

Artigo

Doença de Alzheimer: Caracterização, Evolução e Implicações do Processo Neuroinflamatório**Viegas, F. P. D.; Simões, M. C. R.; Rocha, M. D.; Castelli, M. R.; Moreira, M. S.; Viegas Junior, C. ****Rev. Virtual Quim.*, 2011, 3 (4), 286-306. Data de publicação na Web: 20 de outubro de 2011<http://www.uff.br/rvq>**Alzheimer's Disease: Characterization, Evolution and Implications of the Neuroinflammatory Process**

Abstract: Alzheimer's Disease (AD) is a neurodegenerative disease characterized by a progressive memory loss and severe cognition decline, associated to degradation of cholinergic neurons in many areas of central nervous system (CNS), with a dramatic reduction in neurotransmitters, specially acetylcholine. The illness progression is also accompanied by behavior changes, leading to individual incapacity and depression, and evolving to dementia and death. AD is related to cerebral aging and located loss of neurons, mainly at hippocampus and basal pro-encephalic tissue. Pathohistologically, AD is characterized by extracellular deposits of senile plaques formed by insoluble fragments of amyloid protein precursor (A β) and intracellular neurofibrillary tangles in the brain, constituted by fragments of hyperphosphorylated TAU protein, with a massive loss in neurons. Despite typical behavior aspects of AD installation, recent studies, especially from the last decade, have evidenced the occurrence of a complex inflammatory process in the neuronal tissue. The relevancy of neuroinflammation in the installation, progression and severity of AD, as well as the mechanisms of immune system activation and key cells in the initial shot of inflammatory cascade in CNS, as microglia and astrocytes, have been demonstrated by important reviews in the literature. Activation of microglia can lead to recruitment of astrocytes that increase the inflammatory response to the extracellular A β deposits. This neuroinflammatory component of AD is additionally characterized by a local acute phase response mediated by cytokines, complement cascade activation and induction of an enzymatic inflammatory system, as induced NO synthase (iNOS) and generation of cyclooxygenase 2 (COX-2). Then, astrocytes participate of the degradation and remotion of A β , acting as a protective barrier between A β deposits and neurons. The multifactorial character of the inflammatory response is characterized by the occurrence of a wide diversity of pro- and anti-inflammatory mediators, some of them being responsible for promotion of neurodegenerative mechanisms, while others could limit the advance of inflammation or exert benefit neurotrophic effects. Therefore, it includes not only a single mediator, but a set of inflammatory agents that would determine the prevalence of benefic or deleterious effects during AD progression.

Keywords: Alzheimer's Disease; Neurodegeneration; Neuroinflammation.

Resumo

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa, caracterizada pela diminuição progressiva da memória e declínio severo da cognição, associados com a degradação de neurônios colinérgicos em muitas áreas do Sistema Nervoso Central (SNC), acompanhada de dramática redução de neurotransmissores, entre os quais a acetilcolina (ACh) é o mais importante. A evolução da doença é acompanhada de alterações comportamentais, que evoluem à incapacitação do indivíduo e depressão, culminando em demência e morte. A DA está relacionada com o envelhecimento cerebral e perda localizada de neurônios, principalmente do hipocampo e do pró-encéfalo basal. Histopatologicamente, a DA é caracterizada pelo depósito no cérebro de placas senis extracelulares, formadas por fragmentos insolúveis de peptídeo β -amiloide (β A) e de emaranhados neurofibrilares intracelulares, formados por desestruturação do citoesqueleto dos microtúbulos, devido à hiperfosforilação da proteína TAU, acompanhada por perda massiva de neurônios.

Além dos aspectos comportamentais típicos da instalação da DA, estudos realizados especialmente na última década evidenciaram a ocorrência de um complexo processo inflamatório no tecido neuronal. A relevância da neuroinflamação na instalação, progressão e na severidade da DA, assim como dos mecanismos de ativação do sistema imune e de células-chave ao disparo da cascata inflamatória no SNC, como as microglias e astrócitos, têm sido demonstrada na literatura em importantes trabalhos de revisão. A ativação das microglias pode levar ao recrutamento de astrócitos, que aumentam a resposta inflamatória aos depósitos de β A extracelulares. Este componente neuroinflamatório da DA é adicionalmente caracterizado por uma fase de resposta aguda local mediada por citocinas, ativação da cascata complemento e indução de um sistema enzimático inflamatório, como NO sintase induzida (iNOS), ou seja, a síntese do óxido nítrico(NO), um importante neurotransmissor, além da geração de ciclooxigenase-2 (COX-2). Os astrócitos, por sua vez, participam da degradação e remoção do β A, servindo de barreira protetora entre os depósitos de β A e os neurônios. O caráter multifatorial da resposta inflamatória é caracterizado pela ocorrência de uma grande diversidade de mediadores pró- e anti-inflamatórios, sendo muitos destes responsáveis pela promoção de mecanismos neurodegenerativos, enquanto outros podem limitar o avanço da inflamação ou exercer efeitos neurotróficos benéficos. Portanto, não será um único mediador, mas um conjunto de agentes inflamatórios que determinarão a prevalência de efeitos deletérios ou benéficos durante a evolução da DA.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; neurodegeneração; neuroinflamação.



* LFQM – Laboratório de Fitoquímica e Química Medicinal; Universidade Federal de Alfenas - UNIFAL-MG; Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700, Centro, 37130-000, Alfenas-MG, Brasil.

✉ viegas@unifal-mg.edu.br ou cvjviegas@gmail.com

DOI: [10.5935/1984-6835.20110034](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20110034)

Doença de Alzheimer: Caracterização, Evolução e Implicações do Processo Neuroinflamatório

Flávia P. D. Viegas,^{a,b} Maria Cecília R. Simões,^{a,b} Miguel D. da Rocha,^{a,b} Maísa R. Castelli,^a Marcella S. Moreira^a e Claudio V. Junior*^{a,b}

^aLFQM - Laboratório de Fitoquímica e Química Medicinal, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Alfenas, Brasil, 37130-000.

^bPrograma de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Alfenas, Brasil, 37130-000.

*viegas@unifal-mg.edu.br ou cvjviegas@gmail.com

Recebido em 7 de junho de 2011. Aceito para publicação em 25 de setembro de 2011

1. Introdução
2. Caracterização, impacto sócio-econômico e evolução da Doença de Alzheimer
3. Inibidores de AChE e o arsenal terapêutico disponível para o tratamento da DA
4. Influência do processo neuroinflamatório na instalação e progresso da DA
5. Conclusões

1. Introdução

A doença de Alzheimer foi descrita pela primeira vez pelo médico alemão Alois Alzheimer, em 1906, durante o 37º Congresso de Psiquiatria do Sudoeste da Alemanha, na cidade de Tübingen. Em sua conferência, intitulada “Uma Doença Peculiar dos Neurônios do Córtex Cerebral”, Alzheimer definiu sua descoberta como uma patologia neurológica, não reconhecida, que cursava com demência, destacando os sintomas de *déficit* de memória, alterações de comportamento, evoluindo para a incapacidade em atividades rotineiras. Mais tarde, Alzheimer ainda viria a descrever os aspectos anatomopatológicos da doença, cujas principais características eram o acúmulo de placas senis, de emaranhados neurofibrilares e a perda neuronal.^{1,2} Quatro anos mais tarde, na oitava edição do “*Handbook of Psychiatry*”, Emil Kraepelin, após estudar casos semelhantes aos descritos por Alzheimer, propôs o nome de Doença de Alzheimer (DA) em homenagem ao seu descobridor.^{1,3} Inicialmente, essa

denominação foi utilizada para os casos de demência pré-senil, mas em 1968 foi demonstrado que as estruturas anatomo-histológicas características da então denominada Doença de Alzheimer ou demência pré-senil também apareciam em indivíduos com demência senil, em que os sintomas se iniciam a partir dos 65 anos, passando a ser considerados como parte da mesma entidade patológica.⁴ Um estudo anatomopatológico publicado em 1970 demonstrou que a maioria das demências que ocorrem no período senil, são decorrentes da DA.⁵ A partir de então, essas duas formas de demência, divididas como pré-senil e senil em razão da idade do surgimento, passaram a ser chamadas e consideradas como uma única entidade: Doença de Alzheimer.⁶

2. Caracterização, impacto sócioeconômico e evolução da Doença de Alzheimer

A DA é caracterizada pela diminuição progressiva

da memória recente e declínio severo da cognição, associados com a degradação de neurônios colinérgicos em muitas áreas do Sistema Nervoso Central (SNC), acompanhada de dramática redução de neurotransmissores, entre os quais a acetilcolina é o mais importante⁷ e leva a alterações comportamentais, evoluindo à demência e morte.⁸ A DA precoce manifesta-se antes dos 60 anos, evolui rapidamente, e está relacionada com alterações genéticas que podem se manifestar em gerações sucessivas, por mutações autossômicas dominantes associadas a três genes alocados no cromossomo 21, identificados como presenilinas 1 e 2 e a apolipoproteína E (APOE) ϵ_4 .⁹⁻¹¹ A DA tardia, por sua vez, tem sido a causa de demência mais comum após os 65 anos e está associada ao aumento da predisposição para a formação de placas senis e de emaranhados neurofibrilares no cérebro, com perdas de neurônios colinérgicos, redução de massa encefálica, dentre outras alterações do SNC. A gênese da doença ainda não está completamente esclarecida, entretanto, sugere-se que fatores ambientais e fenômenos epigenéticos possam contribuir para sua manifestação. Por outro lado, a incidência da DA pode estar relacionada a defeitos genéticos múltiplos, causados por mutações ou susceptibilidade do genoma humano.¹²

A evolução da doença normalmente passa por três fases sintomatológicas distintas, iniciando pela ocorrência de lapsos esporádicos de memória, esquecimento e confusão de rotinas e nomes de familiares, perda de interesse por atividades antes prazerosas e dificuldade na organização de pensamentos e na compreensão de novas informações e rotinas. Numa segunda fase, o paciente passa a demonstrar esquecimento de detalhes de eventos diários e de sua vida passada, perdendo consciência de seu estado, apresentando dificuldades para vestir-se e alimentar-se, podendo ter alucinações, depressão, agitação e comportamento violento. Finalmente, passa a depender de cuidados permanentes, com dificuldade em se comunicar e reconhecer familiares, tornando-se incapaz de realizar atividades básicas como alimentação e higiene pessoal.¹⁰

A elevação da qualidade de vida, como consequência do desenvolvimento tecnológico e dos crescentes avanços da medicina, tem se refletido diretamente no aumento da longevidade em todo o mundo, principalmente em países mais desenvolvidos ou em desenvolvimento. A Organização das Nações Unidas (ONU) considera que a “era do envelhecimento” teve início em 1975 e que essa tendência de envelhecimento cada vez mais precoce,

poderá se estender até meados de 2025.^{13,14}

Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a Europa ocupa a primeira posição na proporção da população com mais de 60 anos de idade (19,8 %), seguida pela América do Norte (16,3 %).¹⁵ Este fenômeno de envelhecimento populacional é também verificado no Brasil, onde a pirâmide etária vem sofrendo notórias e visíveis mudanças nas últimas décadas. A população acima dos 60 anos cresce a cada ano, sendo atualmente de aproximadamente 15 milhões de pessoas, com a projeção de que atinja 15% da população brasileira no ano de 2020. Segundo dados preliminares do último Censo, com 80% da população recenseada em setembro de 2010, o número de idosos com idade superior a 100 anos, já ultrapassa os 17 mil.¹⁶ Paralelamente ao envelhecimento populacional, tem-se observado um aumento na prevalência de doenças intimamente relacionadas à senescência, como as doenças coronarianas, as neoplasias, a osteoporose e as demências.

As síndromes demenciais são morbidades geralmente degenerativas e progressivas que implicam grandes transtornos mental, físico e psicológico.¹⁷ Com o aumento da expectativa média de vida, a DA tem atraído grande atenção, principalmente nos países mais desenvolvidos uma vez que trata-se de um processo neurodegenerativo grave, progressivo e, até o momento, sem cura.¹ A idade é o principal fator de risco, uma vez que sua prevalência passa de 0,7 % em indivíduos com 60-65 anos de idade para cerca de 40 % nos grupos etários acima dos 90 anos. Estes dados revelam a magnitude do problema no Brasil, onde já vivem cerca de 15 milhões de indivíduos com mais de 60 anos. Nos Estados Unidos, a DA está dentre as doenças atuais de maior preocupação do sistema de saúde, uma vez que o paciente perde gradualmente suas funções motoras e psicológicas, passando a depender totalmente de auxílio externo, envolvendo familiares e pessoas próximas, e nos casos mais graves, chegando a custar mais de U\$ 36.000,00/ano ao governo. No Brasil, dados de saúde pública indicam que cerca de 1,2 milhões de pessoas são portadoras da DA, chegando a 4,5 milhões nos Estados Unidos e cerca de 18 milhões em todo o mundo.¹⁸

A DA está relacionada com o envelhecimento cerebral e perda localizada de neurônios, principalmente do hipocampo e do pró-encéfalo basal.¹⁹ Histopatologicamente, caracteriza-se pelo depósito de placas senis e de emaranhados neurofibrilares no cérebro, acompanhada por perda massiva de neurônios.²⁰ O peptídeo β -amiloide (β A) é o principal componente das placas senis^{21,22} e é

produzido por ação de endoproteases (secretases) da membrana glicoproteica, a partir da proteína precursora amiloide (APP), codificada por um gene localizado no cromossomo 21.²³⁻²⁵ Fragmentos de tamanhos específicos deste peptídeo formam agregados fibrilares não-covalentes insolúveis, característicos tanto *in vivo* quanto *in vitro*, que depositam-se no tecido neuronal e estão relacionados à neurotoxicidade da DA.²⁶⁻²⁸

As secretases são enzimas responsáveis pelo processo proteolítico normal da APP, levando à formação de fragmentos β A. Dependendo do sítio de proteólise, estas enzimas são classificadas em α -, β - e γ -secretases. As α -secretases são, provavelmente, fixadas à membrana plasmática e clivam a APP entre os resíduos 16 e 17 da sequência do β A, gerando fragmentos extracelulares solúveis conhecidos como sAPP α , que são normalmente fagocitados pelas microglias e eliminados. Portanto, a quebra da APP por α -secretases inibe a formação de depósitos de β A e constitui a maior rota fisiológica de quebra desta proteína.²⁶⁻³⁰ Estudos em culturas de neurônios

demonstraram que os sAPP α promovem a inibição de inflamação neuronal, da adesão célula-substrato e são neuroprotetores contra uma variedade de insultos.^{29,30} Estudos *in vitro* também indicaram que inibidores de fosfatase, ativadores da proteína quinase C e inibidores de acetilcolinesterase (AChE) aumentam a quebra de APP pela α -secretase, aumentando a liberação de sAPP α e diminuindo a formação de β A.³¹⁻³³ Por outro lado, quando a proteólise da APP ocorre por ação de β e γ -secretases, os sítios de clivagem são entre os resíduos de aminoácidos 596-597 e 637-639, respectivamente, ocorrendo liberação de fragmentos insolúveis de β A.^{30,34} As γ -secretases podem quebrar APP em quatro posições diferentes, originando peptídeos β A que variam de 39 a 43 resíduos de aminoácidos, sendo o resíduo β A₁₋₄₀ formado em maior quantidade. Resíduos β A₁₋₄₂ e β A₁₋₄₃ são minoritários, porém são as espécies mais encontradas em placas cerebrais³⁵ e estão fortemente relacionados com a progressão da DA (Figura 1).^{34-38a}

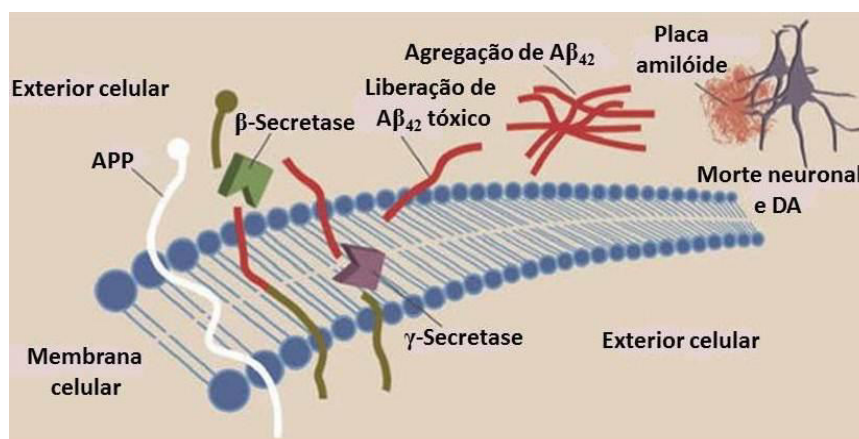


Figura 1. Clivagem da APP por ação de secretases (adaptado da ref. 38b)

Os emaranhados neurofibrilares são formados principalmente pelo acúmulo da proteína Tau, cuja função é estabilizar os microtúbulos dos axônios, estruturas responsáveis pela formação e manutenção dos contatos interneuronais. Essas funções são alteradas quando a proteína Tau é modificada por um processo anormal de hiperfosforilação.³⁹

Vários estudos demonstraram que a DA está relacionada com redução nas taxas de acetilcolina (ACh) e outros neurotransmissores como noradrenalina, dopamina, serotonina, glutamato e substância P. Análises de tecidos cerebrais e ensaios farmacológicos também evidenciaram uma redução

no número de receptores nicotínicos e muscarínicos M₂ de ACh, muitos destes localizados nas terminações colinérgicas pré-sinápticas, preservando os receptores muscarínicos M₁ e M₂ pós-sinápticos. A deficiência de ACh ocorre por atrofia dos núcleos basais de Meynert, estruturas responsáveis pela produção da enzima colina acetiltransferase (CAT) que, por sua vez, é responsável pela catálise da síntese de ACh. Como consequência desta atrofia, há uma diminuição na produção de CAT e, portanto, uma diminuição na geração de ACh (Figura 2).^{40a-c}

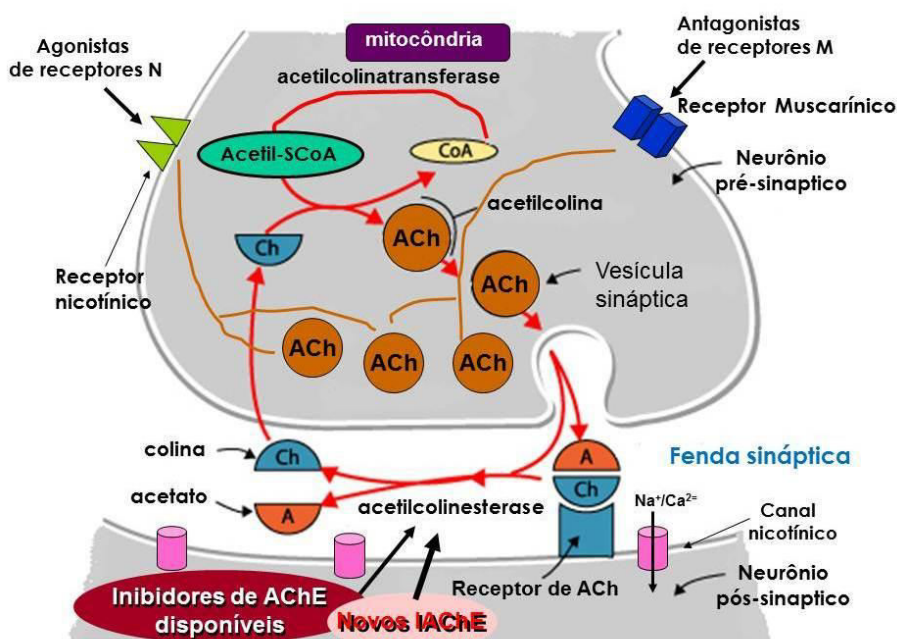


Figura 2. Esquema do processo sináptico e da liberação de ACh, com envolvimento dos receptores nicotínicos (N) e muscarínicos (M) e os possíveis alvos para fármacos em uso e em avaliação clínica (Adaptação dos autores em figura retirada da internet)

A terapêutica atual da DA está baseada em três pilares: melhorar a cognição, retardar a evolução da doença e atenuar os sintomas e alterações comportamentais. A principal estratégia de tratamento, conhecida como “Hipótese Colinérgica”, visa retardar ou amenizar o déficit colinérgico pela inibição parcial da atividade da AChE e inspirou todos os fármacos disponíveis atualmente para o tratamento da DA, além de outros vários em estágios pré-clínicos.^{41,42} Entretanto, estes fármacos atuam no restabelecimento da função colinérgica, aliviando os sintomas da doença, retardando sua evolução e garantindo uma melhor qualidade de vida ao paciente, sem, contudo, oferecer a cura efetiva.

Outra premissa que norteia a pesquisa por novas entidades químicas úteis ao tratamento da DA é a “Hipótese Amiloide”. Surgida em 1992, esta outra hipótese terapêutica está baseada na intervenção na formação dos fragmentos insolúveis de β A, por consequência, na formação e deposição das placas amiloides relacionadas à instalação e avanço da doença, na morte celular, no processo neuroinflamatório e na histopatologia geral da DA. A estreita correlação entre a severidade da doença e a densidade das placas amiloides no cérebro humano, fazem da busca por substâncias que bloqueiem ou revertam a formação destes agregados proteicos insolúveis uma área de grande interesse atual.

Entretanto, a despeito de vários candidatos em fase pré-clínica de avaliação, o arsenal terapêutico disponível conta somente com medicamentos que tratam a DA por vias de manutenção da atividade dos sistemas colinérgicos remanescentes.⁴³⁻⁴⁵

3. Inibidores de acetilcolinesterase e o arsenal terapêutico disponíveis para o tratamento da DA

A busca por novas entidades químicas (NEQs), capazes de interferir no avanço da DA, tem encontrado na química de produtos naturais uma importante contribuição, tanto de moléculas ativas, como de novos esqueletos que têm servido de modelos para o planejamento sintético NEQs ativas, a exemplo da huperzina A (1), licoramina (2) etenuigenina (3) (Figura 3). A maioria destas NEQs atua inibindo a atividade da enzima AChE, responsável pela hidrólise de acetilcolina (ACh) em colina e acetato, mas há estudos bastante consistentes sobre anti-inflamatórios, antioxidantes, inibidores de secretases e neuroprotetores.^{40,46,47}

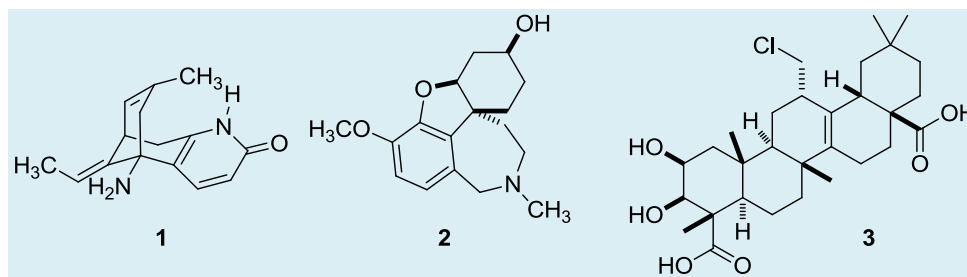


Figura 3. Exemplos de produtos naturais com propriedades inibidoras de AChE e neuroprotetoras

Os inibidores de acetilcolinesterase (IACHEs) com finalidades terapêuticas são classificados, de acordo com a estrutura e com o mecanismo de ação em: a) pseudo-irreversíveis, que incluem os carbamatos que formam um complexo carbamoilante com um resíduo de serina na tríade catalítica da AChE e possuem como protótipo a fisostigmina (**9**, Figura 4), produto

natural cuja estrutura básica levou ao desenvolvimento da rivastigmina (**6**); b) reversíveis, caracterizados por ligantes que interagem reversivelmente com a enzima próximo ao sítio catalítico, como é o caso das aminoacridinas (p.e. **4**), as *N*-benzilpiperidinas (p.e. **5**) e alguns alcaloides (p.e. **7**, Figura 4).⁴⁸

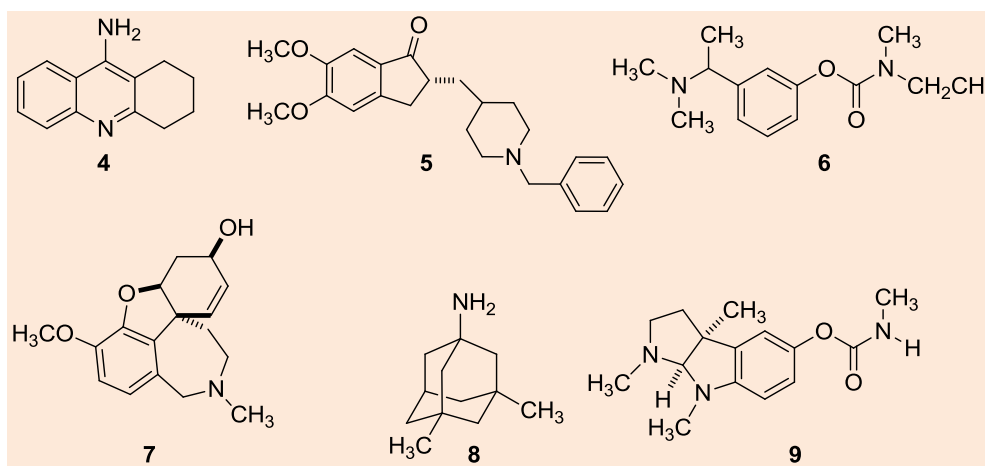


Figura 4. Fármacos comercializados para tratamento da DA e a fisostigmina (**9**), produto natural protótipo da rivastigmina

O primeiro fármaco comercial para o tratamento da DA foi a tacrina (THA, Cognex[®], **4**), aprovada em 1993. Seu mecanismo de ação está baseado na inibição tanto da AChE como da butirilcolinesterase (BuChE), efetiva em pacientes com DA de intensidade leve a moderada. Entretanto, após pouco tempo de comercialização, teve seu uso restrito em alguns países devido a sua toxicidade hepática e baixa biodisponibilidade, sendo recomendada apenas para pacientes que não respondem ou toleram os demais medicamentos disponíveis. Apesar disso, sua estrutura tem sido amplamente utilizada no planejamento de muitos outros análogos ativos, com diferentes índices de seletividade e menor toxicidade, a exemplo das huprinas, bis-tacrinas, tacripirinas dentre outros derivados de estrutura híbrida.^{47, 49a-x}

Atualmente, existem somente 4 fármacos aprovados e disponíveis comercialmente para o

tratamento da DA: donepezil (Aricept[®], **5**), rivastigmina (Exelon[®], **6**), galantamina (Reminyl[®], **7**) e memantina (Namenda[®], **8**, Figura 4).

A galantamina (**7**, Figura 4) é um produto natural que atua como agonista de receptores nicotínicos e tem sido bastante estudada como protótipo para o desenvolvimento de novos candidatos a fármacos anticolinesterásicos.⁵⁰ Seu efeito terapêutico é consequência de um mecanismo de ação duplo: inibindo a AChE e modulando o receptor nicotínico pré-sináptico, promovendo assim uma maior liberação de ACh na fenda sináptica.⁵¹

A rivastigmina (**6**) é um inibidor reversível de colinesterases, planejado por modificação estrutural da fisostigmina (**9**, Figura 4), capaz de inibir tanto a AChE como a BuChE. Sua utilização é indicada para o tratamento dos estágios leve à moderado da DA e

também na terapêutica da Doença de Parkinson (DP), sendo que seu uso oral para a DA foi aprovado 2000 e, somente em 2006, para o tratamento da DP.⁵²⁻⁵⁵

Dentre os fármacos disponíveis atualmente, a memantina (**8**) foi o último fármaco aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration*) em 2006, sendo também o único que não atua na inibição da AChE. A memantina atua como antagonista de receptores de glutamato do tipo *N*-metil-D-aspartato (NMDA), evitando um influxo excessivo de cálcio (Ca^{2+}).⁴⁸ Nas sinapses, após o estímulo do neurônio pré-sináptico, ocorre a liberação de glutamato, que liga-se aos receptores NMDA e estimula a entrada de íons de Ca^{2+} no citoplasma do neurônio. O influxo de Ca^{2+} induz a produção de nNOS (NO sintase neuronal) que, por sua vez, leva à liberação de óxido nítrico (NO) nos neurônios pós-sinápticos, funcionando como mensageiro para a pré-sinapse e reiniciando todo o processo.⁵⁶ Devido ao seu mecanismo de ação diferenciado, evitando a liberação excessiva de glutamato, que em altas concentrações torna-se excitotóxico e leva à morte neuronal, a memantina vem sendo indicada para os casos de evolução moderada a severa da DA.⁴⁰

O donepezil (**5**), também conhecido como E2020, surgiu na década de 80 como um inibidor reversível e não-competitivo da AChE,^{50,57-59} sendo o segundo fármaco aprovado pelo FDA e que rapidamente ganhou destaque por ser muito menos tóxico que a tacrina, sendo também 1250 vezes mais seletivo para AChE do que para BuChE.^{57,58,60} Vários estudos computacionais e de mecanismo de ação apontam que a seletividade deste fármaco é decorrente das subunidades *N*-benzilpiperidina e indanona, que conferem maior afinidade e especificidade para AChE.⁵⁹ Quanto aos aspectos farmacodinâmicos, o donepezil atua na inibição da AChE, aumentando a disponibilidade de ACh intra-sináptica⁵⁷, com poucos efeitos colaterais, a maioria de natureza colinérgica e de caráter transitório como náuseas, vômitos e tremores.^{61,62} Quanto aos aspectos farmacocinéticos, o donepezil apresenta uma absorção linear, atingindo a concentração plasmática máxima em 3-5 horas após a administração, sem influência da alimentação.^{57,62} Além disso, o donepezil demonstra boa transposição da barreira hematoencefálica, atingindo concentração cerebral cerca de 7 vezes maior que no plasma, sendo, portanto, considerado um inibidor de ação central.⁵⁹ O donepezil é largamente metabolizado no fígado e a sua via principal de excreção, juntamente com seus metabólitos, é a renal, o que exige cautela na administração em pacientes com insuficiência renal e hepática.^{50,57-60} Estudos controlados duplo-cego, com

mais de 1000 pacientes, revelaram que o uso de donepezil resultou em significativa melhora na memória, concentração, linguagem e raciocínio, sem sinais de toxicidade hepática.⁵⁶ Em virtude do perfil farmacocinético e de sua menor toxicidade em relação aos demais inibidores de AChE, o donepezil vem sendo utilizado como fármaco de primeira escolha no tratamento de pacientes com DA.^{62,63}

A BuChE, também conhecida como colinesterase sérica ou acilcolina-acilidrolase, está presente principalmente nas células gliais, no tecido endotelial e nos neurônios. Juntamente com a AChE, a BuChE é responsável pela modulação dos níveis de acetilcolina e, portanto, também é um alvo terapêutico compatível com a hipótese colinérgica, a principal estratégia terapêutica para o tratamento da DA.^{64,65} Dentre os fármacos comerciais, apenas a tacrina (**4**) e a rivastigmina (**6**) inibem concomitantemente a AChE e a BuChE. As cinéticas de hidrólise da ACh por estas duas enzimas são distintas, variando de acordo com a concentração disponível do substrato. Assim sendo, em condições onde a concentração de ACh é baixa, a BuChE é menos eficiente. Por outro lado, altas concentrações de ACh levam à inibição da AChE, tornando a BuChE mais eficiente no processo de hidrólise. Este comportamento diferenciado vem sendo explorado racionalmente no planejamento e desenvolvimento de novos inibidores seletivos, uma vez que a inibição da BuChE é considerada uma via terapêutica útil e eficaz na manutenção dos níveis colinérgicos em pacientes em que atividade da AChE esteja suprimida.⁶⁵

Estudos de novas abordagens de intervenção quimioterápica vêm apontando para métodos de controle da DA, baseados na ação de fármacos capazes de inibir as β - e γ -secretases, que promovem a clivagem da APP em fragmentos insolúveis e, conseqüentemente, o depósito de neurofibrilas. Outros estudos já apresentam resultados promissores a partir da inibição da atividade de quinases relacionadas com o processo de hiperfosforilação anormal da proteína Tau. Esta proteína está associada à constituição dos microtúbulos, estruturas relacionadas à nutrição e funcionalidade neuronal, que ao sofrer hiperfosforilação, degrada-se liberando fragmentos insolúveis que se enovelam e depositam intracelularmente no hipocampo, córtex cerebral e outras regiões essenciais à função cognitiva.^{40b}

Numa abordagem relativamente recente, acredita-se que ligantes duplos que possam interagir tanto com o sítio ativo e com o sítio periférico ao mesmo tempo poderão ser mais eficientes do que os inibidores disponíveis.^{66,67} Neste contexto, o planejamento de novos inibidores de AChE baseados

em hibridação molecular considera que a inclusão de fragmentos estruturais de um mesmo fármaco ou fármacos diferentes, pode resultar em agentes capazes de interagir simultaneamente com o sítio catalítico e periférico da enzima, ou inibir com certa seletividade a AChE e a BuChE, ou, ainda, atuar como inibidor de colinesterases e sobre outros alvos moleculares envolvidos na patogênese da DA. Esta

estratégia tem sido bastante comum no planejamento de novos candidatos a protótipos de anticolinesterásicos a exemplo dos trabalhos envolvendo a *bis*-tacrina (**10**) e seus derivados (p.e. **11**), as huprinas 10 (**12**), 11 (**13**) e 12 (**14**) híbridos moleculares da tacrina e das huperzinas e derivados híbridos huperzinas A-tacrina (**15,16 e 17**).^{66,67,49b,e,h,k,n,p,s}

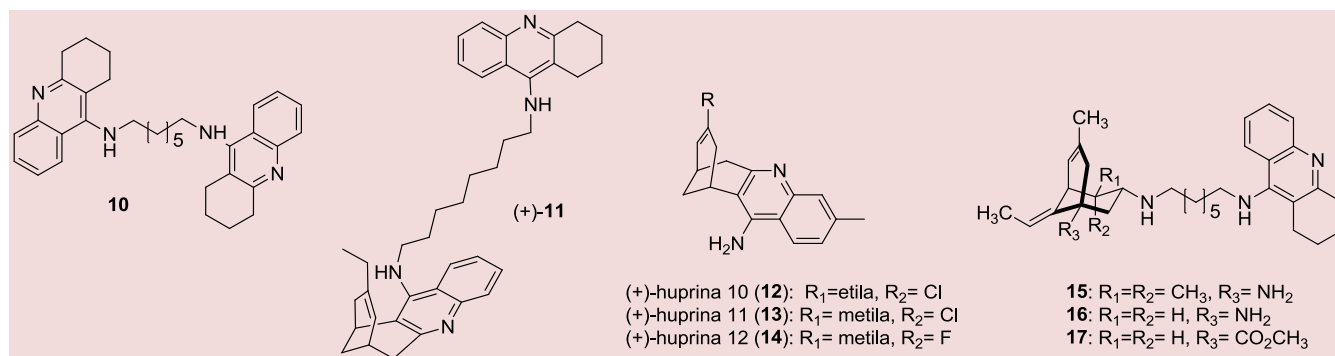


Figura 5. Estruturas da *bis*-tacrina (**10**), do derivado **11**, das huprinas 10 (**12**), 11 (**13**) e 12 (**14**) e dos híbridos tacrina-huperzina A (**15**, **16**, **17**), exemplos de novos candidatos a protótipos anticolinesterásicos planejados como ligantes de mais de um sítio de ligação ou receptor

A eficiência catalítica da AChE e sua alta reatividade frente a inúmeros inibidores covalentes e não-covalentes parece originar-se da arquitetura singular do sítio ativo, constituído por uma tríade de aminoácidos, Ser-200, His-440 e Glu-327 para a AChE de *Torpedo californica* (TcAChE, Figura 6).^{37,68a-c} Estruturas de AChE analisadas por raios-X revelaram a existência dois gargalos de profundidades distintas, que se estendem por meio caminho da enzima e contêm o sítio catalítico a 4 Å de sua base. Além do sítio catalítico, vários resíduos de aminoácidos auxiliares, como o Trp-84, que interage com um grupo quaternário da ACh e o Trp-279 (Figura 6),³⁷ localizado na abertura do gargalo que dá acesso ao sítio catalítico, estão sendo considerados como sítios de interação adicional no planejamento de novos inibidores de AChE.^{37,69} A inibição direta do sítio ativo impede a ligação da molécula substrato ou sua hidrólise por ocupação do sítio com uma afinidade alta (a exemplo da tacrina) ou por uma reação irreversível com a serina catalítica, mecanismo pelo qual agem os inseticidas organofosforados e carbamatos.⁶³

Além da tríade catalítica, vários sub-sítios

funcionais periféricos foram identificados. Um sítio aniônico periférico está localizado próximo da superfície da enzima, acima do acesso ao sítio catalítico, no qual o resíduo de Trp-286 exerce função particular como sítio de ligação com a subunidade amônio quaternária da ACh; uma cavidade acílica de ligação, que na AChE humana (huAChE) é constituída por resíduos Gly-122, Trp-236, Phe-295, Phe-297 e Phe-338, é responsável pelo reconhecimento e interação com a subunidade acetila da ACh.^{68b-d} Um sub-sítio hidrofóbico, que inclui resíduos Trp-84, Tyr-130, Tyr-330 e Phe-331, operando por empilhamento de elétrons π (interações do tipo π - π *stacking*) e/ou apolares, é responsável pela acomodação da subunidade alcoólica de um intermediário tetraédrico formado antes da liberação de colina no processo de hidrólise.^{37,68a-e} A estabilização de subunidades carregadas dos substratos ou outros ligantes do sítio ativo da enzima é mediado por interações do tipo cátion- π .^{68a,b,67} Ao final do processo de hidrólise da ACh mediado pela AChE (Figura 7), ocorre acetilação do grupo OH de um resíduo de serina (Ser-200) que, posteriormente, sofre hidrólise, recompondo a estrutura enzimática original (Figura 7).^{37,68a-c,70}

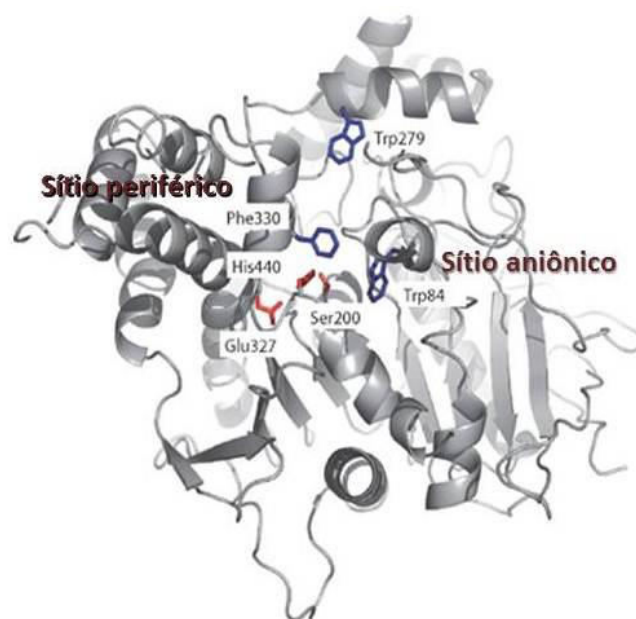


Figura 6. Visão do sítio ativo da AChE e dos resíduos de aminoácidos que constituem a tríade catalítica e o sítio periférico aniônico (Adaptação da ref. 37)

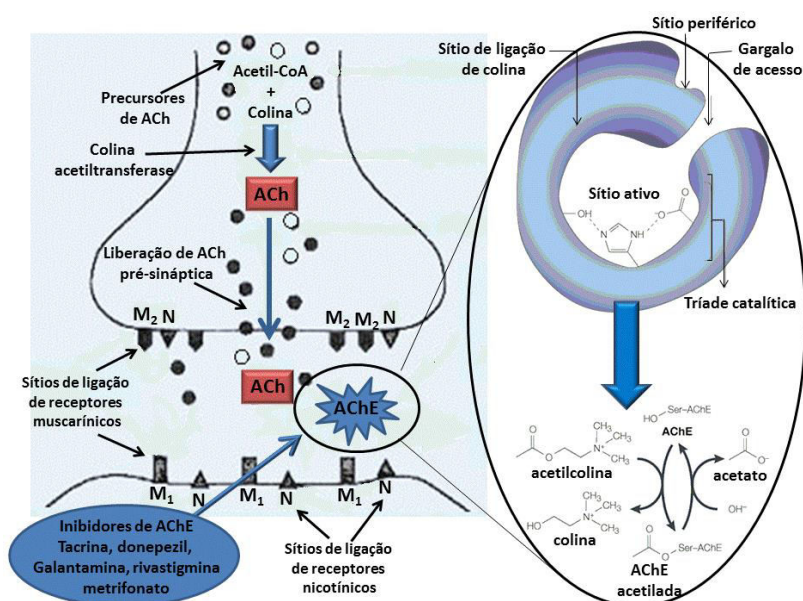


Figura 7. Esquema dos neurônios pré- e pós-sináptico, biossíntese e hidrólise da ACh (adaptada da ref. 70)

No caso de carbamatos, ocorre carbamoilação desta unidade de serina levando à formação de um complexo carbamoil-serina reversível, cerca de 10^7 vezes mais resistente à hidrólise do que seu análogo acetilado, inativando a AChE por maior tempo. Por este motivo, a função carbamato, presente na estrutura da fisostigmina (9) e da rivastigmina (6, Figura 4), aliado ao emprego de diversas técnicas de planejamento racional de fármacos, como bioisosterismo, hibridação molecular, estudos de QSAR (*quantitative structure-activity relationship*) e *docking* vem inspirando o desenho molecular de novos IACHes, como por exemplo a piridostigmina

(18) e neostigmina (19, Figura 8).³⁷

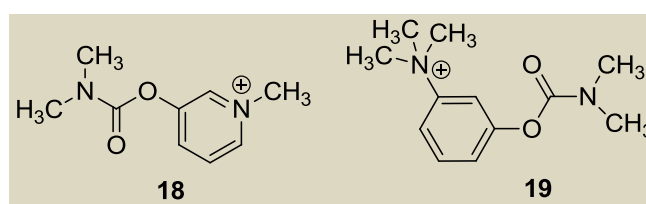


Figura 8. Estruturas da piridostigmina (18) e neostigmina (19), dois carbamatos IACHes

4. Influência do processo neuroinflamatório na instalação e progresso da DA

A inflamação é o resultado de um conjunto de reações complexas em tecidos vascularizados, em resposta à ação de agentes nocivos responsáveis por injúria ou dano tecidual, manifestando-se por migração celular, ativação de leucócitos e reações sistêmicas diversas.⁵⁰ Este tipo de resposta, recrutamento e migração de células de defesa, pode ocorrer no SNC, caracterizando a neuroinflamação.^{41c} Recentemente, inúmeros estudos têm sido publicados abordando os benefícios adicionais que poderiam ser alcançados pelo uso de fármacos anti-inflamatórios esteroidais (AIES) e não-esteroidais (AINES), para o tratamento da neuroinflamação ocasionada pelo estresse oxidativo associado ao depósito de fragmentos tóxicos, à produção de substâncias reativas de oxigênio (ROS), espécies reativas de nitrogênio (RNS) e pela formação de radicais livres associados à instalação e progressão da DA.^{40c,71-73}

Na última década, além dos aspectos comportamentais típicos da instalação da DA, surgiram fortes evidências da ocorrência de um complexo processo inflamatório no tecido neuronal. A relevância da neuroinflamação na instalação, progressão e na severidade da DA, assim como dos mecanismos de ativação do sistema imune e de células-chave ao disparo da cascata inflamatória no SNC, como a microglia e astrócitos, têm sido demonstrada na literatura em importantes trabalhos de revisão.^{74,71-73}

Apesar dos resultados experimentais não serem conclusivos, parece que a deposição anormal de fragmentos insolúveis de β A não é responsável por todo o espectro de sintomas clínicos da doença, principalmente aqueles observados antes da neurodegeneração tornar-se evidente. Alterações inflamatórias são observadas no cérebro, principalmente nas regiões com depósito amiloide, que são ricas em células microgliais ativadas. Estas células fagocíticas constituem cerca de 10% de todas as células do sistema nervoso e representam a primeira linha de defesa contra patógenos invasores, servindo também de sensores especiais para ocorrência de injúria tecidual no cérebro.^{73,75-78} Numa situação patológica, como a neurodegeneração, derrame, tumores ou dano por trauma, estas células são ativadas, migram e fagocitam células mortas ou danificadas, promovendo a eliminação destes fragmentos celulares da área afetada, de modo

semelhante ao que ocorre nos macrófagos fagocíticos no sistema imune periférico.⁷⁹

Embora o β A desempenhe um papel fundamental na fisiopatologia da DA, ainda não está suficientemente comprovado que os depósitos de placas de β A e de emaranhados neurofibrilares sejam os causadores da doença.^{80,81} A formação de neurofibrilas parece estar mais diretamente relacionada ao declínio da habilidade cognitiva, mas sua ocorrência aparentemente se dá muito tardiamente à acumulação de β A. Por outro lado, evidências experimentais apontam que protofibrilas e oligômeros β A₁₋₄₀ e β A₁₋₄₂ contribuiriam mais do que as placas de β A para a injúria tecidual e, conseqüentemente, da disfunção neuronal.⁸² Além destes efeitos tóxicos, o β A pode promover a neurodegeneração por mecanismos paralelos, incluindo a ativação de células microgliais e de astrócitos. Uma vez ativada, a microglia libera uma série de mediadores pró-inflamatórios, incluindo citocinas, fatores complemento, várias espécies radiculares, produtos secretórios tóxicos e NO, todos capazes de contribuir para disfunção e morte neuronal.^{73,74,78}

Vários peptídeos amiloides e a APP podem atuar como potenciais ativadores microgliais. Aparentemente, as células microgliais estão preferencialmente associadas a certos tipos de placas amiloides, indicando que o desenvolvimento da placa e o grau de reação da microglia estão inter-relacionados. Fragmentos de β A estimulam a via dependente do fator nuclear kappa B (NFkB), que é necessário para a transcrição do gene de citocinas, ativação da microglia e de astrócitos reativos. Além do β A, aminoácidos terminais presentes nas placas senis podem induzir astrocitose e morte neuronal, além da ativação da via de proteína-quinase ativada por mitógeno (MAPK).⁷³ A ativação da microglia pode levar ao recrutamento de astrócitos, que aumentam a resposta inflamatória aos depósitos de β A extracelulares. Este componente neuroinflamatório da DA é adicionalmente caracterizado por uma fase de resposta aguda local mediada por citocinas, ativação da cascata complemento e indução de um sistema enzimático inflamatório, como NO sintase induzida (iNOS) e a geração de ciclooxigenase-2 (COX-2).^{74,61} Os astrócitos, por sua vez, participam da degradação e remoção do β A, servindo de barreira protetora entre os depósitos de β A e os neurônios (Figura 9).

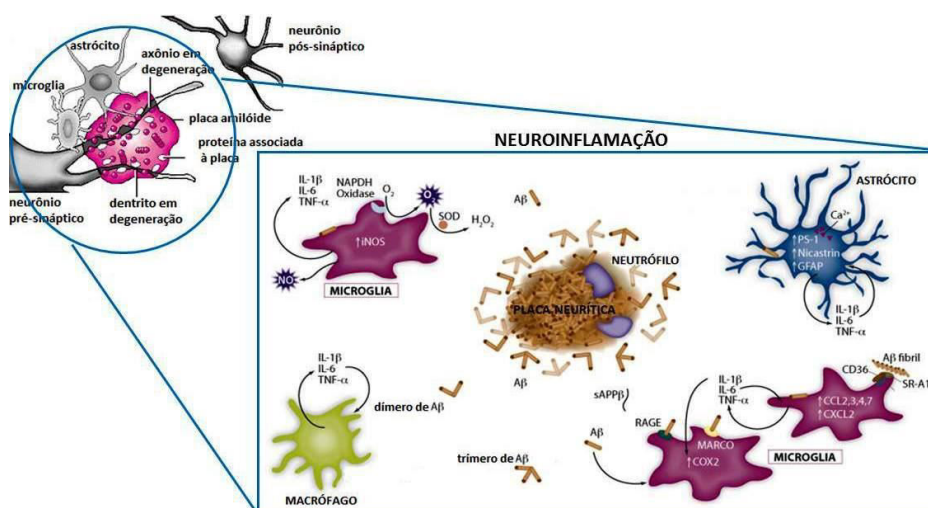


Figura 9. Sinalização do processo inflamatório neuronal por ativação das células microgliais e astrócitos de corrente do depósito de βA (adaptação de figuras retiradas da internet)

Tanto a ativação da microglia como o recrutamento de astrócitos, pode ocorrer nos primeiros estágios de desregulação fisiológica e instalação da DA, antecipando mesmo à deposição de βA . O caráter multifatorial da resposta inflamatória é caracterizado pela ocorrência de uma grande diversidade de mediadores pró- e anti-inflamatórios, sendo muitos destes responsáveis pela promoção de mecanismos neurodegenerativos, enquanto outros podem limitar o avanço da inflamação ou exercer efeitos neurotróficos benéficos. Portanto, não será um único mediador, mas um conjunto de agentes inflamatórios que determinarão a prevalência de efeitos deletérios ou benéficos.^{71,74}

Dentre os principais mediadores inflamatórios relacionados à DA, o sistema complemento parece ser essencial à redução de acúmulos ou à remoção de placas senis induzidas por βA em camundongos. Estudos em modelos de DA com ratos transgênicos, indicam que a ausência do componente C1q do sistema complemento leva à redução da patologia, com menor ativação da microglia e aumento da integridade neuronal. Estes dados sugerem que, em estágios da DA nos quais placas fibrilares estão presentes, C1q exerce um efeito deletério à integridade neuronal, provavelmente pela ativação da via clássica da cascata complemento e do aumento da inflamação.^{71,74}

A produção de quimiocinas no cérebro com DA está relacionado à sua função regulatória na migração microglial e no recrutamento de astrócitos para a área inflamada e, portanto, na extensão da inflamação local.^{71,74,83} Muitas quimiocinas e receptores de quimiocinas têm sido observados em maior expressão em cérebros com DA (Figura 9) e parecem ter papel importante no recrutamento de microglia e astroglia

aos sítios de deposição de βA . Estudos *in vitro* evidenciaram que monócitos humanos estimulados por βA foram capazes de gerar IL-8 (interleucina-8), MCP-1 (Proteína quimiotática de monócitos-1), MIP-1 α (proteína inflamatória de macrófagos tipo 1 α) e MIP-1 β (proteína inflamatória de macrófagos tipo 1 β)⁸³ e que culturas de microglia de pacientes com DA e saudáveis também foram capazes de aumentar a expressão de IL-8, MCP-1, MIP-1 α , após exposição ao βA .⁸⁴

As citocinas associadas à DA incluem várias interleucinas, TNF- α (fator de necrose tumoral α), TGF- β (fator transformador de crescimento β), dentre de outros. Estes mediadores são secretados pelas células microgliais e astrócitos quando migram e fagocitam as placas neuríticas de βA , sendo responsáveis pela regulação da intensidade e duração da resposta imune. Nos astrócitos, a IL-1 induz a produção de IL-6, M-CSF (fator estimulador de colônias de macrófagos) e estimula a atividade de iNOS; além disso, a IL-1 aumenta a atividade de AChE neuronal, a ativação microglial e a produção adicional de IL-1, com incremento da ativação de astrócitos e expressão da citocina S100 β , levando à auto propagação do ciclo inflamatório (Figura 7).^{75,85,86} A IL-6 promove astrogliose, ativação de microglia e estimula a produção de proteínas de fase aguda, além de poder estar envolvida em processos de memória, o que foi sugerido a partir de experimentos com camundongos *knockout* submetidos à ensaios de memória e aprendizado.⁸⁷ Já o TNF- α , apresenta tanto efeitos pró-apoptóticos como anti-apoptóticos, sendo responsável pela maioria das atividades neurotóxicas secretadas pela microglia e monócitos.⁸⁰ Por outro lado, o TNF- α também foi relatado por suas propriedades neuroprotetoras.⁷⁴

Estudos *in vitro* demonstram que o mecanismo de regulação da COX-2 difere dos sistemas celulares periféricos e no SNC, uma vez que nos primeiros ela pode ser expressa em resposta à IL-1 e IL-6, o que não ocorre no SNC.⁷⁴ Culturas de microglias ativadas por LPS (lipopolissacarídeo) e células astrogliais estimuladas por IL-1 β foram capazes de produzir COX-2. Outros estudos, utilizando culturas de células microgliais de camundongos, revelaram que o produto enzimático principal da COX-2 foi a prostaglandina E₂ (PGE₂), que pode, por sua vez, induzir a produção de COX-2 na microglia, podendo explicar a amplificação de COX-2 nestas e em outras células.⁷³ Interessante notar que a COX-1 é proeminentemente expressa na microglia de cérebros humanos saudáveis, parecendo estar pouco elevada em cérebros com DA.⁸⁸ Apesar da contribuição desta isoforma à inflamação na DA não estar comprovada, há vários relatos na literatura de sua relação com a produção de PGE₂ em vários modelos experimentais de injúria aguda cerebral.^{73,81}

As células microgliais, macrófagos e astrócitos expressam rapidamente a iNOS quando submetidos à estimulação por LPS ou citocinas, levando à produção de NO em altas concentrações durante longos períodos, por via independente de Ca²⁺. O papel da iNOS nos mecanismos inflamatórios associados à DA foi evidenciado pelo aumento da presença de nitrotirosina em cérebros com DA, indicando exposição e dano oxidativo por peroxinitrito, um produto intermediário da síntese de NO, podendo explicar outra via de dano neuronal e tecidual.^{89,90}

O estresse oxidativo tem sido apontado como outro fator associado ao desenvolvimento precoce da DA e sustenta novas abordagens para a busca por novas entidades químicas e terapias alternativas eficientes no combate ao dano oxidativo neuronal.⁹¹ Alguns dados indicam que ao menos parte do mecanismo oxidativo é promovido pela liberação de fragmentos peptídicos de β A por ação de β - e γ -secretases.⁷² O conjunto destes peptídeos pode conferir dano oxidativo aos neurônios e células gliais, iniciando alterações na plasticidade sináptica que antecede à formação dos depósitos insolúveis, que culminam com a formação de placas neuríticas. O mecanismo envolvido na citotoxicidade destes peptídeos não está claramente estabelecido, mas há evidências de que possam atuar especificamente em receptores NMDA, cuja ativação está acoplada à produção de ROS, que facilitam a citotoxicidade. Portanto, a NADPH oxidase pode ser comum tanto na produção de ROS induzida por β A como por receptores NMDA, além da ativação de vias de sinalização como MAPK e proteína quinase C (PKC)

que, então, levam à ativação de fosfolipase A2 citosólica (cPLA₂) e liberação de ácido araquidônico (AA). Uma vez liberado, o AA é subsequentemente metabolizado em vários eicosanoides, como o leucotrieno B4 (LTB4) em células epiteliais, astrócitos, microglia e macrófagos. A produção de eicosanoides é um pré-requisito para a inflamação e as fosfolipases A2 (PLA₂s) são enzimas-chave para iniciar a cascata do AA, levando à geração de múltiplos produtos eicosanoicos durante o processo inflamatório agudo e crônico.⁹¹⁻⁹⁷

Estudos epidemiológicos indicam que o uso continuado de AINEs foi capaz de reduzir o risco de desenvolvimento da DA.⁹⁷ Um possível modo de ação desta classe de fármacos seria a inibição seletiva da COX-2, isoforma induzida expressa de modo elevado no cérebro de pacientes portadores da DA,⁹⁸ o que é reforçado por alguns estudos que demonstram que o RNA mensageiro (RNAm) da COX-2 está presente em níveis elevados em áreas cerebrais afetadas pela DA.⁹⁹ Em várias partes do mundo, estudos clínicos têm sido conduzidos para avaliar o efeito de alguns AINEs como tratamento auxiliar da DA, mas os resultados continuam controversos.

Além da contribuição de candidatos a fármacos sintéticos, já sob avaliação em fases pré-clínica e clínica, abordando diferentes estratégias de intervenção na progressão da DA, a química de produtos naturais vem desempenhando papel fundamental na busca por novos candidatos a fármacos ou fitoterápicos capazes de atuar alternativamente no tratamento da DA. Em trabalhos de revisão recentes, Rocha^{40c} e Campos e cols.¹⁰⁰ descrevem os últimos resultados disponíveis na literatura sobre a relação do processo neuroinflamatório e suas implicações no desenvolvimento da DA e outras doenças neurodegenerativas, e como a química de produtos naturais pode ser útil na descoberta de NEQs de valor terapêutico. O uso em animais e voluntários humanos de extratos íntegros e frações de extrato de várias plantas da medicina tradicional em várias partes do mundo, como *Ginkgo biloba*, *Panax ginseng*, *Centella asiática*, *Curcuma longa*, dentre outras, têm revelado o potencial terapêutico destes vegetais, especialmente como neuroprotetores. Além de dados etnofarmacológicos, estudos químicos racionalmente conduzidos revelam uma grande diversidade molecular de metabólitos secundários bioativos, incluindo flavonoides, terpenos, polifenóis, alcaloides e quinonas de diferentes padrões moleculares. Destas classes químicas, várias substâncias são relatadas como candidatos a fármacos promissores, com perfil terapêutico diferenciado, a exemplo dos

ginsenosídeos (**20a-c**), dos ginkgolídeos (**21a-c**), da curcumina (**22**) e do resveratrol (**23**, Figura 10). Estas substâncias têm demonstrado propriedades importantes na regulação de respostas inflamatórias e na neuroproteção em pacientes com DA ou com predisposição ao desenvolvimento da doença, podendo atuar por diferentes vias bioquímicas. O conjunto destas descobertas, portanto, reforçam a

expectativa de descoberta de novas entidades químicas ou novas aplicações para substâncias já conhecidas, que possam ser úteis na prevenção ou modulação de processos oxidativos relacionados à instalação da doença em indivíduos predispostos, além do alívio e retardamento do avanço dos sintomas característicos da DA.¹⁰¹

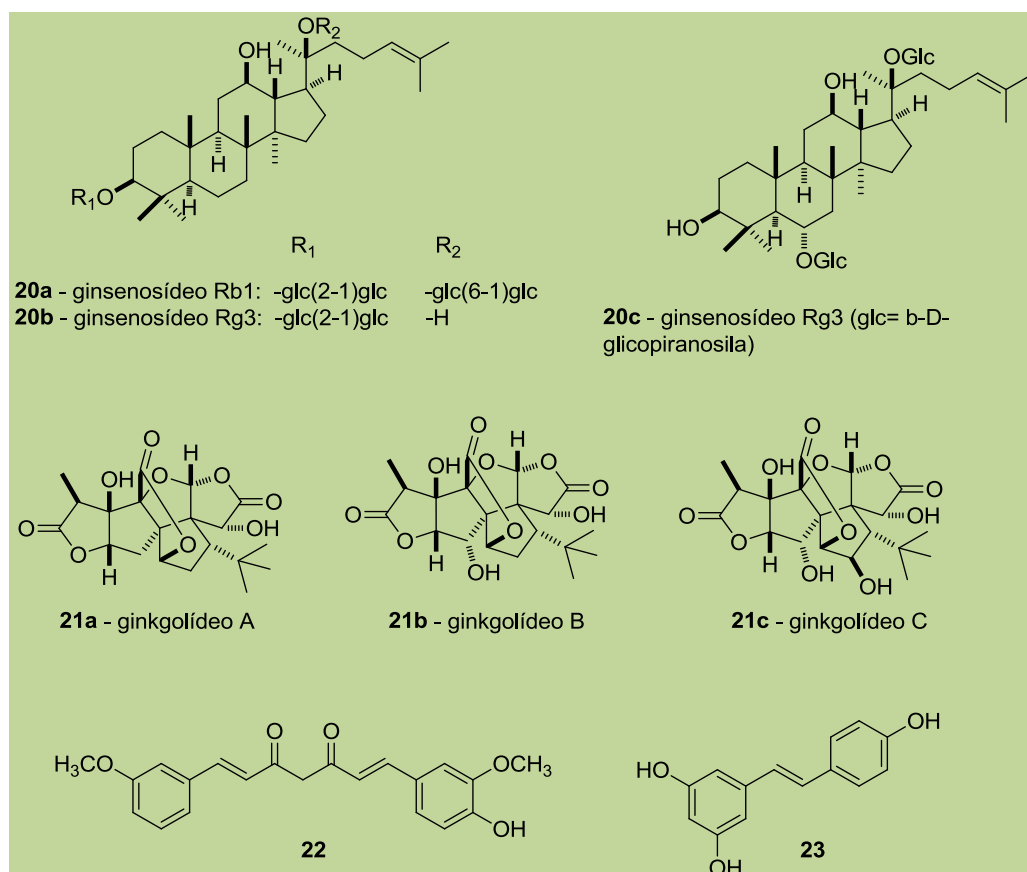


Figura 10. Alguns produtos naturais com propriedades anti-inflamatórias e neuroprotetoras de destaque na busca por novos agentes terapêuticos para a DA: ginsenosídeos Rb₁, Rg₃, Rg₁ (**20a-c**), ginkgolídeos A-C (**21a-c**), curcumina (**22**) e resveratrol (**23**)

A hipótese de que a inflamação no tecido cerebral possa contribuir para o desenvolvimento da DA está fundamentada em estudos envolvendo pacientes com artrite reumatoide tratados com AINEs.¹⁰⁰⁻¹⁰² A inibição das enzimas COX-1 e COX-2, pelos AINEs pode diminuir significativamente a síntese de prostaglandinas, resultando em supressão do processo inflamatório. Porém, o uso prolongado destes fármacos tradicionais pode levar a distúrbios gastrointestinais. Com a descoberta da COX-2 e sua relação com a inflamação, foram desenvolvidos inibidores seletivos desta isoforma, como celecoxibe (**24**) e rofecoxibe (**25**, Figura 11), sem toxicidade gastrointestinal. Apostando numa possível importância da COX-2 em DA, estes e outros AINEs vêm sendo

sistematicamente avaliados como possíveis alternativas terapêuticas. Apesar de alguns resultados com o ibuprofeno (**26**, Advil®) e a indometacina (**27**, Indocid®, Figura 11) demonstrarem que sua capacidade de reduzir os níveis de βA acima de 80% em culturas de células,¹⁰³ outros estudos clínicos envolvendo pacientes voluntários portadores da DA não têm sido muito conclusivos em relação à eficácia da administração de AINEs, desapontando especialmente quanto ao uso dos inibidores da COX-2.¹⁰⁴ Dentre as possíveis explicações, alguns autores sugerem que a ineficácia dos anti-inflamatórios pode estar relacionada aos estados mais avançados da neuropatologia, comprometendo o efeito esperado. Além da indometacina, o flurbiprofeno (**28**) e o

sulindaco (**29**, Figura 11) também foram avaliados sem, contudo, demonstrarem benefícios significativos na DA. Estes estudos sugerem que a ação das enzimas COXs pode não ser tão pronunciada como suposto anteriormente e que a neuroproteção observada em alguns casos pode ser resultado de outros mecanismos.¹⁰⁵ Alguns autores defendem que os AINEs possam atuar como agonistas de receptores de PPARs (*peroxisome proliferator-activated receptors*), membros de uma superfamília de receptores nucleares que atuam como fatores de transcrição e que são super-expressos na DA. Uma vez ativados, os PPARs α e γ agem via repressão de transcrição de genes pró-inflamatórios, incluindo Stat1 (fator de transcrição Stat1), AP1 (proteína ativadora tipo 1) e NFkB. A inibição de NFkB causa baixa regulação de vários sinais pró-inflamatórios, demonstrado pela diminuição na secreção de citocinas TNF- α , IL-1 β e IL-6 pelos monócitos isolados em resposta ao ligante natural PPAR prostaglandina J2, coincidentemente, as mesmas citocinas que são produzidas pela ativação da microglia.¹⁰⁵

Em 2001, o *National Health Institute* (NHI) iniciou um amplo estudo de triagem clínica - ADAPT (*Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial*)- objetivando avaliar os benefícios do uso de AINEs na prevenção do desenvolvimento da DA. Foram avaliadas as propriedades do naproxeno (**30**, Aleve®) e do celecoxibe (**24**, Celebrex®, Figura 11) em prevenir o desenvolvimento da DA, mas o surgimento de evidências de que o naproxeno seria responsável por eventos cardiovasculares e cerebrovasculares dentre os participantes forçou a interrupção do estudo. Dados adicionais, indicando que o celecoxibe, um inibidor seletivo de COX-2, poderia levar a danos cardíacos levaram o NHI a cancelar o programa ADAPT em 2004. Contudo, pesquisadores individuais continuaram a avaliação de pacientes com DA sob tratamento com celecoxibe e naproxeno, concluindo, em 2007, que não havia evidências claras de seus benefícios na redução do risco e nem no tratamento da DA.¹⁰⁴

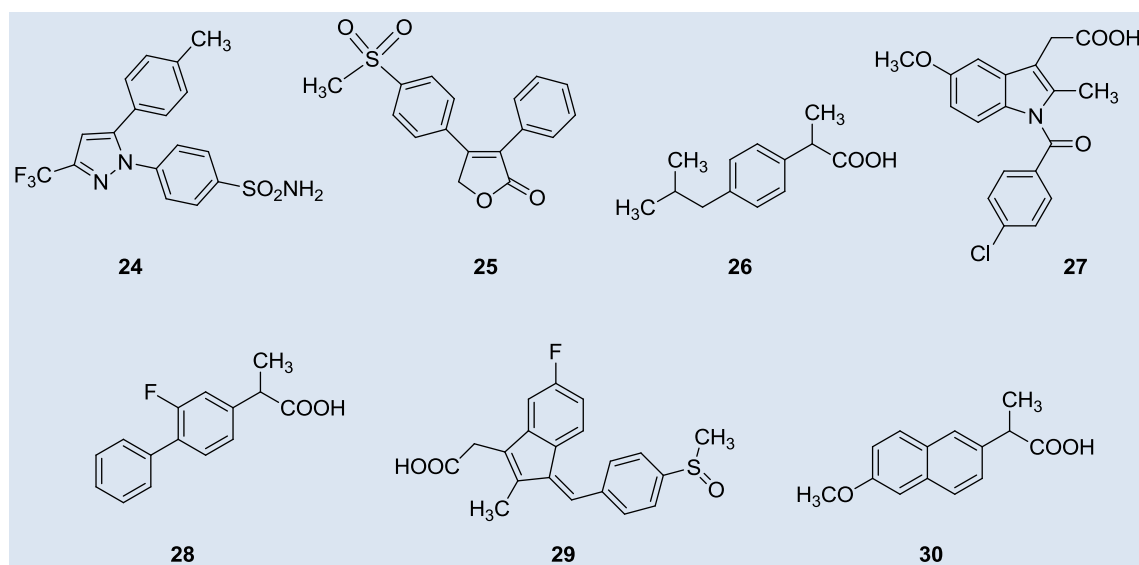


Figura 11. AINEs avaliados na prevenção e tratamento da DA: celecoxibe (**24**), rofecoxibe (**25**), ibuprofeno (**26**), indometacina (**27**), flurbiprofeno (**28**), sulindaco (**29**) e naproxeno (**30**)

Apesar de alguns resultados parecerem desanimadores quanto à prevenção da DA pelo uso de AINEs, acredita-se que o uso desta classe de fármacos possa ser útil no tratamento da doença, uma vez que seu avanço está, certamente, associado a um processo inflamatório que leva ou contribui decisivamente à destruição das células nervosas. Além disso, inúmeros estudos epidemiológicos indicam efeitos benéficos do uso de AINEs, sobretudo por longos períodos de tempo.⁶⁷ Esta hipótese tem sido posta à prova em avaliações de grupos de

pacientes com artrite reumatoide (AR), que são submetidos a longos tratamentos com altas doses de fármacos anti-inflamatórios, além do fato da AR também ocorrer em idades mais avançadas, porém anteriores ao aparecimento da DA.¹⁰¹ Estima-se uma redução de 6% no progresso de DA na população submetida ao tratamento com anti-inflamatórios em relação aos dados populacionais de mesma idade, porém sem o uso de AINEs. Em outro estudo, seis dentre sete grupos avaliados com AR mostraram menor incidência de DA, reforçando a premissa de

que o uso continuado de AINEs possa proteger contra a doença.¹⁰¹

Em um estudo clínico realizado em 2003, grupos de pacientes com DA leve a moderada foram aleatoriamente tratados com rofecoxibe (**25**), naproxeno (**30**) ou placebo. Após 12 meses de tratamento, os pacientes tratados com anti-inflamatórios não apresentaram melhora cognitiva, comparados ao grupo placebo. Outro estudo, publicado em 2004, não evidenciou melhora na função cognitiva em pacientes com DA leve-moderada após o uso de rofecoxibe.⁹¹

5. Conclusões

Como pode ser visto na literatura, ainda há muitas perguntas sem respostas e muitos resultados controversos em relação aos tratamentos auxiliares aos anticolinesterásicos e à memantina no controle da DA. Por outro lado, a neuroinflamação associada ao desenvolvimento da doença e, sobretudo, à morte neuronal está suficientemente caracterizada por diferentes modelos animais e em estudos em cérebros de pacientes com DA, o que estabelece novos alvos terapêuticos e novas estratégias de busca por tratamentos mais eficientes. Neste contexto, a busca por novos candidatos a fármacos de ação dupla já vem sendo perseguida por diversos grupos de pesquisa, o que levou à descoberta da galantamina e do donepezil, por exemplo, que além de inibirem a AChE ainda estimulam a produção de ACh. Entretanto, uma nova abordagem ainda pouco explorada poderia ser a gênese de fármacos de ação dupla, capazes de atuarem sobre o *déficit* colinérgico e sobre o processo neuroinflamatório. Dados recentes de nosso grupo de pesquisa, ainda não publicados, indicam ser possível o desenho de moléculas que possuam este perfil de atividade e, portanto, podem indicar um caminho novo e promissor para o planejamento inovador de candidatos a protótipos de fármacos, capazes de atuar por novos mecanismos de ação em relação ao arsenal terapêutico disponível, que não é suficiente para garantir eficiência e sobrevida com maior qualidade aos pacientes com DA.

Abreviaturas

AA = ácido araquidônico
ACh = acetilcolina
AChE = acetilcolinesterase

ADAPT = *Alzheimer' Disease Anti-inflammatory Prevention Trial*

AIES = anti-inflamatórios esteroidais

AINES = anti-inflamatórios não-esteroidais

AP1 = proteína ativadora tipo 1

APOE = apolipoproteína E

APP = proteína precursora amiloide

AR = artrite reumatoide

BuChE = butirilcolinesterase

C1q = proteína 1q constituinte do sistema complemento

CAT = colina acetiltransferase

COX = cicloxigenase

cPLA₂ = fosfolipase tipo A2 citosólica

CYP450 = citocromo P450

DA = doença de Alzheimer

DP = doença de Parkinson

FDA = *Food and Drug Administration*

IACHes = inibidores de acetilcolinesterase

IL = interleucina

iNOS = NO sintase induzida

LPS = lipopolissacarídeo isolado de parede bacteriana

LTB4 = leucotrieno B4

MAPK = proteína-quinase ativada por mitógeno

MCP = proteína quimiotática de monócitos

MCP-1 = proteína quimiotática de monócitos-1

M-CSF = fator estimulador de crescimento de macrófagos

MIP = proteína inflamatória de macrófagos

MIP-1 α = proteína inflamatória de macrófagos tipo 1 α

MIP-1 β = proteína inflamatória de macrófagos tipo 1 β

NEQs = novas entidades químicas

NFkB = fator nuclear kappa B

NHI = *National Health Institute*

NMDA = *N*-metil-D-aspartato

nNOS = NO sintase neuronal

PGE₂ = prostaglandina tipo E₂

PKC = proteína quinase tipo C

PLA₂ = fosfolipase tipo A2

PPARs = Peroxisome Proliferator-Activated Receptors

QSAR = Quantitative Structure-Activity relationship

RNAm = RNA mensageiro

RNS = espécies reativas de nitrogênio

ROS = espécies reativas de oxigênio

SNC = sistema nervoso central

Stat1 = fator de transcrição Stat1

TGF- β = fator transformador de crescimento β

TNF- α = fator de necrose tumoral α

β A = peptídeo β -amiloide

Glossário de termos biológicos

Anatomopatológicos: Se refere aos estudos realizados para observação de aspectos da anatomia e patologia de determinado material

Astrócitos: São células do sistema nervoso, responsáveis pelo preenchimento dos espaços entre os neurônios, regulação da concentração de diversas substâncias com potencial para interferir nas funções neuronais normais e regulação dos neurotransmissores.

Astroglíose: Aumento no número de processos fibrosos astrocitários

Axônios: Parte terminal do neurônio responsável pela condução do impulso elétrico.

Cognição: Processo de conhecimento que envolve interações entre diversos domínios como atenção, percepção, memória, raciocínio, juízo, imaginação, pensamento e linguagem.

Dentritos: São prolongamentos dos neurônios especializados na recepção dos estímulos nervosos.

Eicosanoides: Mediadores inflamatórios oriundos de ácidos graxos atuando também como mensageiros do sistema nervoso central.

Endoproteases: São peptidases proteolíticas que quebram ligações de aminoácidos intramoleculares.

Hipocampo: Estrutura localizada no cérebro responsável pela memória.

Microglia: São células do SNC responsáveis pelo suporte e nutrição dos neurônios.

Monócito: Tipo de leucócito, que são células do sistema imunitário humano, responsáveis pela proteção dos tecidos.

Neurotoxicidade: Ocorre quando neurotoxinas alteram a atividade normal do sistema nervoso, de tal forma que causa danos ao tecido nervoso, podendo levar a morte neuronal.

Neurotransmissores: São substâncias químicas produzidas pelos neurônios responsáveis de enviar informações as células e estimular o impulso nervoso.

Nitrotirosina: Produto da reação de nitração da tirosina que atua como marcador do estresse oxidativo.

Oligômeros: Junção de um finito número de unidades de monômeros ou fragmentos de uma ou mais unidades proteicas.

Peroxinitrito: Produto da condensação de radicais superóxidos e óxido nítrico, considerada uma espécie reativa de oxigênio, responsável pelo estresse oxidativo.

Placas senis: São placas extracelulares formadas pelo acúmulo de fragmentos insolúveis da proteína β -amiloide.

Pró encéfalo basal: A função primária dos gânglios basais é a seleção de ação. Eles mandam sinais inibitórios para todas as partes do encéfalo que possam gerar ações, e nas circunstâncias certas pode liberar a inibição, de modo que os sistemas de geração de ação executem suas ações.

Proteína Tau: Proteínas que estabilizam os microtúbulos neuronais (estruturas proteicas que constituem o neurônio) e quando em atividade anormal como desestabilização pode levar a morte neuronal.

Proteólise: É o processo de degradação (digestão) de proteínas por enzimas, chamadas proteases, ou por digestão intramolecular.

Protofibrilas: Fragmentos menores (oligômeros) precursores das neurofibrilas de proteína tau

Quimiocinas: Células que desencadeiam respostas imunes, funcionando como mediadores ou reguladores da inflamação e ativar as de leucócitos.

Receptores Muscarínicos: Receptores acoplados a proteína G, que atuam na transdução de sinal no interior da célula e são ativados pela acetilcolina.

Receptores Nicotínicos: Canais iônicos que atuam como receptores ativados pela acetilcolina e nicotina.

Sinapse: São regiões de comunicação interneuronal, onde o estímulo de um neurônio passa ao seguinte pela mediação de neurotransmissores.

Sítio Catalítico: Também conhecido como sítio ativo, é o local que confere especificidade as enzimas, uma

vez que este sítio de ligação do substrato é ideal espacial e eletronicamente para a ligação do mesmo sendo capaz de reconhecer a estrutura do substrato e ocorrer neste sítio a ligação enzimática.

Referências Bibliográficas

- ¹ Moller, H. J.; Graeber, M. B. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **1998**, *248*, 111. [CrossRef]
- ² Goedert, M.; Spillatini, M. G. *Science.* **2006**, *314*, 777. [CrossRef] [PubMed]
- ³ Maurer, K.; Ihl, R.; Dierks, T.; Frölich, L. *J. Psychiatric Res.* **1997**, *31*, 645. [CrossRef]
- ⁴ Blessed, G.; Tomlinson, B. E.; Roth, M. *Brit. J. Psych.* **1968**, *797*. [PubMed]
- ⁵ Tomlinson, B.E.; Blessed, G.; Roth, M. *J. Neurol. Sci.* **1970**, *77*, 205. [PubMed]
- ⁶ Blennow, K.; Wallin, A. J. *Ger. Psych. Neurol.* **1992**, *2*, 211.
- ⁷ Terry, A. V.; Buccafusco, J. J. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2003**, *306*, 821. [PubMed]
- ⁸ Robbins. *Patologia Estrutural e Funcional.* 6ª ed. RJ: Guanabara koogan, **2006**.
- ⁹ Gooch, M. D.; Stennett, D. J. *Am. J. Health Syst. Pharm.* **1996**, *53*, 1545. [PubMed]
- ¹⁰ Sítio da Medical Information for Healthy Living. Disponível em: <<http://www.healthline.com/adamcontent/alzheimer-s-disease>>. Acesso em: 20 agosto 2009.
- ¹¹ Blennow, K.; Leon M. J.; Zetterberg, H. *Lancet* **2006**, *368*, 387. [CrossRef]
- ¹² Cacabelos, R. *Mini Rev. Med. Chem.* **2002**, *2*, 59. [PubMed]
- ¹³ World Health Organization. Population ageing: a public health challenge, Fact sheet No. 135, Geneva, 1997.
- ¹⁴ Kalache, A.; Keller, I. Em *Increasing longevity: medical, social and political implications*; Tallis, R.; Royal College Of Physicians of London: London, **1998**, Cap. 8.
- ¹⁵ IBGE - Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, Censo Demográfico, 2000. Rio de Janeiro: IBGE.
- ¹⁶ Sítio do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em:
- <http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=1722&id_pagina=1>. Acesso em: 20 setembro 2010.
- ¹⁷ American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Ed, Washington, D.C.: American Psychiatry Association, **1994**. [Link]
- ¹⁸ Sítio do Alzheimer Med. Disponível em: <http://www.alzheimermed.com.br/m3.asp?cod_pagina=1011>. Acesso em: 20 agosto 2008.
- ¹⁹ Rang, H. P.; Dale, M. M.; Ritter, J. M.; Moore, P. K. *Farmacologia*, 5ª ed., Elsevier: Rio de Janeiro, 2003.
- ²⁰ Felice, F. G.; Ferreira, S. T. *Cel. Mol. Neurobiol.* **2002**, *22*, 545. [CrossRef] [PubMed]
- ²¹ Glenner, G. G.; Wang, C. W. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1985**, *120*, 885. [CrossRef]
- ²² Masters, C. L.; Simms, G.; Weinman, N. A.; Multhaup, G.; McDonald, B. L.; Beyereuther, K. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1985**, *82*, 4245. [CrossRef]
- ²³ Kang, J.; Lemaire, H. G.; Unterbeck, A.; Salbaum, J. M.; Masters, C. L.; Grzeschik, K. H.; Multhaup, G.; Beyereuther, K.; Muller-Hill, B. *Nature* **1987**, *325*, 733. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁴ Selkoe, D. J. *Neuron* **1991**, *6*, 487. [CrossRef]
- ²⁵ Selkoe, D. J. *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 18295. [PubMed]
- ²⁶ Guela, C.; Wu, C. K.; Saroff, D.; Lorenzo, A.; Yaun, M.; Yankner, B. A. *Nat. Med.* **1998**, *4*, 827. [CrossRef]
- ²⁷ Lorenzo, A.; Yankner, B. A. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1994**, *91*, 12243. [CrossRef]
- ²⁸ Pike, C. J.; Burdick, D. Walencewicz, A. J.; Glabe, C. G.; Cotman, C. W. *J. Neurosci.* **1993**, *13*, 1676. [PubMed]
- ²⁹ Selkoe, C. J. *Curr. Opin. Neurobiol.* **1994**, *4*, 708. [CrossRef]
- ³⁰ Verbeek, M. M.; Ruiten, D. J.; Wall, R. M. *Biol. Chem.* **1997**, *378*, 937. [PubMed]
- ³¹ da Cruz e Silva, E. F.; da Cruz e Silva, A. O.; Zaia, C. T.; Greengard, P. *Mol. Med.* **1995**, *1*, 535. [PubMed]
- ³² Gandy, S.; Greengard, P. *Int. Rev. Neurobiol.* **1994**, *36*, 29. [CrossRef]
- ³³ Giacobini, E. *Jpn. J. Pharmacol.* **1997**, *74*, 225. [CrossRef]
- ³⁴ Nunan, J.; Small, D. H. *FEBES Lett.* **2000**, *483*, 6. [PubMed]

- ³⁵ Iwatsubo, T.; Odaka, A.; Suzuki, N.; Mizusawa, H.; Nukina, N.; Iara, Y. *Neuron*. **1994**, *3*, 45. [CrossRef]
- ³⁶ Esler, W. P.; Wolfe, M. S. *Science* **2001**, *293*, 1449. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁷ Scheuner, D.; Eckman, C.; Jensen, M.; Song, X.; Citron, M.; Suzuki, N.; Bird, T. D.; Hardy, J.; Hutton, M.; Kukull, W.; Larson, E.; Levy-Lahad, E.; Viitanen, M.; Peskind, E.; Poorkaj, P.; Schellenberg, G.; Tanzi, R.; Wasco, W.; Lannfelt, L.; Selkoe, D.; Younkin, S. *Nat. Med.* **1996**, *2*, 864. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁸ a) Small, D. H.; McLean, C. A. *J. Neurochem.* **1999**, *73*, 443; [CrossRef] b) Christensen, D. D. *CNS Spectr.* **2007**, *12*, 113. [PubMed]
- ³⁹ Sítio do Alzheimer Med. Disponível em: <http://www.alzheimermed.com.br/m3.asp?cod_pagi na=1014>. Acesso em: 20 agosto 2010.
- ⁴⁰ a) Viegas Jr., C.; Bolzani, V. S.; Furlan, M.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J. *Quím. Nova*. **2004**, *27*, 655; [CrossRef] b) Colletier, J-P.; Fournier, D.; Greenblatt, H. M.; Stojan, J.; Sussman, J. L.; Zaccai, G.; Silman, I.; Weik, M. *The EMBO Journal* **2006**, *25*, 2746; [CrossRef] [PubMed] c) Rocha, M. D.; Viegas, F. P. D.; Campos, H. C.; Nicastro, P. C.; Fossaluzza, P. C.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; Viegas Jr., C. *CNS Neurol. Dis. DrugTargets* **2011**, *10*, 251. [PubMed]
- ⁴¹ Minett, T. S. C.; Bertolucci, P. H. F. *Rev. Neurociências* **2000**, *8*, 11.
- ⁴² Kolykhalov, I. V.; Rassadina, G. A.; Gavrilova, S. I.; Gerasimov, N. P. *Neurosci. Behav. Physiol.* **2011**, *41*, 542. [CrossRef]
- ⁴³ Pleckaityte, M. *Medicina (Kaunas)* **2010**, *46*, 70. [PubMed]
- ⁴⁴ Talaga, P. *Mini Rev. Med. Chem.* **2001**, *1*, 175. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴⁵ Castro, A.; Conde, S.; Rodrigues-Franco, M. I.; Martinez, A. *Mini Rev. Med. Chem.* **2002**, *2*, 3750. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴⁶ Francis, P. T.; Palmer, A. M.; Snape, M.; Gordon, K. W. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* **1999**, *66*, 137. [CrossRef]
- ⁴⁷ Viegas Jr., C.; Bolzani, V. S.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Mini Rev. Med. Chem.* **2005**, *5*, 915. [CrossRef]
- ⁴⁸ a) Sítio do National Institute on Aging. Disponível em: <<http://www.nia.nih.gov/Alzheimers/Publications/Unraveling/Part2/hallmarks.htm>>. Acesso em: 10 junho 2010; b) Neugrosch, J.; Sano, M. *Mount Sinai J. Med.* **2010**, *77*, 3; [PubMed] Camps, P.; Muñoz-Torredo, D. *Mini Rev. Med. Chem.* **2002**, *2*, 11. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴⁹ a) Savini, L.; Campiani, G.; Gaeta, A.; Pallerano, C.; Fattorusso, C.; Chiasserini, L.; Fedorko, J. M.; Saxena, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1779; [PubMed] b) Gemma, S.; Gabellieri, E.; Huleatt, P.; Fattorusso, C.; Borriello, M.; Catalanotti, B.; Butini, S.; De Angelis, M.; Novellino, E.; Nacci, V.; Belinskaya, T.; Saxena, A.; Campiani, G. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3421; [CrossRef] [PubMed] c) Shao, D.; Zou, C.; Luo, C.; Tang, X.; Li, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4639; [CrossRef] d) Alcalá, M. M.; Vivas, N. M.; Hospital, S.; Camps, P.; Munoz-Torrero, D.; Badia, A. *Neuropharmacol.* **2003**, *44*, 749; [PubMed] e) Alonso, D.; Dorransoro, I.; Rubio, L.; Muñoz, P.; Garcia-Palomero, E.; Del Monte, M.; Bidon-Chanal, A.; Orozco, M.; Luque, F. J.; Castro, A.; Medina, M.; Martinez, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 6588; [CrossRef] f) Valenti, P.; Rampa, A.; Bisi, A.; Andrisano, V.; Cavrini, V.; Fin, L.; Buriani, A.; Giusti, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2599; [CrossRef] g) Pang, Y. -P.; Quiram, P.; Jelacic, T.; Hong, F.; Brimijoin, S. *J. Biol. Chem.* **1997**, *271*, 23646; [CrossRef] h) Carlier, P. R.; Han, Y. F.; Chow, E. S. -H.; Li, C. P. -L.; Wang, H.; Lieu, T. X.; Wong, H. S.; Pang, Y. -P. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 351; [CrossRef] i) Badia, A.; Baños, J. E.; Camps, P.; Contreras, J.; Görbig, D. M.; Muñoz-Torrero, D.; Simón, M.; Vivas, N. M. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 427; [CrossRef] j) Carlier, P. R.; Du, D. M.; Han, Y.; Liu, J.; Pang, Y. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2335; [CrossRef] k) Marco-Contelles, J.; León, R.; Rios, C.; Guglietta, A.; Terencio, J.; Lopez, M. G.; Garcia, A. G.; Villarroya, M. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 7607; [CrossRef] [PubMed] l) Camps, P.; Gómez, E.; Muñoz-Torrero, D.; Badia, A.; Vivas, N. M.; Barril, X.; Orozco, M.; Luque, F. J. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4733; [CrossRef] [PubMed] m) Rios, C.; Marco, J. L.; Carreiras, M. D. C.; Chinchón, P. M.; Garcia, A. G.; Villarroya, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2077; [PubMed] n) McKenna, M. T.; Proctor, G. R.; Young, L. C.; Harvey, A. L. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3516; [CrossRef] [PubMed] o) Tumiatti, V.; Minarini, A.; Bolognesi, M. L.; Milelli, A.; Rosini, M.; Melchiorre, C. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 1825; [CrossRef] [PubMed] p) Rosini, M.; Andrisano, V.; Bartolini, M.; Bolognesi, M. L.; Hrelia, P.; Minarini, A.; Tarozzi, A.; Melchiorre, C. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 360; [CrossRef] [PubMed] q) Pereira, J. D.; Caricati-Neto, A.; Miranda-Ferreira, R.; Smaili, S. S.; Godinho, R. O.; de los Rios, C.; Leon, R.; Villarroya, M.; Samadi, A.; Marco-Contelles, J.; Jurkiewicz, N. H.; Garcia, A. G.; Jurkiewicz, A. *Eur. J. Pharmacol.* **2011**, *660*, 411; [CrossRef] [PubMed] r) Samadi, A.; Valderas, C.; de los Rios, C.; Bastida, A.; Chioua, M.; Gonzalez-Lafuente, L.; Colmena, I.; Gandia, L.; Romero, A.; del Barrio, L.; Martin-de-Saavedra, M. D.; Lopez, M. G.; Villarroya,

- M.; Marco-Contelles, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 122; [CrossRef] s) Marco-Contelles, J.; Leon, R.; de los Rios, C.; Samadi, A.; Bartolini, M.; Andrisano, V.; Huertas, O.; Barril, X.; Luque, F. J.; Rodriguez-Franco, M. I.; Lopez, B.; Lopez, M. G.; Garcia, A. G.; Carreiras, M. C.; Villarroya, M. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 2724; [CrossRef] [PubMed] t) Marco-Contelles, J.; Leon, R.; de los Rios, C.; Guglietta, A.; Terencio, J.; Lopez, M. G.; Garcia, A. G.; Villarroya, M. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 7607; [CrossRef] [PubMed] u) Marco-Contelles, J.; Leon, R.; de los Rios, C.; Garcia, A. G.; Lopez, M. G.; Villarroya, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 8176; [CrossRef] v) Camps, P.; Formosa, X.; Galdeano, C.; Muñoz-Torrero, D.; Ramirez, L.; Gomez, E.; Isambert, N.; Lavilla, R.; Badia, A.; Clos, M. V.; Bartolini, M.; Mancini, F.; Andrisano, V.; Arce, M. P.; Rodriguez-Franco, M. I.; Huertas, O.; Dafni, T.; Luque, F. J. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 5365; [CrossRef] x) Camps, P.; Formosa, X.; Muñoz-Torrero, D.; Petriguet, J.; Badia, A.; Clos, M. V. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1701. [CrossRef]
- ⁵⁰ Dooley, M.; Lamb, H. M. *Drugs Aging.* **2000**, *16*, 199. [CrossRef]
- ⁵¹ Fuentes, P. G.; Slachevsky, A. *Rev. Med. Chile.* **2005**, *133*, 224. [PubMed]
- ⁵² Emre, M.; Bernabei, R.; Blesa, R.; Bullock, R.; Cunha, L.; Daniëls, H.; Dziadulewicz, E.; Förstl, H.; Frölich, L.; Gabryelewicz, T.; Levin, O.; Lindesay, J.; Martínez-Lage, P.; Monsch, A.; Tsolaki, M.; Van, L. T. *CNS Neurosci. Ther.* **2010**, *16*, 246. [PubMed]
- ⁵³ Birks, J.; Grimley, E. J.; Iakovidou, V.; Tsolaki, M.; Holt, F. E. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2009**, *2*, CD001191. [PubMed]
- ⁵⁴ Emre, M.; Aarsland, D.; Albanese, A.; Byrne, E. J.; Deuschl, G.; Deyn, P. P.; Durif, F.; Kulisevsky, J.; Van, L. T.; Lees, A.; Poewe, W.; Robillard, A.; Rosa, M. M.; Wolters, E.; Quarg, P.; Tekin, S.; Lane, R. *N. Engl. J. Med.* **2004**, *351*, 2509. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵⁵ Weinstock, M. *CNS Drugs* **1999**, *12*, 307.
- ⁵⁶ Goodman, L. S.; Gilman, A.; *As bases farmacológicas da terapêutica*, 11a. ed., MacGraw-Hill Interamericana do Brasil: Rio de Janeiro, 2006.
- ⁵⁷ Goldsmith, D. R.; Scott, L. J. *Drugs Aging.* **2003**, *20*, 1127. [CrossRef]
- ⁵⁸ Jackson, S.; Ham, R. J.; Wilkinson, D. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* **2004**, *58*, 1. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵⁹ Sugimoto, H.; Ogura, H.; Arai, Y.; Limura, Y.; Yamanishi, Y. *J. Pharmacol.* **2002**, *89*, 7. [PubMed]
- ⁶⁰ Wilkinson, D. G.; Francis, P. T.; Schwam, E., Payne-Parrish, J. *Drugs Aging* **2004**, *21*, 453. [CrossRef] [PubMed]
- ⁶¹ Jann, M. W.; Shirley, K. R.; Small, G. W. *Clin. Pharmacokinet.* **2002**, *41*, 719. [CrossRef] [PubMed]
- ⁶² Rogers, S. L.; Friedhoff, L. T. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1998**, *46*, 1. [CrossRef]
- ⁶³ Viegas Jr., C.; Bolzani, V. S.; Pimentel, L. S. B.; Castro, N. G.; Cabral, R. F.; Costa, R. S.; Floyd, C.; Rocha, M. S.; Young, M. C. M.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4184. [CrossRef] [PubMed]
- ⁶⁴ Freitas, H. F.; Paz, O. S.; Castilho, M. S. *Quim. Nova* **2009**, *32*, 2114. [CrossRef]
- ⁶⁵ Greig, N. H.; Utsuki, T.; Ingram, D. K.; Wang, Y.; Pepeu, G.; Scali, C.; Yu, Q. S.; Mamczarz, J.; Holloway, H. W.; Giordano, T.; Chen, D.; Furukawa, K.; Sambamurti, K.; Brossi, A.; Lahiri, D. K. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2005**, *102*, 17213. [CrossRef] [PubMed]
- ⁶⁶ Sítio do Alzheimer Med. Disponível em: <http://www.alzheimermed.com.br/m3.asp?cod_pagi na=1023>. Acesso em: 20 maio 2010.
- ⁶⁷ Castro, A.; Martinez, A. *Mini Rev. Med. Chem.* **2001**, *1*, 267. [CrossRef]
- ⁶⁸ a) Sítio do Alzheimer Med. Disponível em: <http://www.alzheimermed.com.br/m3.asp?cod_pagi na=1020>. Acesso em: 20 maio 2010; b) Ordentlich, A.; Barak, D.; Kronnman, C.; Ariel, N.; Segall, Y.; Velan, B.; Shafferman, A. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 19509; [CrossRef] [PubMed] c) Guo, J.; Hurley, M. M.; Wright, J. B.; Lushington, G. H. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5492; [CrossRef] [PubMed] d) Hörnberg, A.; Tunemalm, A-K.; Ekström, F. *Biochemistry* **2007**, *46*, 4815; [CrossRef] [PubMed] e) Nachon, F.; Asojo, O. A.; Borgstahl, G. E. O.; Masson, P.; Lockridge, O. *Biochemistry* **2005**, *44*, 1154. [CrossRef] [PubMed]
- ⁶⁹ Tripathi, A.; Srivastava, U. C. *Annals of Neurosci.* **2008**, *15*, 106. [CrossRef]
- ⁷⁰ Geula, C. *Nat. Medicine* **1998**, *4*, 827. [CrossRef]
- ⁷¹ Giunta, B.; Fernandez, F.; Nikolic, W. V.; Obregon, D.; Rrapo, E.; Town, T.; Tan, J. *J. Inflammation* **2008**, *5*, 51. [CrossRef] [PubMed]
- ⁷² Rocha-González, H.I.; Ambriz-Tututi, M.; Granados-Soto, V. *CNS Neurosci. Ther.* **2008**, *14*, 234. [CrossRef]
- ⁷³ Heneka, M. T.; O'Banion, M. K. *J. Neuroimmunol.* **2007**, *184*, 69. [CrossRef] [PubMed]
- ⁷⁴ Akiyama, H.; Barger, S.; Barnum, S.; Bradt, B.; Bauer, J.; Cole, G. M.; Cooper, N. R.; Eikelenboom, P.; Emmerling, M.; Fiebich, L. B.; Finch, C.; Frautschy, S.;

- Griffin, W. S. T.; Hampel, H.; Hull, M.; Landreth, G.; Lue, L. -F.; Mrak, R.; Mackenzie, R. I.; McGeer, L. P.; O'Banion, K. M.; Pachter, J.; Pasinetti, G.; Plata-Salaman, C.; Rogers, J.; Rydel, R.; Shen, Y.; Streit, W.; Strohmeyer, R.; Tooyoma, I.; Muiswinkel, V. L. F.; Veerhuis, R.; Walker, D.; Webster, S.; Wegrzyniak, B.; Wenk, G.; Wyss-Coray, T. *Neurobiol. Aging* **2000**, *21*, 383. [[CrossRef](#)]
- ⁷⁵ Griffin, W. S.; Sheng, J. G.; Royston, M. C.; Gentleman, S. M.; Mckenzie, J. E.; Graham, D. I.; Roberts, G. W.; Mrak, R. E. *BrainPathol.* **1998**, *8*, 65. [[CrossRef](#)]
- ⁷⁶ Griffin, W. S. T. *J. Neurochem.* **2000**, *74*, S52.
- ⁷⁷ Conde, J. R.; Streit, W. J. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **2006**, *65*, 199. [[PubMed](#)]
- ⁷⁸ Tan, J.; Town, T.; Paris, D.; Mori, T.; Suo, Z.; Crawford, F.; Mattson, M. P.; Flavell, R. A.; Mullan, M. *Science.* **1999**, *286*, 2352. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷⁹ Fetler, L.; Amigorena, S. *Science* **2005**, *309*, 392. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁸⁰ Combs, C. K.; Karlo, J. C.; Kao, S. C.; Landreth, G. E. *J. Neurosci.* **2001**, *21*, 1179. [[PubMed](#)]
- ⁸¹ Candelario-Jalil, E.; Gonzalez-Falcon, A.; Garcia-Cabrera, M.; Alvarez, D.; Al Dalain, S.; Martinez, G.; Leon, O. S.; Springer, J. E. *J. Neurochem.* **2003**, *86*, 545. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁸² Walsh, D. M.; Klyubin, I.; Fadeeva, J. V.; Cullen, W. K.; Anwyl, R.; Wolfe, M. S.; Rowan, M. J.; Selkoe, D. J. *Nature* **2002**, *416*, 535. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁸³ Smits, H. A.; Rijmsmus, A.; Van Loon, J. H.; Wat, J. W. Y.; Verhoef, J.; Boven, L. A.; Nottet, H. S. L. M. *J. Neuroimmunol.* **2002**, *127*, 160. [[CrossRef](#)]
- ⁸⁴ Lue, L. F.; Rydel, R.; Brigham, E. F.; Yang, L. B.; Hampel, H.; Murphy, G. M.; Brachova, L.; Yan, S. D.; Walker, D. G.; Shen, Y.; Rogers, J. *Glia* **2001**, *35*, 72. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁸⁵ Mrak, R. E.; Griffin, W. S. *Neurobiol. Aging.* **2001**, *22*, 903. [[PubMed](#)]
- ⁸⁶ Rossi, F.; Bianchini, E. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1996**, *225*, 474. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁸⁷ Braida, D.; Sacerdote, P.; Panerai, A. E.; Bianchi, M.; Aloisi, A. M.; Iosue, S.; Sala, M. *Behav. Brain Res.* **2004**, *153*, 423. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁸⁸ Sastre, M.; Walter, J.; Gentleman, S. M. *J. Neuroinflammation* **2008**, *5*, 25. [[PubMed](#)]
- ⁸⁹ Smith, M. A.; Richey Harris, P. L.; Sayre, L. M.; Beckman, J. S.; Perry, G. *J. Neurosci.* **1997**, *17*, 2653. [[PubMed](#)]
- ⁹⁰ Heneka, M. T.; Wiesinger, H.; Dumitrescu-Ozimek, L.; Riederer, P.; Feinstein, D. L.; Klockgether, T. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **2001**, *60*, 906. [[PubMed](#)]
- ⁹¹ Selkoe, D. J. *Alzheimer Dis.* **2001**, *3*, 75. [[PubMed](#)]
- ⁹² Snyder, E. M.; Nong, Y.; Almeida, C. G.; Paul, S.; Moran, T.; Choi, E. Y.; Nairn, A. C.; Salter, M. W.; Lombroso, P. J.; Gorras, G. K.; Greengard, P. *Nat. Neurosci.* **2005**, *8*, 1051. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁹³ Kishida, K. T.; Pao, M.; Holland, S. M.; Klann, E. J. *Neurochem.* **2005**, *94*, 299. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁹⁴ Kishida, K. T.; Klann, E. *Antioxid. Redox Signal.* **2007**, *9*, 233. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁹⁵ Shelat, P. B.; Chalimoniuk, M.; Wang, J. H.; Strosznajder, J. B.; Lee, J. C.; Sun, A. Y.; Simonyi, A.; Sun, G. Y. *J. Neurochem.* **2008**, *106*, 45. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁹⁶ Clemens, J. A.; Stephenson, D. T.; Smalstig, E. B.; Roberts, E. F.; Johnstone, E. M.; Sharp, J. D.; Little, S. P.; Kramer, R. M. *Stroke* **1996**, *27*, 527. [[PubMed](#)]
- ⁹⁷ Hoozemans, J. J.; Veerhuis, R.; Rozemuller, A. J.; Eikelenboom, P. *Curr. Drug Targets* **2003**, *4*, 461. [[PubMed](#)]
- ⁹⁸ Tuppo, E. E.; Arias, H. R. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* **2005**, *37*, 289. [[PubMed](#)]
- ⁹⁹ Hol, P. C.; Pieroni, C.; Winger, D.; Purohit, D. P.; Aisen, P. S.; Pasinetti, G. M. *J. Neurosci. Res.* **1999**, *57*, 295. [[PubMed](#)]
- ¹⁰⁰ Campos, H. C.; Rocha, M. D.; Viegas, F. P. D.; Nicastro, P. C.; Fossaluzza, P. C.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; Viegas-Junior, C. *CNS Neurol. Dis. Drug Targets* **2011**, *10*, 239. [[PubMed](#)]
- ¹⁰¹ Aisen, P. S. *Lancet Neurol.* **2002**, *1*, 279. [[PubMed](#)]
- ¹⁰² Vasto, S., Candore, G.; Listì, F.; Balistreri, C. R.; Romano, G. C.; Malavolta, M.; Lio, D.; Nuzzo, D.; Mocchegiani, E.; Bona, D.; Caruso, C. *Brain Res. Rev.* **2008**, *58*, 96. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁰³ Schnabel, J. *Science* **1993**, *260*, 1719. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁰⁴ Stuchbury, G.; Munch, G. *J. Neural. Transm.* **2005**, *112*, 429. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁰⁵ Eikelenboom, P.; Zhan, S. S.; Van Gool, W. A.; Allsop, D. *Trends Pharm. Sci.* **1994**, *15*, 447. [[CrossRef](#)]