

HUPERZINE A

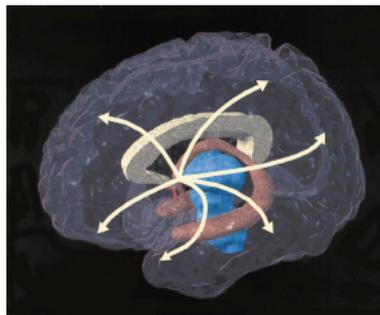
MAIS POTENCIA NO TRATAMENTO DA DEMENCIA COM MENOS EFEITOS ADVERSOS

Introdução

Huperzine A (HUP A) é um alcalóide isolado da *Huperzia serrata*, um musgo aplicado há séculos pela medicina chinesa no tratamento da demência, febre e inflamação. HUP A tem atraído o interesse dos cientistas devido à sua potência anti-colinesterásica única e às suas vantajosas propriedades farmacocinéticas. Inibidor seletivo da acetilcolinesterase (AChE) – enzima que cataliza a hidrólise da acetilcolina - **Huperzine A** tem sido considerado o mais favorável dentre os agentes anti-AChE usuais (fitostigmina, tacrine e donepezil) para tratar demência causada pela deficiência de acetilcolina, incluindo doença de Alzheimer, miastenia grave e deficiência da memória associada à idade^(1,2,3).

A doença de Alzheimer é uma desordem neuropsiquiátrica caracterizada por déficits de memória que progridem lentamente. Conteúdos substanciais de experimentos em animais e humanos sugerem que o sistema colinérgico exerce papel essencial nessa doença, cuja disfunção pode contribuir para o enfraquecimento da memória. De fato, a degeneração do sistema colinérgico a partir da base do cérebro anterior é a conseqüência neuroquímica mais comum e severa da doença de Alzheimer. Os clusters colinérgicos do cérebro anterior inervam o hipocampo e áreas associadas ao córtex que envolvem processamentos mais complexos, como memória de longa duração, memória de trabalho e atenção (figura 1)⁽³⁾.

Figura 1: Projeções colinérgicas do núcleo basal ao córtex cerebral e estruturas relacionadas



Fonte: Jeffrey, L. C. *Am J Psychiatric*, 157 (1): 4-15, 2000.

Muitas tentativas têm sido feitas para corrigir a deficiência colinérgica em seus vários níveis de ocorrência para reduzir, se não curar, alguns dos maiores distúrbios cognitivos da doença. Alguns agentes colinomiméticos têm induzido melhoras nas deficiências cognitivas relacionadas com a idade. Dentre eles, os inibidores da AChE têm sido os mais promissores paliativos até o momento. Fitostigmina e tacrine têm manifestado alguma eficácia

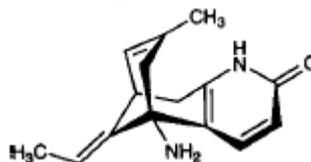
clínica em pacientes com Alzheimer, mas não são considerados ideais para uso clínico devido ao seu curto tempo de duração e baixa biodisponibilidade, além dos efeitos colaterais freqüentes provocados pela fitostigmina e da hepatotoxicidade do tacrine. Por isto, a ciência ainda busca um novo e mais potente inibidor da colinesterase que supere as fronteiras farmacológicas das drogas correntemente empregadas⁽³⁾.

Mais Potente e Mais Seletivo

Parece que **Huperzine A** possui um perfil propício para melhorar os sintomas da doença de Alzheimer e o declínio da memória associado à idade. Livre dos efeitos colaterais severos dos anti-AChE mais prescritos, o isômero levo-rotatório do **HUP A** tem demonstrado capacidade inibitória reversível sobre a AchE tanto central quanto periféricamente sem influenciar a síntese ou liberação de acetilcolina. **HUP A** não possui afinidade significativa pelos receptores muscarínicos nem nicotínicos, através dos quais a acetilcolina modula os processos cognitivos e de desenvolvimento no sistema nervoso central (SNC). Ele também é destituído de atividade pré e pós-sináptica^(1,5).

Estudos em roedores descobriram que o **Huperzine A** atravessa facilmente a barreira hematoencefálica e inibe a AChE no córtex frontal, hipocampo, hipotálamo e estriado mais efetivamente do que outras drogas conhecidas. Parece que a potência relativa do **Huperzine A** para inibir a AChE no cérebro de roedores é 8 vezes maior do que aquela encontrada para o E 2020 (inibidor da AChE utilizado em laboratório) e 64 vezes maior do que a do tacrine. Além disto, **HUP A** apresentou biodisponibilidade mais elevada e superou a velocidade de penetração da barreira hematoencefálica do E 2020 e do tacrine nesses estudos. As pesquisas ainda revelaram um menor perfil de efeitos adversos colinérgicos para o **HUP A** quando comparado com os outros dois fármacos. Segundo Wang *et al* (1998), parece que isto é devido à seletividade do alcalóide para a acetilcolinesterase do cérebro⁽¹⁾.

Figura 2: Estrutura molecular do (-) Huperzine A



Fonte: Pepping, J. *Am J Health-Syst Pharm*, v. 57: 530-534, 2000; Jia, W. Y. *et al. J Pharm Experim Therap*, 288 (2): 814-819, 1999.

Embora **HUP A** seja administrado oralmente, Zhu *et al* (1995) administraram o alcalóide intraperitonealmente em ratos nas doses de 0,1, 0,3 e 0,5 mg/Kg e observaram um aumento significativo dos níveis cerebrais de acetilcolina em aproximadamente 54, 129 e 220%, respectivamente. Os níveis de norepinefrina e dopamina também foram avaliados neste estudo, tendo sido encontrado mais de 100% de aumento em seus níveis após a injeção de 0,3 e 0,5 mg de **Huperzine A** por quilograma⁽¹⁾.

Ye *et al* (1999) investigaram a capacidade do **Huperzine A** em melhorar as condições de macacos adultos jovens com déficit de memória espacial induzido pela escopolamina. O desempenho retardado dos animais às tarefas impostas foi revertido após a administração intramuscular de 0,1 mg de **Huperzine A** por quilograma. Em macacos mais velhos não submetidos à escopolamina, uma dose menor do alcalóide (0,001 a 0,01 mg/Kg) aumentou significativamente a exatidão das escolhas convencionadas no teste quando comparado com o grupo placebo. Estes efeitos benéficos permaneceram até 24 horas depois de uma dose única injetada em ambos os grupos de macacos adultos jovens e velhos⁽¹⁾.

Outros estudos comparativos realizados em ratos injetados com escopolamina demonstraram que a administração oral de **Huperzine A**, E2020 e tacrine melhora significativamente as deficiências da memória em comparação com o placebo. Entretanto, **Huperzine A** foi o mais seletivo inibidor da AChE e melhor do que o E 2020 e o tacrine para incrementar a memória⁽¹⁾.

Um estudo *in vitro* envolvendo o tecido cerebral de ratos embriônicos demonstrou potencial neuroprotetor do **Huperzine A** sobre células neuronais expostas a níveis tóxicos de glutamato. Em concentrações normais, este neurotransmissor medeia grande parte da transmissão sináptica excitatória do cérebro de mamíferos. Contudo, sua presença em quantidades excessivas pode causar a morte celular excitotóxica. **HUP A** protegeu eficientemente as células nervosas dos efeitos nocivos do glutamato, bloqueando o influxo excessivo de cálcio induzido pela substância. Este efeito foi mais proeminente em culturas de células cerebelares e hipocâmpais, regiões que contêm alta densidade de receptores N-metil-D-aspartato por meio dos quais o glutamato exerce seus efeitos destrutivos. A partir destes resultados, os autores do estudo especularam que a efetividade do HUP A no tratamento da demência pode resultar, em parte, da sua habilidade em atenuar a toxicidade mediada pelo glutamato^(1,8).

O alcalóide ainda apresenta o melhor índice terapêutico e o maior tempo de meia-vida quando comparado com outros agentes disponíveis no mercado, como piridostigmina e fitostigmina⁽¹⁾.

Comprovações Científicas

Num estudo randomizado duplo cego e placebo controlado, 103 pacientes com a doença de Alzheimer foram divididos em dois grupos. O primeiro recebeu 200 mcg de **HUP A** pela via oral duas vezes ao dia durante oito semanas. O segundo grupo recebeu placebo pelo mesmo tempo. Todos os participantes foram diagnosticados de acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico das Desordens Mentais (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) (DSM) e foram avaliados segundo a Escala de Memória Wechsler (*Wechsler Memory Scale*) (WMS), Escala de Demência Hasegawa (*Hasegawa Dementia Scale*) (HDS), Exame do Estado Mini-Mental (*Mini-Mental State Examination*) (MMSE) e Escala das Atividades Diárias de Vida (*Activities of Daily Living Scale*) (ADL). Todos os pacientes tiveram que se abster de estimulantes do sistema nervoso central, corticóides e agentes nootrópicos uma semana antes do estudo. Entre os 50 pacientes tratados com **Huperzine A**, 29 (58%) apresentaram melhora significativa das funções de memória, cognitivas e de comportamento em relação aos valores basais. Em contrapartida, somente 19 (36%) dos 53 pacientes que receberam placebo apresentaram melhoras. Neste último grupo, foram encontradas diferenças significativas em relação aos valores basais somente para a função da memória. Resultados comparativos entre os dois grupos revelaram melhora significativa da memória para o grupo do **HUP A**, segundo a escala WMS, e das funções cognitivas e de comportamento, segundo as escalas MMSE e HDS. Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os dois grupos, segundo a escala ADL. A média da melhora registrada nos pacientes tratados com HUP A foi de 3,0 pontos pela escala MMSE, em contraste com a média de 0,4 pontos do grupo placebo⁽¹⁾.

Outro ensaio randomizado e duplo-cego avaliou o **Huperzine A** no tratamento das desordens da memória provocadas pela senilidade ou por infartos múltiplos. Cinquenta e cinco pacientes compuseram este grupo e receberam 0,05 mg de **HUP A** ou placebo pela via intramuscular duas vezes ao dia durante 4 semanas. No mesmo estudo, 104 pacientes com desordens pré-senis da memória ou senis receberam 0,03 mg de **HUP A** ou placebo intramuscularmente duas vezes ao dia por 2 semanas. Somente participaram do estudo indivíduos com a doença estabilizada há no mínimo dois anos. Os pacientes suspenderam todas as medicações sete dias antes do início do estudo. Cada paciente foi avaliado independentemente por dois neurologistas, de acordo a Escala de Memória Wechsler (WMS). Os grupos tratados com **HUP A**, tanto aquele com demência provocada por infartos múltiplos quanto aqueles com demência pré-senil e senil, mostraram melhora significativa comparados com o grupo placebo. Vertigem transitória foi notada em alguns dos indivíduos tratados com o alcalóide, contudo isto não excluiu os participantes do estudo⁽¹⁾.

Concentração Usual e Indicações

Nos ensaios clínicos, a dose oral de **Huperzine A** usada para tratar doença de Alzheimer variou de 50 a 200 mcg de HUP A duas vezes ao dia. **Huperzine A** corresponde a um extrato da **Huperzia serrata** contendo aproximadamente 1% de HUP A. Portanto, será necessário fazer conversão com base no laudo do lote recebido⁽¹⁾

Produtos industrializados divulgam o **HUP A** como suplemento para incrementar a memória. As doses recomendadas são as mesmas citadas acima ou segundo orientação médica. Nesses suplementos, **Huperzine A** é associado com DMAE bitartarato, vitamina B1, B6, B5, B12, C e E, ácido fólico, niacinamida, ácido alfa-lipóico, L-glutamina, L-tirosina, L-glicina, 5-HTP, vinpocetina, lecitina de soja, fosfatidilserina, colina, extrato de *Ginkgo biloba*, extrato de *Centella asiatica*, extrato de Ginseng da Sibéria, extrato de Green Tea e outros. Excipientes compatíveis são farinha de arroz, fosfato de cálcio, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, ácido esteárico, dióxido de silício e estearato de magnésio.

Este produto somente é recomendado para adultos.

Efeitos Adversos

Dados disponíveis indicam que, quando administrado nas doses terapêuticas, os efeitos colaterais do **Huperzine A** são principalmente colinérgicos e tendem a ser suaves. Incluem náusea, vômito, diarreia, hiperatividade, vertigem e anorexia⁽¹⁾.

Foi notado bradicardia clinicamente importante em um estudo clínico, o que pode representar um problema para pacientes com distúrbios cardíacos⁽¹⁾.

Informações Complementares

Quando **Huperzine A** é administrado oralmente a seres humanos saudáveis, ele é rapidamente absorvido e amplamente distribuído pelo organismo. Sua taxa de eliminação é moderada. As concentrações séricas máximas são alcançadas 80 minutos depois de uma dose única. Sua meia-vida de eliminação é de 288 minutos (4,8 horas), o que permite fracionar a dose em duas ou três tomadas ao dia. A concentração sérica máxima é de 8,4 mcg/L e a área sob a curva concentração *versus* tempo é de 4,1 mcg min/L após a ingestão de 0,99 mg de um extrato purificado (dose supraterapêutica)⁽¹⁾.

Interações Medicamentosas

Nenhuma interação medicamentosa envolvendo o **Huperzine A** foi relatado. Contudo, efeitos colinérgicos somados podem ser esperados quando esse alcalóide for associado com outros medicamentos que aumentam os níveis de acetilcolina no SNC e tecidos periféricos. HUP A também pode ter seus efeitos exacerbados na presença de beta-bloqueadores e outros medicamentos cardíacos que podem causar bradicardia⁽¹⁾.

Sugestão de Fórmulas

HUP A

Huperzine A	50 mcg
Excipiente qsp	1 cáps.

Tomar 1 cápsula diariamente.

HUP A Fort

Huperzine A	50 mcg
Excipiente qsp	1 cáps

Tomar 1 cápsula 4 vezes ao dia, juntamente com as refeições e ao deitar.

Brain Fort Plus

Huperzine A	25 mcg
Extrato Ginkgo biloba (24% flavonóide e 6% ginkgolídeos)	60 mg
Extrato <i>Centella asiatica</i> (4:1)	125 mg
Fosfatidilserina	15 mg

Tomar 1 cápsula 1 a 2 vezes ao dia.

Referências Bibliográficas

1. Pepping, A. et al., **J Am J Health-Syst Pharm**, 57: 530-534, 2000.
2. Yacov, A. et al. **Molec Pharm**, 45: 555-560, 1993.
3. Jianxim, S. et al. **J Bio Chem**, 278 (33): 30905-30911, 2003.
4. Pelayo, C. et al. **Molec Pharmacol**, 57: 409-417, 2000.
5. Dmitriy, F. and Jerrel, L. Y. **Molec Pharmacol**, 66: 658-666, 2004.
6. Jia, W. Y. et al. **J Pharm Exper Therap**, 288 (2): 814-819, 1999.
7. Jeffrey, L. C. **Am J Psychiatric**, 157 (1): 4-15, 2000.
8. Goodman&Gilman, As Bases Farm. da Terap, 9ª edição, 1996.
9. www.usalifestyle.net/theproducts.cfm?owner=245
10. www.usalifestyle.net/theproducts.cfm?owner=245&subcat=613&cat=5

