e a carnosina presentes no alecrim têm o potencial de proteger as células corticais neuronais através da ativação da via Keap1/Nrf2.⁵⁵

Os extratos de alecrim atuam de forma sinérgica com o α -tocoferol através da doação de átomos de hidrogénio para a regeneração desta vitamina a partir do radical α -tocoferílico e pensa-se que o ácido carnósico seja o responsável por este efeito.⁵⁵ A atividade antioxidante da carnosina é devida à presença de dois grupos hidroxilo fenólicos que se encontram nos carbonos 11 e 12 da molécula.⁵⁵

Uma análise *in vitro* através do uso de células Caco-2 permitiu verificar que, nestas mesmas células em stress oxidativo, após incubação 24 horas em ácido carnósico e carnosina estes compostos permitiam evitar dano membranar e peroxidação lipídica.⁵⁵ Para além dos factos referidos anteriormente os compostos demonstraram também potencial para manter os níveis de atividade da glutathione peroxidase e da SOD.⁵⁵

É necessário avaliar o potencial antioxidante do ácido carnósico e carnosina de modo a se poder averiguar se o extrato de alecrim tem potencial como terapêutica na DA.⁵⁵

***Salvia officinalis* L.**

S. officinalis é usada para tratar a disfunção neuronal e a sua capacidade de atuar como inibidor da AChE faz desta planta um medicamento natural para a prevenção da DA.⁵⁵ Num ensaio clínico com doentes com DA ligeira/moderada aos quais foi dada *S. officinalis*, por um período de 16 semanas, demonstraram melhoria na função cognitiva.⁵⁵ Apesar deste resultado positivo são necessários mais estudos de modo a explorar todo o potencial da *Salvia officinalis* na DA.⁵⁵

***Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill.**

Schisandra chinensis pertence à família *Schisandraceae* e é normalmente utilizada como refrescante, antitússico, calmante e no tratamento contra a insónia e fadiga e também com capacidade de aumentar a memória.⁵⁴

Estudos demonstram que o extrato de acetato de etilo de *Schisandra chinensis* tem a capacidade de atuar como antioxidante e inibir a produção de monóxido de azoto em células BV-2 da microglia de rato.⁵⁴ O ácido nigranoico, extraído do extrato de *S. chinensis*, tem também a capacidade de inibição do monóxido de azoto e consegue também aumentar a produção de BDNF em células PC12.⁵⁴

Este ácido tem também a capacidade de induzir a génese de neuritos nestas mesmas células PC12 através de várias vias de sinalização.⁵⁴

A espécie *S. chinensis* possui também lenhanos e foi demonstrado que estes exibem potencial neuroprotetor em células neuroblastoma humanas.⁵⁴

***Scrophularia buergeriana* Miq.**

Scrophularia buergeriana é uma planta perene ou bienal que cresce no Norte da China, Coreia e Japão.⁵⁵ Na medicina tradicional a raiz seca da *S. buergeriana* é usada no tratamento de neurite, febre e faringite.⁵⁵

Os glicósidos iridóides, flavonoides, fenilpropanoides e terpenoides presentes na raiz da planta são responsáveis por grande parte dos seus efeitos benéficos.⁵⁵ O glutamato está associado a dano neuronal em doenças neurodegenerativas, como a demência, doença de Parkinson e de Alzheimer e em culturas de neurónios corticais de ratos em que foi induzida neurotoxicidade através do glutamato, os compostos presentes na *S. buergeriana* foram responsáveis por uma melhoria desta mesma neurotoxicidade.⁵⁵ Pensa-se que esta atividade neuroprotetora seja devida ao harpagido e harpagina.⁵⁵

Foi administrado em ratinhos, quer de forma aguda quer de forma prolongada, extrato padronizado de *Scrophularia buergeriana* (KD 501) e verificou-se uma melhoria na memória espacial no teste “passive avoidance test”.⁵⁵

A atividade da acetilcolinesterase também foi avaliada em modelo animal ratinho induzido por escopolamina e foi observado que o extrato provocava inibição da acetilcolinesterase em ratinhos amnésicos.⁵⁵

Para além do mais foi também avaliada a atividade antioxidante através de enzimas antioxidantes e o que se verificou foi um aumento da atividade da glutatona

redutase e da SOD após a administração de KD 501 no córtex e hipocampo de ratinhos induzidos por escopolamina que normalmente possuíam níveis reduzidos destes dois enzimas.⁵⁵

Assim os efeitos neuroprotetores do KD 501 fazem deste extrato um potencial candidato na prevenção e tratamento da doença de Alzheimer.⁵⁵

***Uncaria rhynchophylla* (Miq.) Miq. ex Havil**

Uncaria rhynchophylla é uma planta chinesa que possui atividade anti-amiloidogénica⁵⁵

O composto oxindole presente no extrato de *Uncaria rhynchophylla* pode ser o responsável pelo seu efeito neuroprotector.⁵⁵

Foi possível verificar em estudos que esta planta não só previne a formação de fibrilas β A mas também consegue separar fibrilas β A pré-formadas.⁵⁵

***Vitis vinifera* L.**

Vitis vinifera pertence à família *Vitaceae* e é uma fonte bastante rica de resveratrol (3,5,4'-tri-hidroxi-trans-estilbeno), um derivado polifenólico que possui propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, fitoestrogénicas, vasodiladoras, protetoras da saúde cardiovascular e anti-carcinogénicas e de doenças neurodegenerativas.^{50,54}

Esta molécula encontra-se no vinho tinto, amendoins e em outras plantas.⁵⁰ Existem vários estudos epidemiológicos que indicam uma correlação negativa entre o consumo de vinho e a incidência da DA o que contribui para a especulação de que o resveratrol presente no vinho é responsável pelo efeito benéfico deste em doentes com DA.⁵³

Estudos em modelos animal sugerem que o resveratrol possui a capacidade de mimetizar os efeitos da restrição calórica em termos longevidade e invalida os efeitos nefastos de uma dieta rica em gorduras, duplica a resistência à fadiga muscular, reduz a neurotoxicidade, diminuí a morte celular, reduz a degeneração do hipocampo e previne dificuldades de aprendizagem.⁵⁰

O resveratrol, tal como a curcumina, atravessa intacto a barreira hematoencefálica e possui assim capacidade de penetração a nível cerebral.⁵³ Foram também reportadas potentes propriedades neuroprotetoras em vários modelos quer *in vitro* quer *in vivo*.⁵³

O resveratrol é similar à curcumina em termos da biodisponibilidade oral uma vez que também possui um baixo valor de biodisponibilidade e é rapidamente metabolizado e excretado.⁵⁰ Foram realizadas tentativas para tornar este composto mais biodisponível através do uso de quercetina, catequina, apigenina, fisetina, mirecetina, e kaempferol.⁵⁵

Os factos mais recentes indicam que esta molécula pode reduzir a morte a nível neuronal e mitigar dano cerebral após isquemia/hipoxia, trauma e toxicidade excitatória e possui também a capacidade de prevenir a hipoperfusão cerebral crónica (em modelo rato com oclusão vascular permanente) através do aumento de NGF no hipocampo, com um efeito que persiste até 45 dias após a cirurgia e que conduz a uma melhoria em termos de avaliação comportamental.^{53,54}

O resveratrol possui atividade anti-amiloidogénica pois consegue reduzir os níveis de péptido β A quer secretado quer intracelular em linhas celulares mutantes, isto apesar de não afetar de todo as enzimas responsáveis pela produção de β A, as β ou γ secretases.⁵³

Existem vários estudos que indicam que o resveratrol pode bloquear o stress oxidativo que está envolvido na patogénese da DA, o que faz desta molécula um promissor agente terapêutico na prevenção ou tratamento da DA.⁵³ No cérebro de ratos, o resveratrol exerceu um efeito neuroprotetor contra stress oxidativo provocado por a estreptozotocina ou por a colchicina, agente disruptivo dos microtúbulos.⁵³ A administração crónica de resveratrol também diminuiu significativamente os nível altos de malondialdeído nestes mesmo ratos.⁵³

A apoptose das células Schwann induzida por etanol consegue ser revertida por tratamento com resveratrol devido à regulação da expressão de BDNF, GDNF, e NGF através da adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) que conduz a inibição da apoptose no sistema neuronal periférico.⁵⁴

Num estudo, o resveratrol foi capaz de inibir TNF- α induzido por LPS e a produção de monóxido de azoto na linhagem celular da microglia do ratinho N9, através da inibição da ativação do fator NF- κ B e da fosforilação da proteína cinase P38 activada por MAPK.⁵³ Num outro estudo refere que o resveratrol para além da capacidade inibitória do TNF- α e do fator de transcrição NF- κ B consegue também elevar os níveis da molécula anti-inflamatória IL-10 nas células da microglia.⁵⁴

Os efeitos do resveratrol a nível da memória foram testados em vários modelos animais.⁵³ Foi descrito que o resveratrol previne a deterioração cognitiva e os défices a nível de memória espacial.⁵³

Por exemplo, a administração de colquicina em ratos causou disfunção a nível cognitivo pois existe uma associação entre o fármaco e uma produção excessiva de radicais livres, assim como a perda de neurónios colinérgicos.⁵³

O tratamento crónico com resveratrol restabeleceu significativamente a atividade da acetilcolinesterase em cérebros de ratos injetados com colquicina e melhorou também a disfunção cognitiva induzida por esta molécula.⁵³

Assim e de uma forma geral, os dados atrás relatados sugerem que o resveratrol possui potencial preventivo e/ou terapêutico na DA.⁵³

***Withania somnifera* (L.) Dunal**

Withania somnifera, um pequeno arbusto perene que é também designado de ashwagandha ou ginseng indiano, tem sido usado na Índia durante milhares de anos no tratamento de diferentes doenças e diz-se que possui propriedades neuroprotectoras.^{50,55} Numa revisão foram enumerados muitas das suas propriedades neuroprotetoras como anti-inflamatórias, antioxidantes, inibição do β A, inibição do metabolismo do cálcio, inibição da acetilcolinesterase e diminuição da morte celular.⁵⁰

Foram identificados pelo menos 18 vitanólidos, o composto ativo do *Withania somnifera* e estes exibem propriedades neuroprotetoras diferentes.⁵⁰ O seu efeito benéfico é atribuído ao composto químico vitanólido IV (vitanósido IV) pois este composto conseguiu atenuar a perda axonal, dendrítica e sináptica e também défice em termos de função memória em ratos com β A induzido.⁵⁵ Após a administração, o vitanólido IV é metabolizado no seu princípio ativo, sominona que, por sua vez, consegue induzir a recuperação em neurites e em sinapses.⁵⁵

Pesquisa *in vitro* demonstrou que este composto (sominona) tem a capacidade de regenerar axónios danificados, dendrites e sinapses e que a administração oral a ratinhos reverteu dano no hipocampo e córtex cerebral através da diminuição da atrofia por neurite, restaurou a função sináptica e aumentou a memória.⁵⁰

A sominona é um composto hidrofóbico que pode facilmente atravessar a barreira hemato-encefálica e o mecanismo molecular por detrás da sua ação neuroprotetora ainda tem que ser estudado em mais pormenor.⁵⁵

Não existe pesquisa acerca dos efeitos terapêuticos de *Withania somnifera* na DA no entanto um estudo randomizado, duplo cego e com controlo placebo descobriu que este arbusto consegue reduzir os sintomas de stress incluindo o esquecimento e a incapacidade de concentração.⁵⁰ O estudo verificou que a dose efeito dependia da concentração, e que 500 mg/dia foram mais eficazes que 250 mg/dia e não foram encontrados quaisquer efeitos secundários.⁵⁰

***Zingiber officinale* Roscoe**

Comummente conhecido como gengibre, a espécie *Zingiber officinale* pertence à família Zingiberaceae.⁵⁴ O gengibre contém 6-shogaol um composto polifenólico que tem sido utilizado durante séculos como especiaria culinária e também em medicina tradicional, indiana, chinesa, tibetana entre outras.⁵⁴

Muitos estudos indicam que o 6-shogaol exibe uma potente atividade contra a DA, aumenta a memória e impulsiona o sistema antioxidante e também inibe mediadores inflamatórios e aumenta a função cognitiva em modelo animal ratinho com demência induzida por escopolamina através do aumento dos níveis de NGF e proteínas pós-sinápticas no hipocampo.⁵⁴

Em apoptose neuronal induzida em astrócitos através de stress oxidativo por peróxido de hidrogénio o 6-shogaol consegue reduzir a apoptose através da sub-regulação de ROS, do regulador da apoptose Bax e da caspase 3 e através da sobre-regulação de BDNF, GDNF, FCN, Bcl-2, e Bcl-xL.⁵⁴

Em outro estudo o 6-shogaol conseguiu também aumentar os níveis da colina acetiltransferase, do transportador de colina e aumentou a expressão de BDNF e reduziu a produção de ROS.⁵⁴ Este composto também tem a capacidade de inibir iNOS, PGE₂, IL-1 β , TNF- α , COX-2 e NF- κ B em células BV2 tratadas com LPS e células primárias da microglia.⁵⁴ O efeito neuroprotetor do 6-shogaol também é conseguido através da diminuição da Bax e aumento dos níveis de Bcl-2, Bcl-xL e BDNF em astrócitos tratados com LPS.⁵⁴

Estudos concluem que o 6-shogaol tem importância no tratamento de doenças neurodegenerativas.⁵⁴

8. Conclusão

É urgente a pesquisa e a criação de novos compostos que permitam retardar, evitar a progressão ou até mesmo curar a doença, uma vez que a terapêutica atual só permite tratar a sintomatologia e não permite um prolongamento do tempo de vida dos doentes.⁴

É inquestionável o facto de as plantas terem tido um papel preponderante em termos da terapêutica da doença de Alzheimer, ou não fossem alguns fármacos da terapêutica atual derivados totalmente ou parcialmente de plantas (como o caso da galantamina ou rivastigmina respetivamente).⁵⁷

Muitas das plantas abordadas, apresentam propriedades antioxidantes, capacidade de induzir o crescimento de neuritos, capacidade de preservação da acetilcolina e capacidade de melhoria da função cognitiva, propriedades essenciais para a eficácia de uma possível terapêutica da doença de Alzheimer a partir de compostos de origem vegetal.

Existem também muitos estudos realizados *in vitro* que permitem tirar conclusões acerca de alguns compostos mas que depois não aplicáveis a estudos *in vivo* ou em ensaios clínicos e acabam por se revelarem de baixa utilidade.

Um facto questionável é a particularidade de alguns estudos não apresentarem metodologias adequadas ou eficazes acabando por apresentar resultados promissores que, após análise detalhada, revelam falhas importantes.

Outros estudos permitem desmistificar o uso de algumas plantas na medicina tradicional como é o caso da *Curcuma longa* uma vez que esta planta segundo alguns estudos possui uma baixa biodisponibilidade oral e não apresenta quaisquer efeitos a nível cognitivo.⁵⁰

Outros estudos permitem confirmar o uso da planta na medicina tradicional como é o caso da *Huperzia serrata* em que realmente foram verificados efeitos benéficos em termos cognitivos.^{50,55}

Apesar de todas estas propriedades com potencial terapêutico são necessários mais estudos para que se consigam pesquisar novos alvos e novos compostos de origem vegetal com potencial para evitar a progressão ou até mesmo com capacidade de curar a doença de Alzheimer, desde que realizados sobre uma base rigorosa em termos metodológicos.

9. Referências bibliográficas

1. Prince, M. Epidemiology of dementia. *Psychiatry* **6**, 488–490
2. Reitz, C., Brayne, C. & Mayeux, R. Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat. Publ. Gr.* **7**, 137–152 (2011).
3. a.a. Plano Nacional de Intervenção Alzheimer. 28 (2009).
4. Dipiro, J. T. *et al.* *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach.* (2008). doi:10.1016/S0163-7258(02)00291-7
5. Ballard, C. *et al.* Alzheimer's disease. *Lancet* **377**, 1019–1031 (2011).
6. Castellani, R. J., Rolston, R. K. & Smith, M. A. Alzheimer disease. *Disease-a-Month* **56**, 484–546 (2010).
7. Ballatore, C., Lee, V. M.-Y. & Trojanowski, J. Q. Tau-mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease and related disorders. *Nat. Rev. Neurosci.* **8**, 663–672 (2007).
8. Lee, Y. J., Han, S. B., Nam, S. Y., Oh, K. W. & Hong, J. T. Inflammation and Alzheimer's disease. *Arch. Pharm. Res.* **33**, 1539–1556 (2010).
9. Francis, P. T., Parsons, C. G. & Jones, R. W. Rationale for combining glutamatergic and cholinergic approaches in the symptomatic treatment of Alzheimer's disease. *Expert Rev. Neurother.* **12**, 1351–1365 (2012).
10. Rates, S. M. Plants as source of drugs. *Toxicon* **39**, 603–13 (2001).
11. Balunas, M. J. & Kinghorn, a. D. Drug discovery from medicinal plants. *Life Sci.* **78**, 431–441 (2005).
12. Zengin, G., Sarikurucu, C., Aktumsek, A., Ceylan, R. & Ceylan, O. A comprehensive study on phytochemical characterization of *Haplophyllum myrtifolium* Boiss. endemic to Turkey and its inhibitory potential against key enzymes involved in Alzheimer, skin diseases and type II diabetes. *Ind. Crops Prod.* **53**, 244–251 (2014).
13. Tayeb, H. O., Yang, H. D., Price, B. H. & Tarazi, F. I. Pharmacotherapies for Alzheimer's disease: Beyond cholinesterase inhibitors. *Pharmacol. Ther.* **134**, 8–25 (2012).
14. Thies, W. & Bleiler, L. 2011 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement.* **7**, 208–244 (2011).
15. Ferri, C. P. *et al.* Global prevalence of dementia: A Delphi consensus study. *Lancet* **366**, 2112–2117 (2005).
16. Bertram, L., Lill, C. M. & Tanzi, R. E. The Genetics of Alzheimer Disease : Back to the Future. *Neuron* **68**, 270–281 (2010).
17. Blennow, K., de Leon, M. J. & Zetterberg, H. Alzheimer's disease. *Lancet* **368**, 387–403 (2006).
18. Haass, C. & Selkoe, D. J. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid beta-peptide. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **8**, 101–112 (2007).
19. Jellinger, K. A. Alzheimer 100 - Highlights in the history of Alzheimer research. *J. Neural Transm.* **113**, 1603–1623 (2006).
20. Ramirez-Bermudez, J. Alzheimer's Disease: Critical Notes on the History of a Medical Concept. *Arch. Med. Res.* **43**, 595–599 (2012).
21. Tanzi, R. E. A brief history of Alzheimer's disease gene discovery. *J. Alzheimer's Dis.* **33**, (2013).
22. Hardy, J. A Hundred Years of Alzheimer's Disease Research. *Neuron* **52**, 3–13 (2006).

23. Selkoe, D. J. & Podlisny, M. B. Deciphering the genetic basis of Alzheimer's disease. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* **3**, 67–99 (2002).
24. Tanzi, R. E. & Bertram, L. Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: A genetic perspective. *Cell* **120**, 545–555 (2005).
25. Bettens, K., Sleegers, K. & Van Broeckhoven, C. Current status on Alzheimer disease molecular genetics: From past, to present, to future. *Hum. Mol. Genet.* **19**, 4–11 (2010).
26. Bekris, L. M., Yu, C.-E., Bird, T. D. & Tsuang, D. W. Genetics of Alzheimer Disease. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* **23**, 213–227 (2010).
27. St George-Hyslop, P. H. & Petit, A. Molecular biology and genetics of Alzheimer's disease. *Comptes Rendus - Biol.* **328**, 119–130 (2005).
28. Tanzi, R. E. The genetics of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **2**, a006296– (2012).
29. Ertekin-Taner, N. Genetics of Alzheimer's Disease: A Centennial Review. *Neurol. Clin.* **25**, 611–667 (2007).
30. Krstic, D. & Knuesel, I. Deciphering the mechanism underlying late-onset Alzheimer disease. *Nat. Rev. Neurol.* **9**, 25–34 (2013).
31. Kamboh, M. I. Molecular genetics of late-onset Alzheimer's disease. *Ann. Hum. Genet.* **68**, 381–404 (2004).
32. Querfurth, H. W. & LaFerla, F. M. Alzheimer's Disease. *N. Engl. J. Med.* **362**, 329–344 (2010).
33. Karran, E., Mercken, M. & De Strooper, B. The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: an appraisal for the development of therapeutics. *Nat. Rev. Drug Discov.* **10**, 698–712 (2011).
34. Cárdenas, A. M., Ardiles, A. O., Barraza, N., Baéz-Matus, X. & Caviedes, P. Role of Tau Protein in Neuronal Damage in Alzheimer's Disease and Down Syndrome. *Arch. Med. Res.* **43**, 645–654 (2012).
35. Sardi, F. *et al.* Alzheimer's disease, autoimmunity and inflammation. The good, the bad and the ugly. *Autoimmun. Rev.* **11**, 149–153 (2011).
36. Wolozin, B., Kellman, W., Ruosseau, P., Celesia, G. G. & Siegel, G. Decreased Prevalence of Alzheimer Disease Associated With 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors. *Arch. Neurol.* **57**, 1439 (2000).
37. Luchsinger, J. A., Tang, M., Stern, Y., Shea, S. & Mayeux, R. Diabetes Mellitus and Risk of Alzheimer's Disease and Dementia with Stroke in a Multiethnic Cohort. *Am. J. Epidemiol.* **154**, 635–641 (2001).
38. Grimm, A., Lim, Y., Mensah-Nyagan, A. G., Götz, J. & Eckert, A. Alzheimer's Disease, Oestrogen and Mitochondria: an Ambiguous Relationship. *Mol. Neurobiol.* **46**, 151–160 (2012).
39. Ferrer, I. Altered mitochondria, energy metabolism, voltage-dependent anion channel, and lipid rafts converge to exhaust neurons in Alzheimer's disease. *J. Bioenerg. Biomembr.* **41**, 425–431 (2009).
40. Farlow, M. R. & Cummings, J. L. Effective Pharmacologic Management of Alzheimer's Disease. *Am. J. Med.* **120**, 388–397 (2007).
41. Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. (2011). doi:978-1-4731-1898-0
42. Scerri, C. Pharmacotherapeutic approaches in the treatment of Alzheimer's Disease. *J. Malta Coll. Pharm. Pract.* (2006).
43. Pompili, A., Arnone, B. & Gasbarri, A. Estrogens and memory in physiological and neuropathological conditions. *Psychoneuroendocrinology* **37**, 1379–1396 (2012).

44. Henderson, V. Estrogens, Episodic Memory, and Alzheimer's Disease: A Critical Update. *Semin. Reprod. Med.* **27**, 283–293 (2009).
45. Maki, P. M. & Henderson, V. W. Hormone therapy, dementia, and cognition: the Women's Health Initiative 10 years on. *Climacteric* **15**, 256–262 (2012).
46. Hoozemans, J. J. M., Veerhuis, R., Rozemuller, J. M. & Eikelenboom, P. Soothing the inflamed brain: effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on Alzheimer's disease pathology. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* **10**, 57–67 (2011).
47. Rajanikant, G. K., Zemke, D., Kassab, M. & Majid, A. The therapeutic potential of statins in neurological disorders. *Curr. Med. Chem.* **14**, 103–12 (2007).
48. Silva, T., Teixeira, J., Remiao, F. & Borges, F. Alzheimer's disease, cholesterol, and statins: The junctions of important metabolic pathways. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **52**, 1110–1121 (2013).
49. Willey, J. Z. & Elkind, M. S. V. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl–Coenzyme A Reductase Inhibitors in the Treatment of Central Nervous System Diseases. *Arch. Neurol.* **67**, 1062–1067 (2010).
50. Wollen, K. A. Alzheimer's Disease: The Pros and Cons of Pharmaceutical, Nutritional, Botanical, and Stimulatory Therapies, with a Discussion of Treatment Strategies from the Perspective of Patients and Practitioners. *Altern. Med. Rev.* **15**, 223–244 (2010).
51. Osborn, G. G. & Saunders, A. V. Current treatments for patients with Alzheimer disease. *J. Am. Osteopath. Assoc.* **110**, S16–26 (2010).
52. Lleó, A., Greenberg, S. M. & Growdon, J. H. Current pharmacotherapy for Alzheimer's disease. *Annu. Rev. Med.* **57**, 513–533 (2006).
53. Kim, J., Lee, H. J. & Lee, K. W. Naturally occurring phytochemicals for the prevention of Alzheimer's disease. *J. Neurochem.* **112**, 1415–1430 (2010).
54. Venkatesan, R., Ji, E. & Kim, S. Y. Phytochemicals that regulate neurodegenerative disease by targeting neurotrophins: a comprehensive review. *Biomed Res. Int.* **2015**, 814068 (2015).
55. Essa, M. M. *et al.* Neuroprotective effect of natural products against Alzheimer's disease. *Neurochem. Res.* **37**, 1829–1842 (2012).
56. Mantle, D., Pickering, A. T. & Perry, E. K. Medicinal Plant Extracts for the Treatment of Dementia. *CNS Drugs* **13**, 201–213 (2000).
57. Paula, A., Belén, M., Julia, M., Paola, N. & Cavallaro, V. Natural AChE Inhibitors from Plants and their Contribution to Alzheimer ' s Disease Therapy. *Curr. Neuropharmacol.* **11**, 388–413 (2013).