

MEDICAMENTOS UTILIZADOS NA DOENÇA DE ALZHEIMER

Rafaela Grobe
Karin Juliana Bitencourt Zaros

A doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência, somando aproximadamente 60% dos casos em pessoas acima dos 65 anos.⁽¹⁾ É um transtorno neurodegenerativo progressivo e fatal que se manifesta por deterioração cognitiva e da memória, comprometimento progressivo das atividades da vida diária e uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos e de alterações comportamentais.⁽²⁾

A primeira manifestação mais comum é a perda de memória de curto prazo, como, por exemplo, fazer perguntas repetitivas, frequentemente perder objetos ou esquecer reuniões. Outros déficits cognitivos tendem a envolver múltiplas funções, incluindo: raciocínio prejudicado, dificuldade de lidar com tarefas complexas e julgamento ruim; disfunção de linguagem (dificuldade para pensar em palavras comuns, erros ao falar e/ou escrever) e disfunção visual-espacial (incapacidade de reconhecer faces ou objetos comuns). Também são comuns distúrbios de comportamento, como perambulação, agitação, gritos, ideação persecutória (acreditar que esteja sendo perseguido, espionado, difamado).⁽³⁾

A DA tem sido foco de intensa pesquisa nos últimos anos, seja em termos fisiopatológicos, para entender os processos ou mecanismos da doença, seja

no intuito de intervenções mais precoces, direcionadas ao seu tratamento.⁽⁴⁾

Ainda não foi determinada uma causa definitiva para DA.^(1,5) No entanto, muitos fatores genéticos e ambientais já foram investigados como possíveis causas.⁽¹⁾ A idade avançada é um fator de risco primário e a genética tem um papel significativo no seu desenvolvimento.⁽⁵⁾ Fatores de risco cardiovasculares, como diabetes, hipercolesterolemia, hipertensão e obesidade também têm sido associados a um risco aumentado para DA.⁽⁶⁾

Há várias hipóteses para explicar como ocorre a doença. A hipótese amiloide é a mais aceita, reconhecendo-se que o acúmulo cerebral das proteínas tau e beta-amiloide (AB), formando enovelados neurofibrilares e placas neuríticas, seja o evento fundamental para o seu desenvolvimento.^(2,4) O acúmulo progressivo de beta-amiloide no cérebro desencadeia uma cascata complexa de eventos que terminam na morte neuronal celular, perda de sinapses neuronais e déficits neurotransmissores progressivos. Todos esses efeitos contribuem para os sintomas clínicos da demência.⁽³⁾

No decorrer da doença, há perda marcada de neurônios colinérgicos do prosencéfalo basal (núcleo ba-

sal de Meynert).⁽⁴⁾ Tem sido encontrada deficiência em vários neurotransmissores em pacientes com DA, mas a atividade reduzida de colina-acetiltransferase, que leva à redução na síntese de acetilcolina, permanece a mais consistente correlacionada à gravidade da doença.⁽⁶⁾ Acredita-se que a deficiência desse neurotransmissor seja responsável por algumas das manifestações clínicas da DA leve a moderada, como perda de memória e déficit cognitivo.⁽⁷⁾

A DA está, ainda, associada ao aumento da perda dos neurônios glutamatérgicos, com distúrbios nos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA).⁽²⁾ Esses receptores desempenham um papel importante em processos fisiológicos como aprendizagem e formação de memória.^(1,7) Estudos *in vitro* mostram que a formação das placas amiloides aumenta a liberação de glutamato após a despolarização neuronal,⁽⁷⁾ o que, por sua vez, aumenta a frequência da despolarização da membrana pós-sináptica e reduz a detecção dos sinais fisiológicos mediados pelo receptor de NMDA. Isso contribui para o dano cognitivo.⁽²⁾ Outro elemento presente em algum grau é excitotoxicidade, fenômeno pelo qual a atividade relativamente alta de neurotransmissores excitatórios (glutamato, aspartato) levaria à morte de neurônios pós-sinápticos.⁽⁴⁾ Em outras palavras, a ativação persistente dos receptores NMDA pelo glutamato pode ser uma possível causa da neurodegeneração em vários tipos de demência, incluindo a DA.⁽⁷⁾

O tratamento deve ser multidisciplinar, contemplando os diversos sinais e sintomas da doença e suas peculiaridades de condutas. O objetivo do tratamento medicamentoso é estabilizar o comprometimento cognitivo, o comportamento e propiciar a realização das atividades da vida diária (ou modificar as manifestações da doença), com um mínimo de eventos adversos.⁽²⁾

INIBIDORES DA ACETILCOLINESTERASE:

Atualmente, a ampliação da transmissão colinérgica é a base do tratamento da DA.⁽⁸⁾ Donepezila, galantamina e rivastigmina (quadro 1) são

inibidores da acetilcolinesterase recomendados para o tratamento da DA leve a moderada, pois causam um aumento da secreção ou no prolongamento da meia-vida da acetilcolina na fenda sináptica em áreas relevantes do cérebro.⁽²⁾ A enzima acetilcolinesterase está diretamente envolvida na destruição da acetilcolina; sua inibição leva a um aumento da concentração do neurotransmissor no núcleo basal de Meynert no cérebro e, assim, melhoram-se os aspectos cognitivos e funcionais da doença.⁽⁵⁾

Quadro 1. Inibidores da colinesterase utilizados na doença de Alzheimer.⁽⁸⁾

	DONEPEZILA	GALANTAMINA	RIVASTIGMINA
Enzimas inibidas*	Acetilcolinesterase	Acetilcolinesterase	Acetilcolinesterase, butirilcolinesterase
Mecanismo	Não competitivo	Competitivo	Não competitivo
Dose de manutenção típica**	10 mg uma vez ao dia	8 - 12 mg duas vezes ao dia (liberação imediata) 16 - 24 mg ao dia (liberação prolongada)	9,5 mg ao dia (via transdérmica) 3 - 6 mg duas vezes ao dia (via oral)
Metabolismo***	CYP2D6, CYP3A4	CYP2D6, CYP3A4	Esterases

*Acetilcolinesterase é a colinesterase predominante do cérebro; butirilcolinesterase é uma colinesterase sérica e hepática que se encontra hiperativada no cérebro de pacientes com DA.

**As doses iniciais típicas representam a metade da dose de manutenção e são administradas durante o primeiro mês de tratamento.

***Os fármacos metabolizados por CYP2D6 e CYP3A4 podem ter seus níveis séricos aumentados quando são administrados simultaneamente com outros fármacos que inibem essas enzimas, como cetoconazol e paroxetina.

Metanálises e revisões sistemáticas publicadas a partir de 2013 concluem que todos os inibidores da acetilcolinesterase podem melhorar os sintomas nos campos cognitivos, na função global e atividades da vida diária dos pacientes com DA leve a moderada.^(2,6,9) No entanto, nenhum deles repõem os neurônios colinérgicos perdidos, de modo que não afetam a progressão da doença.⁽⁶⁾ Em geral, há um retardo na progressão em seis a 12 meses, quando, então, a deterioração clínica continua.⁽⁸⁾

Enquanto a incidência de eventos adversos sérios é baixa, estes são associados a efeitos colinérgicos, como náuseas, anorexia, vômitos e diarreia. Os pacientes, muitas vezes, desenvolvem

tolerância a esses eventos adversos.⁽⁹⁾ Assim, os benefícios dos fármacos são limitados pelos eventos adversos, particularmente no trato gastrointestinal, e que são comuns a todos dessa classe.⁽⁵⁾

De acordo com a *American Psychiatric Association* e outros especialistas, uma vez que os inibidores de acetilcolinesterase produzem uma melhora aparentemente modesta em alguns pacientes e não há outros tratamentos estabelecidos como eficazes, o uso de um fármaco dessa classe para tratar sintomas cognitivos deve ser considerado em pacientes com DA leve a moderada. Esse tratamento pode melhorar a função cognitiva ou retardar o declínio funcional e ainda pode melhorar a avaliação clínica e familiar e as atividades da vida diária desses pacientes, mesmo que de forma modesta.⁽⁷⁾

Donepezila:

Donepezila é um inibidor reversível da acetilcolinesterase, altamente seletivo para o sistema nervoso central,⁽⁶⁾ que pode melhorar a cognição, a função global e o comportamento em todos os estágios da DA (leve, intermediária e severa). Possui alta biodisponibilidade e um tempo de meia-vida longo, o que possibilita sua administração em dose única diária.⁽⁵⁾

Em um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, os pacientes com DA leve a moderadamente severa melhoraram durante um período de 12 semanas de tratamento com donepezila. Um estudo multicêntrico, controlado por placebo, com duração de 24 semanas utilizando as doses de 5 e 10 mg/dia demonstrou resultados semelhantes. Ambas as doses foram superiores a placebo e os eventos adversos foram menos comuns com 5 mg/dia.⁽⁵⁾ Ambas as doses são efetivas, mas não foram demonstrados benefícios clínicos adicionais com a dose de 10 mg em estudos clínicos controlados. Entretanto, baseado nas avaliações médias dos grupos tratados com donepezila e na análise das doses utilizadas nesses estudos, há uma possibilidade de que haja benefício adicional com a dose mais alta (10 mg) em alguns pacientes.⁽⁷⁾

Os eventos adversos mais comuns da donepezila estão associados à atividade colinérgica. Em um estudo com duração de 144 semanas, os eventos

adversos mais frequentemente encontrados foram náusea, diarreia e cefaleia. Eles tendem a ser leves a moderados e a serem resolvidos com a estabilização da dose.⁽⁵⁾ O benefício clínico do tratamento deve ser reavaliado regularmente,⁽⁶⁾ pois, em estudos clínicos, os eventos adversos foram a principal razão para interrupção da administração, com um índice geral de desistência de 29% nos grupos de tratamento.⁽⁵⁾

Um estudo aberto de seguimento, de longo prazo, desses estudos demonstrou que os efeitos da donepezila podem persistir por quase três anos.⁽⁵⁾ Por outro lado, um estudo randomizado, duplo-cego, envolvendo 565 pacientes concluiu que o tratamento com donepezila 5 a 10 mg diários não retardou a progressão da doença ou o internamento em instituições.⁽⁹⁾

A melhora vista com o tratamento com donepezila não é mantida após a interrupção da sua administração, sugerindo que não altera o processo da doença.⁽⁷⁾

Galantamina:

A galantamina é um inibidor reversível da acetilcolinesterase, aumentando a atividade colinérgica. Além disso, estimula receptores nicotínicos em um local diferente daquele estimulado pela acetilcolina, uma ação que não depende da presença desse neurotransmissor (modulação alostérica).⁽⁵⁾ Ou seja, a galantamina se liga a receptores nicotínicos e pode potencializar a ação de agonistas (acetilcolina).⁽⁷⁾

Administrada via oral, é absorvida rápida e completamente, alcança picos plasmáticos em menos de duas horas e tem uma meia-vida de aproximadamente cinco horas.⁽⁵⁾

Estudos clínicos demonstram que é efetiva para o tratamento sintomático de DA leve a moderada. Doses de 16 e 24 mg/dia produziram melhoras clinicamente significativas nos escores utilizados para a avaliação dos pacientes durante um estudo randomizado, controlado por placebo, com duração de cinco meses. Um estudo semelhante conduzido na Europa e Canadá que avaliou os pacientes por seis meses utilizou as doses de 24 e 32 mg/dia. Ambas foram mais efetivas que placebo, mas os pa-

cientes do grupo de 32 mg/dia apresentaram mais eventos adversos.⁽⁵⁾

Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e por ativo, publicado em 2005, demonstrou que o tratamento com galantamina em cápsulas de liberação prolongada foi no mínimo tão efetivo quanto galantamina em comprimidos e superior a placebo na melhora da cognição e atividades da vida diária em pacientes com DA leve a moderada por seis meses. O tratamento com cápsulas de liberação prolongada demonstrou tolerabilidade e segurança similares ao com comprimidos.⁽⁹⁾

Resultados de dois estudos abertos de extensão, ambos publicados em 2004, demonstraram que o tratamento em longo prazo (18,5 e 36 meses) com galantamina 24 mg diários foi seguro e efetivo na DA leve a moderada. Uma melhora inicial na função cognitiva observada durante os primeiros seis meses foi mantida por 12 meses no grupo recebendo galantamina de forma contínua por 36 meses. A galantamina foi segura e bem tolerada, com os eventos adversos mais comuns sendo agitação (17,5%), insônia (12,4%), quedas (11,2%) e infecção no trato urinário (10,2%).⁽⁹⁾

Como com os outros inibidores de acetilcolinesterase, os efeitos colinérgicos no trato gastrointestinal são os eventos adversos mais comumente encontrados. Náusea, vômitos, diarreia e anorexia foram aqueles mais frequentes nos estudos clínicos, tipicamente presentes durante a fase da titulação das doses. Sugere-se um intervalo de quatro semanas na titulação da dose, pois isso reduz a gravidade dos eventos adversos e aumenta a tolerabilidade.⁽⁵⁾ Os benefícios clínicos devem ser reavaliados dentro dos primeiros três meses e, então, de modo regular.⁽⁶⁾

Se por um lado a galantamina é efetiva no tratamento da demência leve a moderada associada a DA, por outro ela não cura a doença e não há evidências de que altere o seu curso,⁽⁹⁾ uma vez que a melhora não é mantida após a interrupção da administração. Além disso, os efeitos da galantamina podem diminuir conforme a doença avança e haja menos neurônios colinérgicos funcionais.⁽⁷⁾

Rivastigmina:

A rivastigmina inibe, principalmente no sistema nervoso central, a atividade tanto da

acetilcolinesterase quanto da butirilcolinesterase, que é um caminho alternativo para o metabolismo da acetilcolina. O fármaco se liga às enzimas e lentamente se dissocia, por isso é chamado de inibidor “pseudoirreversível”.⁽⁵⁾

Em uma revisão sistemática e metanálise, publicada em 2015, de sete estudos randomizados com 3.450 pacientes com DA leve a moderada, o tratamento com rivastigmina oral por 26 semanas melhorou significativamente os escores utilizados para avaliação dos sintomas e estado mental, quando comparado com placebo, tanto com doses de 1 a 4 mg/dia quanto com doses de 6 a 12 mg/dia. As atividades da vida diária melhoraram somente com doses orais de 6 a 12 mg/dia. Houve aumentos significativos na incidência de náusea, vômitos, diarreia e anorexia nos grupos tratados com rivastigmina, comparados com placebo.⁽⁹⁾

Uma das limitações do uso dos inibidores de acetilcolinesterase é justamente a sua tolerância, particularmente relacionada ao trato gastrointestinal, uma vez que as náuseas e vômitos podem ser, muitas vezes, intoleráveis. Para contornar esse problema, foi desenvolvida uma apresentação farmacêutica de adesivo de rivastigmina para aplicação transdérmica. Em uma análise publicada em 2011, foi observado que os pacientes de baixo peso eram especialmente suscetíveis a eventos adversos gastrointestinais quando utilizavam cápsulas orais, mas não quando utilizavam o adesivo transdérmico. Em outro estudo, publicado no mesmo ano, a tolerabilidade e a incidência de eventos adversos foram semelhantes entre os grupos que utilizaram a via oral e a via transdérmica, com a preferência dos pacientes sendo pela via transdérmica.⁽²⁾

No mesmo estudo de 2015, os tratamentos com rivastigmina 6 a 12 mg/dia via oral ou 9,5 mg/dia via transdérmica por 26 semanas, comparados com placebo, melhoraram significativamente os escores utilizados para avaliação do estado mental, atividades da vida diária e a impressão global das mudanças avaliada pelos médicos, com uma proporção menor de pacientes tratados com rivastigmina (32%) não apresentando mudanças ou apresentando deterioração do quadro. As melhoras, mesmo que significativas, foram pequenas, com significado clínico desconhecido. Houve aumentos significativos na incidência de náusea, vômitos, diarreia e anorexia nos grupos de rivastigmina, comparados com placebo, embora o adesivo trans-

dérmico tenha apresentado menos eventos adversos.⁽⁹⁾ Assim, de acordo com a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC), essa revisão evidenciou eficácia similar entre as formas de apresentação da rivastigmina, com menos eventos adversos com os adesivos transdérmicos. Desse modo, a CONITEC recomendou a incorporação da forma farmacêutica de adesivos transdérmicos de rivastigmina para o tratamento da DA.⁽²⁾

Seleção do inibidor da Acetilcolinesterase:

A escolha de um inibidor da acetilcolinesterase para um paciente individual é baseada principalmente na facilidade de uso, preferência do paciente, custo e questões de segurança, como, por exemplo, o potencial para interações medicamentosas. As propriedades farmacocinéticas também devem ser consideradas, como, por exemplo, rivastigmina e galantamina têm tempos de meia-vida curtos (1,5 e 7 horas, respectivamente), comparadas à donepezila (70 horas). Desse modo, se o tratamento com rivastigmina ou galantamina for interrompido por alguns dias, o paciente deve reiniciar o tratamento com a dose mais baixa e titular à dose atual. Isso deve ser seguido para todas as formulações, incluindo o adesivo transdérmico.⁽¹⁾

Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, o tratamento com inibidores da acetilcolinesterase deve ser suspenso em algumas situações: se, após três ou quatro meses do início do tratamento, não forem observadas melhoras ou estabilização da deterioração do quadro, ou seja, por falta de benefício; mesmo que os pacientes estejam em tratamento contínuo, se for obtido um escore mais baixo nas escalas de avaliação do estado mental ou de demência; e em casos de intolerância, situação em que pode-se substituir um medicamento por outro.⁽²⁾

A substituição só é justificada pela intolerância ao medicamento, e não pela falta de resposta clínica.⁽²⁾ A perda de resposta pode não ser uma razão apropriada para trocar o inibidor de acetilcolinesterase e é até previsível, já que a natureza progressiva da DA tende a se

tornar mais perceptível com o tempo.⁽¹⁾ Esses fármacos não repõem os neurônios colinérgicos perdidos e, portanto, não afetam a evolução da doença. Não há estudos em longo prazo e há pouca evidência de sua efetividade na DA avançada, ainda que a donepezila seja aprovada para o tratamento da DA severa em muitos países, incluindo o Brasil.⁽⁶⁾ Nesses casos, pode ser considerado mais apropriado iniciar o tratamento com memantina.⁽¹⁾

MEMANTINA:

A memantina é um antagonista do receptor NMDA com afinidade baixa a moderada,⁽⁹⁾ sendo, atualmente, o único dessa classe disponível.⁽¹⁾ Acredita-se que a memantina atue bloqueando as ações do glutamato,⁽⁷⁾ neurotransmissor que possui ação excitatória no sistema nervoso central e que atua nos receptores NMDA.^(10,11) Os antagonistas de receptores NMDA podem atenuar a morte de células neuronais induzidas pela ativação desses receptores.^(5,10)

Os estudos clínicos não dão suporte ao uso rotineiro de memantina para o tratamento da DA leve a moderada, sendo indicada em casos moderados a severos.⁽⁹⁾

A monoterapia com memantina melhorou de forma significativa a pontuação da função cognitiva (3004 pacientes) e do distúrbio comportamental (2389 pacientes) comparado com placebo em 11 estudos em uma revisão sistemática e metanálise, publicada em 2017, de pacientes com DA leve a grave (a média de idade foi de 75,5 anos). Mini Exame do Estado Mental, Escala de Avaliação da DA (subescala cognitiva), Pontuação da Bateria de Deficiência Severa, atividades do dia a dia, Escala de Impressão Clínica Global e Escala de Estadiamento Funcional foram todas significativamente melhoradas com memantina isolada.⁽⁹⁾

Neste mesmo estudo, em uma análise de sensibilidade em pacientes com DA moderada a grave, memantina reduziu significativamente a pontuação de distúrbio comportamental comparada com placebo (7 estudos em 1558 pacientes). Não houve diferença significativa na descontinuação de todas as causas entre memantina e placebo.

bo. Tontura e sonolência ocorreram mais com o uso de memantina (1,5 vezes e 2,4 vezes, respectivamente), enquanto que agitação e sintomas psicóticos ocorreram mais frequentemente com placebo. A dose de memantina utilizada foi 20 mg ao dia em todos os estudos; em dois deles também foi incluída a dose de 10 mg ao dia.⁽⁹⁾

Em uma revisão sistemática e metanálise, publicada em 2015, de monoterapia com memantina comparada com placebo para DA leve a grave (9 estudos em 2433 pacientes) ocorreram melhoras significativas na função cognitiva e nos distúrbios comportamentais com o uso do fármaco, entretanto, o tamanho do efeito foi pequeno, o que sugere benefício clínico limitado. Em pacientes com doença moderada a grave, memantina melhorou de forma significativa a função cognitiva (7 estudos em 1554 pacientes).⁽⁹⁾

Mesmo que exista a hipótese de que antagonistas de receptores NMDA de afinidade baixa a moderada possam prevenir a neurotoxicidade induzida por glutamato sem interferir com o processo fisiológico mediado pela ativação desses receptores, atualmente não há evidência de que memantina previna ou retarde a neurodegeneração em pacientes com DA.^(1,7)

Os benefícios do fármaco são modestos.⁽⁵⁾ Entretanto, em sua análise, a CONITEC avaliou que, apesar de a intensidade do efeito da memantina sobre os campos cognitivos, comportamentais e funcionais na DA ter sido pequena, foi significativa e influenciou favoravelmente a qualidade de vida dos doentes e cuidadores, recomendando, assim, seu uso em monoterapia para casos graves.⁽²⁾

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, o tratamento com a memantina deve ser suspenso se, após três ou quatro meses do início do tratamento, não forem observadas melhoras ou estabilização da deterioração do quadro, ou seja, por falta de benefício; caso haja um declínio nos escores das avaliações realizadas; e em casos de intolerância ao medicamento.⁽²⁾

ASSOCIAÇÃO DE MEMANTINA COM INIBIDOR DE ACETILCOLINESTERASE:

A terapia combinada de memantina com um inibidor da colinesterase é geralmente prescrita para pacientes com DA moderada a severa. A justificativa para essa combinação é que as classes de fárma-

cos possuem diferentes mecanismos de ação.⁽¹¹⁾

A terapia combinada é apoiada por uma série de estudos randomizados controlados e revisões. Tem sido demonstrado que reduz a velocidade do declínio cognitivo e funcional a um grau estatisticamente significativo, quando comparada à monoterapia com inibidores de colinesterase ou a nenhum tratamento. Pacientes que receberam terapia combinada tiveram uma taxa menor de descontinuação por conta de eventos adversos versus placebo. Com base nesses estudos, a memantina desempenha um papel de alívio nos eventos adversos gastrointestinais associados aos inibidores de colinesterase.⁽¹¹⁾

Em outra metanálise, publicada em 2017, a terapia combinada de memantina com um inibidor de colinesterase melhorou significativamente os escores de desvio de comportamento, comparada com a monoterapia com inibidor de colinesterase em 17 estudos em 2.909 pacientes com DA leve a severa (com idade média de 75,5 anos). A diferença na função cognitiva não foi significativa. As avaliações de *Severe Impairment Battery* (avalia resposta ao tratamento na DA), impressão global das mudanças e fluência verbal foram significativamente melhoradas com a associação dos fármacos. Não houve diferença significativa na interrupção dos tratamentos por todas as causas entre a associação ou a monoterapia. As taxas de sonolência e ganho de peso foram ambas 2,3 vezes mais altas com a terapia combinada. As doses de memantina foram de 20 mg/dia em todos os estudos; somente um estudo também incluiu a dose de 10 mg/dia.⁽⁹⁾

Em uma revisão sistemática e metanálise, publicada também em 2017, de 11 estudos em 848 pacientes, a combinação de memantina com donepezila comparada com o uso de donepezila isolada melhorou significativamente a função cognitiva, os sintomas comportamentais e psicológicos na demência e funções globais no ponto final ou no seguimento de 24 semanas em pacientes com DA moderada a grave. Não houve diferença significativa entre os grupos em 14 reações adversas a medicamentos avaliadas. A dosagem de donepezila foi 5 a 10 mg ao dia.⁽⁹⁾

No Brasil, a CONITEC recomenda o uso da memantina combinada aos inibidores da acetilcolinesterase (donepezila ou galantamina ou rivastigmina) nos casos de DA moderada.⁽²⁾ Diretrizes europeias sugerem o uso dessa combinação em pacientes com doença moderada a severa,

pois consideram que há uma melhora pequena, mas significativa, com a terapia combinada, quando comparada à monoterapia com inibidor de acetilcolinesterase, para impressão global clínica, função cognitiva e comportamento, baseadas em uma revisão sistemática e metanálise de quatro estudos randomizados incluindo 1.549 pacientes com DA. Não houve diferenças significativas entre os grupos nas atividades da vida diária ou na incidência de eventos adversos sérios.⁽⁹⁾

COMPARAÇÃO ENTRE TODOS OS TRATAMENTOS DISPONÍVEIS:

Em uma revisão sistemática e metanálise, publicada em 2018, de 142 estudos em pacientes com DA, foram incluídos 110 estudos randomizados, 21 estudos não randomizados e 11 estudos de coorte. O número de pacientes por estudo variou de 13 a 2.045, com a média de idade variando entre 61 a 88 anos. Os resultados significativos obtidos nessa revisão sistemática estão no quadro 2.⁽⁹⁾

Quadro 2. Resultados significativos da revisão sistemática e metanálise.⁽⁹⁾

Desfechos (estudos avaliados)	Resultados significativos (superioridade indicada pela cor azul)
Comportamento (26 estudos randomizados - 5.138 pacientes)	Donepezila x placebo
	Donepezila mais memantina x placebo
	Galantamina x placebo
	Rivastigmina transdérmica mais memantina x placebo
Cognição - mini-exame do estado mental (MMSE) (56 estudos randomizados - 10.446 pacientes)	Donepezila x placebo
	Donepezila mais memantina x placebo
	Rivastigmina transdérmica x placebo
	Obs.: Não houve diferenças significativas entre os tratamentos farmacológicos.
Cognição - escala de avaliação cognitiva da DA (53 estudos randomizados - 11.348 pacientes)	Donepezila x placebo
	Galantamina x placebo

Comportamento - inventário neuropsiquiátrico (26 estudos randomizados - 5.138 pacientes)	Donepezila mais memantina x donepezila isolada
	Donepezila mais memantina x placebo
	Donepezila mais memantina x galantamina
	Donepezila mais memantina x rivastigmina transdérmica mais memantina
Estado funcional (15 estudos randomizados - 4.249 pacientes)	Nenhum tratamento farmacológico melhorou significativamente.
Estado global - impressão de mudanças baseada na entrevista do médico mais impressão do cuidador (16 estudos randomizados - 4.564 pacientes)	Galantamina x donepezila
	Galantamina x rivastigmina transdérmica
	Galantamina x rivastigmina oral
	Donepezila x placebo
	Donepezila mais memantina x placebo
	Galantamina x placebo
	Rivastigmina oral x placebo
	Obs.: Foi observada diminuição significativa de 44% no risco de morte com galantamina.

PERSPECTIVAS:

A DA é progressiva⁽¹⁾ e segue um curso previsível por 10 anos ou mais.⁽⁵⁾ Os indivíduos afetados tipicamente passam por algum grau de declínio cognitivo e mudanças histológicas por anos antes de um diagnóstico ser feito.⁽¹⁾ Como a tecnologia avança, é possível diagnosticar mais cedo e manter os pacientes vivos até o final dos estágios da doença. O diagnóstico precoce permite que sua condição seja acompanhada atentamente e que os cuidadores e familiares sejam informados sobre o que esperar conforme a doença progride. Para garantir o desfecho mais favorável, o paciente deve receber um acompanhamento além da sua condição clínica, ou seja, devem ser avaliados suas funções diárias (isto é, a habilidade em autocuidado), suas comorbidades, os medicamentos que já faz uso, as condições de vida, a segurança e o potencial para negligência ou abuso da medicação.⁽⁵⁾

O tratamento ideal seria um que não somente revertesse os sintomas, aumentando a função cognitiva (um tratamento sintomático), mas também paralisasse o processo molecular relevante de neurodegeneração que causa o declínio cognitivo (um tratamento modificador da doença).⁽¹⁾

Qualquer melhora rápida nas habilidades cognitivas, nas atividades diárias ou no comporta-

mento é um indicativo de efeito sintomático. Todos os inibidores de colinesterase e a memantina demonstram esse padrão. Por outro lado, uma interrupção nesse declínio característico da doença ou uma redução sustentada na velocidade de declínio demonstrariam um efeito modificador da doença, o que ainda não foi conseguido provar nos estudos dos tratamentos atualmente aprovados. Análises feitas com base nos estudos controlados por placebo e na história natural da doença sem tratamento concluíram que, por até cinco anos, as pessoas que receberam tratamento melhoraram seu desempenho; ainda assim, não há evidência convincente de um efeito modificador da doença.⁽¹⁾

Atualmente, o desenvolvimento de novos fármacos está focado na estratégia de modificar ou prevenir a doença.⁽¹⁾

A imunoterapia, seja de forma ativa (com vacinas) ou passiva (com anticorpos), tem sido estudada como forma de aumentar a remoção das placas beta-amiloides e, dessa forma, modificar a DA.⁽¹⁾ Em 2021, a agência norte-americana *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou para o tratamento da DA o anticorpo monoclonal **aducanumabe**^(9,12), que tem como alvo seletivo os acúmulos de proteína beta-amilóide, reduzindo os níveis de placas.⁽⁶⁾

Porém, essa aprovação foi polêmica, pois o próprio comitê de recomendação da FDA foi contra a decisão. Somente um integrante do comitê foi a favor, oito votaram contra e dois membros disseram não estarem certos sobre a eficácia do fármaco.^(12,13)

Apesar de os estudos preliminares terem sido promissores, dois estudos de fase 3 foram interrompidos por haver poucas chances de atingir os desfechos primários. No entanto, os pesquisadores relataram que uma nova análise desses estudos demonstrou que o fármaco havia, de fato, atingido o desfecho primário de redução significativa no declínio cognitivo:⁽¹³⁾ em dois estudos randomizados, interrompidos antes do prazo, em pacientes com DA, a pontuação na escala de demência clínica (*Clinical Dementia Rating*) na semana 78 foi reduzida significativamente em 22% com aducanumabe em altas doses, comparada com placebo, em um estudo, mas não no segundo estudo.⁽⁹⁾ Os membros do comitê da FDA observaram que os resultados positivos de um único estudo grande não forneceria evidência forte o suficiente de eficácia. Então, a FDA trabalhou com os fabricantes para analisar melhor e formatar os

dados.⁽¹³⁾ Na análise de subgrupos, utilizando um método para estimar os níveis cerebrais de placas beta-amiloides, houve uma redução significativa, dependente do tempo e da dose, com aducanumabe, enquanto no grupo controle não houve redução.^(9,12)

Assim, a FDA aprovou o aducanumabe, baseada em estudos duplo-cegos, randomizados e separados, representando um total de 3.382 pacientes com DA.⁽¹²⁾ O tratamento deve ser iniciado em pacientes com comprometimento cognitivo leve ou demência leve, que foi a população na qual o tratamento foi iniciado nos estudos clínicos. Não há dados de segurança ou efetividade para iniciar o tratamento em estágios anteriores ou posteriores.⁽⁹⁾ Essa indicação foi aprovada pela via acelerada, que pode ser utilizada para acelerar o desenvolvimento de um fármaco que forneça uma vantagem terapêutica significativa sobre os tratamentos existentes para uma doença grave ou que ameace a vida. Entretanto, por essa via de aprovação, a FDA exige que o fabricante do aducanumabe conduza um novo estudo clínico controlado e randomizado para verificar o benefício clínico do fármaco. Se não houver benefício clínico nesse estudo, a agência tem a opção de retirar sua aprovação.⁽¹²⁾

Enquanto alguns especialistas afirmam que a aprovação prematura do aducanumabe nos Estados Unidos possa impedir o desenvolvimento de outros tratamentos experimentais para DA por muitos anos, potencialmente atrasando o progresso dos fármacos que possam realmente ser benéficos,⁽¹²⁾ outros indicam haver um crescente entusiasmo em relação a outros tratamentos promissores da DA.⁽¹⁴⁾

Desse modo, hoje, não há tratamento aprovado no Brasil que possa modificar a evolução da DA. Os tratamentos atuais têm como objetivo atenuar os sintomas⁽⁸⁾, sendo a manutenção da independência individual pelo maior tempo possível um objetivo importante no tratamento dos pacientes.⁽⁵⁾

CENTRO DE INFORMAÇÃO SOBRE MEDICAMENTOS DO CONSELHO REGIONAL
DE FARMÁCIA DO ESTADO DO PARANÁ
CIM FORMANDO - Edição nº 04 - Ano XVIII - 2021

Pesquisa e elaboração: Centro de Informação sobre Medicamentos.
Gerente Técnico-Científico: Jackson Carlos Rapkiewicz - CRF-PR 14.200
Farmacêuticas: Rafaela Grobe - CRF-PR 16.311
Karin Juliana Bitencourt Zaros - CRF-PR 15.619
Diagramação: Michelly M T Lemes Trevisan
Twitter: twitter.com/cimcrfpr

REFERÊNCIAS:

1. PERON, E.P. *et al.* Alzheimer disease. In: DIPIRO, J.T. *et al.* **Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach**. 10. ed. New York: McGraw-Hill, 2017. p.797-813.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 13, de 28 de novembro de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer. **Diário Oficial da União**, Brasília, 08 dez. 2017. Disponível em: <<https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2020/May/20/Portaria-Conjunta-13-PCDT-Alzheimer-atualizada-em-20-05-2020.pdf>>. Acesso em 01 set. 2021.
3. HUANG, J. Alzheimer disease. In: PORTER, R.S. (Ed). **Merck Manual**. Professional version. Disponível em: <www.merckmanuals.com/professional/neurologic-disorders/delirium-and-dementia/alzheimer-disease>. Acesso em 11 out. 2021.
4. FORCELINI, C.M. Transtornos neurocognitivos. In: FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L. **Farmacologia Clínica e Terapêutica**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. p.510-518.
5. BRANDT, N.J.; WILLIAMS, B.R. Geriatric neurocognitive disorders. In: ZEIND, C.S.; CARVALHO, M.G. **Applied therapeutics**. The clinical use of drugs. 19. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2018. p.2231-2246.
6. SWEETMAN, S.C. (Ed). **Martindale: The Complete Drug Reference**. London: The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Electronic version. Disponível em: <www.micromedexsolutions.com>. Acesso em 01 set. 2021.
7. McEVOY, G.K. (Ed). **AHFS Drug Information**. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2019.
8. ROBERSON, E.D. Tratamento dos distúrbios degenerativos do sistema nervoso central. In: BRUNTON, L.L.; HILAL-DANDAN, R.; KNOLLMANN, B.C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2019. p.399-413.
9. IBM MICROMEDEX. **Drugdex**. Greenwood Village: IBM Watson Health. Disponível em: <www.micromedexsolutions.com>. Acesso em 11 out. 2021.
10. FREE, R.B. *et al.* Neurotransmissão no sistema nervoso central. In: BRUNTON, L.L.; HILAL-DANDAN, R.; KNOLLMANN, B.C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2019. p.295-321.
11. FORCELINI, C.M. Farmacologia dos sistemas nervosos central e autônomo. In: FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L. **Farmacologia Clínica e Terapêutica**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. p.113-139.
12. BRAUSER, D. **FDA approves controversial Alzheimer's drug aducanumab (Aduhelm)**. Disponível em: <www.medscape.com/viewarticle/952502>. Acesso em 24 nov. 2021.
13. AULT, A. **FDA reviewers: why we are against approval of aducanumab for Alzheimer's**. Disponível em: <www.medscape.com/viewarticle/95056>. Acesso em 24 nov. 2021.
14. ANDERSON, P. **Doença de Alzheimer: as pesquisas em andamento**. Disponível em: <<https://portugues.medscape.com/verartigo/6506691>>. Acesso em 24 nov. 2021.