

Mitos e Verdades – Alzheimer

Rodrigo Rizek Schultz

INTRODUÇÃO

A *Alzheimer's Disease International* (ADI) estima que a cada três segundos alguém no mundo desenvolva demência. Quanto à prevalência, há um consenso de que globalmente existam cerca de 50 milhões de pessoas vivendo com essa condição. E esse índice deverá aumentar para 152 milhões em 2050 se estratégias efetivas de redução de risco não forem implementadas. Em relatório relativamente recente publicado em 2015 pela ADI, entidade maior no assunto, estimou-se que o número global anual de horas de cuidados informais prestados às pessoas com demência que vivem em seus próprios domicílios foi de cerca de 82 bilhões de horas, correspondendo a 2.089 horas por ano ou seis horas por dia. Isso é o equivalente a mais de 40 milhões de trabalhadores exercendo suas atividades em período integral no ano de 2015, um número que aumentará para 65 milhões em 2030.¹ Em pesquisa mundial, a maior já realizada por abranger 70.000 pessoas em 155 países, foram obtidos alguns resultados impressionantes, demonstrando como a população está equivocada: dois em cada três indivíduos acreditam que a demência seja um processo relacionado ao envelhecimento normal, sendo que 62% dos profissionais da saúde também pensam dessa maneira.² Ou seja, essas informações demonstram haver um enorme equívoco em função de uma carência de conhecimento sobre a questão. É absolutamente comprovado o impacto que esse grupo de

Presidente da Associação Brasileira de Alzheimer – ABRAZ Nacional.
Presidente da Federação Brasileira das Associações de Alzheimer - FEBRAZ.
Professor Titular de Neurologia da Disciplina de Clínica Médica da Universidade de Santo Amaro – UNISA

Recebido: 15 de Julho de 2020

Aceito: 25 de Agosto de 2020

Correspondência
equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como
Rizek Schultz R. Mitos e Verdades – Alzheimer. Med Int Méx. 2020; 36 (Supl. 2): S14-S17.
<https://doi.org/10.24245/mim.v36id.4693>

doenças proporciona, principalmente a falta de um diagnóstico precoce, como da doença de Alzheimer (DA). Logo, o resultado imediato é a ausência de tratamento, seja ele farmacológico ou não farmacológico, e muitas e muitas pessoas e familiares são impactados negativamente, tendo seus problemas progredindo e sem orientações adequadas. Além dessa questão, é necessário dizer que muitos dos pacientes que se encontram em tratamento fazem uso de substâncias sem evidências de comprovação de eficácia, ou se utilizam de drogas aprovadas pelos órgãos reguladores, porém em subdoses ou no momento inoportuno da DA. Para uma evolução mais favorável é fundamental a compreensão dos mecanismos relacionados a cada droga e o conhecimento das evidências descritas para cada uma delas, bem como, evidentemente, da fisiopatologia da própria doença.^{1,2}

MITO: Os profissionais de saúde entendem que a demência é um processo patológico, mais comum em idosos.

VERDADE: Um estudo realizado em 155 países mostrou que 62% dos profissionais da saúde acreditam que a demência é um processo relacionado ao envelhecimento normal, o que pode resultar em atraso no diagnóstico da DA.²

O desenvolvimento e a obtenção de uma nova droga para o tratamento da DA é uma tarefa árdua. Primeiramente, deve-se ressaltar que para qualquer medicamento chegar às farmácias e ser utilizado pela população que tem necessidade, há um processo longo e rigoroso, envolvendo pesquisas de moléculas potencialmente interessantes e a caminhada por todas as fases do estudo com devidas análises responsáveis. Em relação à DA, por se tratar de uma doença multifatorial e com numerosos genes relacionados, essa tarefa é significativamente maior. Existem teorias sobre os mecanismos relacionados à doença, sendo que as drogas nos diversos estudos em andamento

atuam de maneiras significativamente diferentes. O aspecto positivo seria de que há diversas frentes, sendo possível que uma ou algumas delas sejam vitoriosas. Não sabemos em quanto tempo teremos uma nova droga.³

MITO: Nos últimos anos, diversos novos fármacos se tornaram disponíveis para o tratamento da DA.

VERDADE: Embora diversos alvos farmacológicos estejam sendo estudados, o último fármaco aprovado para o tratamento foi em 2003, ou seja, há 17 anos.³

MITO: Os fármacos atualmente utilizados para a DA deixarão de ser utilizados em um futuro próximo.

VERDADE: Muito provavelmente, os próximos fármacos para a DA serão modificadores de doença, retardando seu início e/ou fazendo com que a evolução seja mais lenta, sendo destinados aos pacientes que se encontram em fase inicial da DA, com comprometimento cognitivo leve, ou para indivíduos com DA assintomáticos, em uma fase pré-clínica. Portanto os medicamentos atualmente existentes também continuarão sendo utilizados, sejam em fases iniciais ou ao longo de toda a doença, baseando-se em suas atividades colinérgica e glutamatérgica.³

Na DA, ocorrem anormalidades e interferências em diferentes regiões das vias colinérgicas. Inicialmente, há um precoce acometimento e uma perda neuronal no nucleus basalis de Meynert, além de outros núcleos similares, o que ocasiona uma diminuição da colina-acetil-transferase e consequente redução na capacidade de síntese da acetilcolina. Adicionalmente, e já nas fases iniciais da doença, ocorre perda de receptores nicotínicos. O resultado final é uma redução da atividade colinérgica. Essa questão foi considerada no início, quando da compreensão

da fisiopatologia da DA a partir de evidências experimentais, e concluiu-se que parte dos sintomas da DA decorriam desse déficit, portanto, sua correção poderia trazer melhora clínica. Dessa forma surgiram as drogas inibidoras da acetilcolinesterase (IACHe).⁴

MITO: O sistema colinérgico tem papel pouco relevante na fisiopatologia da DA.

VERDADE: Precocemente, há redução da capacidade de síntese da acetilcolina e perda de receptores nicotínicos. O resultado é uma diminuição da atividade colinérgica, sendo essas alterações responsáveis por parte dos sintomas. Assim, o uso de inibidores da acetilcolinesterase, como a galantamina, associa-se à melhora clínica.⁴

Os IACHe tiveram aprovação do *Food and Drug Administration* (FDA) e da Anvisa há muitos anos. Seus benefícios foram demonstrados em ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo, para as fases iniciais e intermediárias, e posteriormente para as etapas avançadas da DA. Os estudos foram, a princípio, desenhados por períodos de seis a doze meses, porém, com o passar do tempo, muitos pacientes continuaram sendo acompanhados, de maneira que milhares foram seguidos após anos em uso dessas medicações.⁵ Esse acompanhamento serviu para um maior conhecimento dessas drogas quanto à eficácia, à ocorrência de efeitos adversos, ao mecanismo de ação, às limitações e aos questionamentos, como quanto ao uso para o comprometimento cognitivo leve devido à doença de Alzheimer. Assim sendo, metanálises e protocolos de orientações de conduta confirmaram serem essas drogas um tratamento-padrão para a DA.⁵⁻⁷ O grupo dos IACHe é formado por: galantamina, rivastigmina e donepezila. As três substâncias têm perfil similar, com algumas pequenas diferenças quanto ao mecanismo de ação. Todas agem inibindo

a enzima que degrada a acetilcolina na fenda sináptica.⁵

A galantamina atua inibindo a acetilcolinesterase, além de também funcionar como um modulador alostérico de receptores nicotínicos, possivelmente aumentando a transmissão colinérgica por estimulação da transmissão nicotínica pré-sináptica.⁵

MITO: A galantamina só está indicada para pacientes com demência mista.

VERDADE: A galantamina é usada para o tratamento da demência de Alzheimer de intensidade leve à moderada, com ou sem doença vascular cerebral relevante.⁵⁻⁸

MITO: Se houver insucesso do tratamento com um inibidor da acetilcolinesterase, haverá falha similar a outros fármacos da mesma classe.

VERDADE: Pacientes que não responderam ou foram intolerantes a um inibidor da acetilcolinesterase podem se adaptar e ter resposta favorável a outro fármaco da classe.⁹

MITO: A galantamina foi aprovada para uso nas fases leve e moderada da DA.

VERDADE: Seu uso é feito desde as fases iniciais da DA. Os demais inibidores da acetilcolinesterase têm a aprovação de alguns **dos órgãos de controle mundiais para as fases mais avançadas**, justamente por demonstrarem benefícios à cognição, ao comportamento ou à funcionalidade.^{10,11}

MITO: A galantamina pode ser suspensa quando o paciente iniciar o uso de memantina.

VERDADE: É importante que o inibidor da acetilcolinesterase seja mantido junto com a memantina, já que a sua interrupção se associa aos declínios funcional e cognitivo.¹²

MITO: Nas fases mais avançadas da DA, o tratamento dos distúrbios comportamentais deve ser realizado apenas com drogas psiquiátricas, como antidepressivos ou antipsicóticos.

VERDADE: A resposta dos pacientes a essas drogas nem sempre é satisfatória. Assim, os inibidores da acetilcolinesterase vêm a contribuir com as dificuldades relacionadas aos distúrbios comportamentais.^{13,14} Há evidências de que, apesar do progressivo e acentuado déficit colinérgico com o avançar dos anos, os inibidores da acetilcolinesterase mantêm seu potencial.^{10,11}

CONCLUSÃO

A galantamina é usada para o tratamento da demência do tipo Alzheimer de intensidade leve à moderada com ou sem doença vascular cerebral relevante, proporcionando benefícios à cognição, ao comportamento e à funcionalidade. Medicação bem tolerada e eficaz na DA, é importante ser introduzida quando os sintomas se iniciam, pois as evidências são de que a galantamina proporciona significativa melhora na qualidade de vida dos pacientes e de seus cuidadores.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alzheimer's Disease International (ALZ). World Alzheimer Report 2015 – The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. [Internet]. Londres: ALZ; 2015. Disponível em: <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf>. Acesso em: 17 fev 2020.
2. Alzheimer's Disease International (ALZ). World Alzheimer Report 2019: Attitudes to dementia. [Internet]. Londres: ALZ; 2019. Disponível em: <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2019.pdf>. Acesso em 17 fev 2020.
3. Cummings J, Lee G, Ritter A, Sabbagh M, Zhong K. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2019. *Alzheimers Dement (NY)*. 2019;5:272-93.
4. Nordberg A. Nicotinic receptor abnormalities of Alzheimer's disease: therapeutic implications. *Biol Psychiatry*. 2001;49(3):200-210.
5. Francis PT, Nordberg A, Arnold SE. A preclinical view of cholinesterase inhibitors in neuroprotection: do they provide more than symptomatic benefits in Alzheimer's disease? *Trends Pharmacol Sci*. 2005;26(2):104-11.
6. Schneider LS, Mangialasche F, Andreasen N, Feldman H, Giacobini E, Jones R, et al. Clinical trials and late-stage drug development for Alzheimer's disease: an appraisal from 1984 to 2014. *J Intern Med*. 2014;275(3):251-83.
7. Lanctôt KL, Herrmann N, Yau KK, Khan LR, Liu BA, LouLou MM, Einarson TR. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *CMAJ*. 2003;169(6):557-64.
8. Coglive®. [Bula]. São Paulo: Libbs Farmacêutica Ltda.; 2020.
9. Hansen RA, Gartlehner G, Webb AP, Morgan LC, Moore CG, Jonas DE. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging*. 2008;3(2):211-25.
10. Cummings JL. Use of cholinesterase inhibitors in clinical practice: evidence-based recommendations. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2003;11(2):131-45.
11. Trinh NH, Hoblyn J, Mohanty S, Yaffe K. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer's disease. A meta-analysis. *JAMA*. 2003;289(2):210-6.
12. Tariot PN. Cessation of donepezil is associated with clinical decline in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease compared to continuation of donepezil or addition or substitution of memantine. *Evid Based Med*. 2013;18(2):62-3.
13. Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Xu Y, Ieni JR, et al. Efficacy and safety of donepezil in patients with more severe Alzheimer's disease: a subgroup analysis from a randomized, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005;20(6):559-69.
14. Burns A, Bernabei R, Bullock R, Cruz Jentoft A, Frölich L, Hock C, et al. Safety and efficacy of galantamine (Reminyl) in severe Alzheimer's disease (the SERAD study): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet Neurol*. 2009;8(1):39-47.