

A RELEVÂNCIA TERAPÊUTICA DA MEMANTINA NA DOENÇA DE ALZHEIMER (DA) E AS IMPLICAÇÕES DA DOENÇA PARA O CUIDADOR DO PACIENTE.

GAZZO, Camila Cazeri Araújo; GOVATO, Tânia

ccagazzo@yahoo.com.br

Centro de Pós Graduação Osvaldo Cruz

Resumo: A Doença de Alzheimer (DA) é um transtorno neurodegenerativo progressivo e fatal que se manifesta por deterioração cognitiva e da memória, comprometimento progressivo das atividades cotidianas e com variedade de sintomas neuropsiquiátricos e de alterações comportamentais. No Brasil, três estudos investigaram a prevalência e incidência desta doença, utilizando amostras de idosos de base comunitária e critérios diagnósticos atuais. A prevalência de demência na população com mais de 65 anos foi de 7,1%, sendo que a DA foi responsável por 55% dos casos. Dentre os medicamentos prescritos para o tratamento, o fármaco cloridrato de memantina parece dispor boa tolerabilidade e resposta terapêutica nos casos moderados a graves desta doença, fator importante para o paciente e de grande impacto na vida do seu cuidador, uma vez que, com a evolução do quadro clínico, o paciente torna-se cada vez mais dependente.

Palavras-chave: Doença de alzheimer, Memantina, Cuidador de paciente.

Abstract: Alzheimer's disease (DA) is a progressive and fatal neurodegenerative disorder manifested by cognitive and memory impairment, progressive impairment of daily activities and a variety of neuropsychiatric symptoms and behavioral changes. In Brazil, three studies have investigated the prevalence and incidence of this illness, using community-based elderly samples and current diagnostic criteria. The prevalence of dementia in people over 65 years was 7.1%, and was responsible for 55% of the cases. Among the drugs prescribed for the treatment, the drug memantine hydrochloride seems to have good tolerability and therapeutic response in moderate to severe cases of the disease, an important factor for the patient and of great impact in the life of his caretaker, since, with the evolution of the clinical picture, the patient becomes increasingly dependent.

Keyword: Alzheimer disease, Memantine, Patient caregiver.

1 INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é neurodegenerativa, progressiva e provoca demência, comprometendo ao longo de sua lenta evolução, a autonomia dos pacientes. A redução da autonomia é o fator determinante da dependência de um cuidador, que se torna indispensável para preservar o provimento das necessidades básicas da vida diária do paciente.

Os fatores de risco bem estabelecidos para DA são idade e história familiar da doença (o risco aumenta com o número crescente de familiares de primeiro grau afetados). A etiologia de DA permanece indefinida, embora progresso considerável tenha sido alcançado na compreensão de seus mecanismos bioquímicos e genéticos. É sabido que o fragmento de 42 aminoácidos da proteína precursora β -amiloide tem alta relevância na patogênese das placas senis e que a maioria das formas familiares da doença é associada à superprodução desta

proteína. Algumas proteínas que compõem os enovelados neurofibrilares, mais especialmente a proteína tau hiperfosforilada e a ubiquitina, foram identificadas, mas a relação entre a formação das placas, a formação do enovelado neurofibrilar e a lesão celular permanece incerta. É sabido que o alelo e4 do gene da apolipoproteína E (ApoE) é cerca de 3 vezes mais frequente nas pessoas com DA do que nos sujeitos-controle pareados por idade e que pessoas homozigotas para o gene apresentam maior risco para a doença do que as não homozigotas. Entretanto, a especificidade e a sensibilidade do teste da ApoE4 são muito baixas para permitir seu uso como teste de rastreamento na população geral. O ritmo da investigação nesta área é rápido, e é provável que as direções destas pesquisas levem a tratamentos mais efetivos no futuro. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, Doença de Alzheimer; 2010.

Ao longo do curso evolutivo, diferentes mecanismos de neurodegeneração preponderam nas distintas regiões cerebrais acometidas, de acordo com a idade do paciente e dos fatores de risco presentes. As vias neurais pertencentes ao sistema colinérgico e suas conexões são preferencialmente atingidas na D. Estas alterações ocorrem, desde o início da doença, em estruturas do lobo temporal medial, incluindo o hipocampo e o giro para-hipocampal, consideradas estruturas essenciais para os processos de memória. Com a evolução da doença, o processo degenerativo se espalha para o neocórtex de associação, atingindo áreas cerebrais responsáveis por outros processos cognitivos.

Admite-se que anos antes do início da demência já ocorra deposição de peptídeos β -amilóide e seu respectivo acúmulo nas porções mediais dos lobos temporais, comprometendo a neurotransmissão colinérgica. À medida que esse processo evolui, somam-se as reações gliais inflamatórias e oxidativas, além do comprometimento do citoesqueleto, levando à formação dos emaranhados neurofibrilares e à conversão das placas senis em neuríticas. Portanto, paralelamente à progressão do processo patogênico, ocorre conversão do comprometimento cognitivo leve para os estágios iniciais da demência. Na demência moderada e avançada, intensificam-se as perdas neuronais e surgem disfunções sinápticas e neuroquímicas, afetando, sobretudo, os sistemas colinérgico, serotoninérgico e glutamatérgico. Essa heterogeneidade biológica correlaciona-se com o tipo e a intensidade das manifestações psíquicas e cognitivas. Portanto, a DA cursa com redução da função colinérgica central, principalmente em áreas límbicas e temporoparietais. Observa-se degeneração das projeções colinérgicas oriundas do prosencéfalo basal em direção à formação hipocampal, bem como redução da atividade da enzima colina-acetiltransferase, responsável pela síntese de acetilcolina. Tal disfunção acomete predominantemente o nível pré-sináptico, com relativa preservação da neurotransmissão pós-sináptica (partindo do hipocampo em direção às demais estruturas temporais, límbicas e neocorticais). Esse é o racional da terapêutica com drogas que aumentam a disponibilidade sináptica de acetilcolina. (FORLENZA, 2005).

Os primeiros sintomas da DA aparecem usualmente após os 65 anos. Nos estágios iniciais da doença, o paciente demonstra dificuldade em pensar com clareza, tende a cometer lapsos e a se confundir facilmente, além de apresentar queda em seu rendimento funcional em tarefas complexas. Observa-se tendência ao esquecimento de fatos recentes e dificuldade para registrar novas informações. À medida que a doença progride, o paciente passa a ter dificuldades para desempenhar as tarefas mais simples, como utilizar utensílios domésticos, ou ainda para vestir-se, cuidar da própria higiene e alimentar-se. Na doença mais avançada, o indivíduo acaba por perder a capacidade de funcionar de modo independente, tornando-se mais dependente de um cuidador. O quadro se agrava quando o paciente desenvolve sintomas psicóticos ou alterações comportamentais, impondo grande desgaste para o próprio paciente e sobrecarga ao seu responsável.

O óbito geralmente advém após 10 a 15 anos de evolução, como complicação de comorbidades clínicas ou quadros infecciosos, em indivíduos que se tornaram progressivamente fragilizados pela doença crônica. Em cada uma destas etapas sucessivas, pode-se observar gradativa perda da autonomia, e conseqüente aumento das necessidades de cuidados e supervisão de terceiros para os portadores da doença (ABREU, 2012).

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Levantamento de artigos científicos em bases de dados como: Bireme, Cochrane, Elsevier, Embase, Lilacs Scielo, Micromex, ScienceDirect e Google Acadêmico, no período de agosto a setembro de 2012, utilizando como termos de pesquisa: Alzheimer's Disease, memantine e Care and Caragivers of Alzheimer's Patients.

3 DIAGNÓSTICO

Segundo Nitrini et al (2005), o diagnóstico da DA-(DSM-IV) pode ser realizado através dos seguintes procedimentos:

Diagnósticos diferenciais com outros transtornos psiquiátricos;

Exames laboratoriais e análise do líquido cefalorraquidiano (LCR);

Exames de neuroimagem e

Eletrencefalografia e potenciais evocados.

Tratamentos farmacológicos são utilizados frequentemente para as fases leve a moderada da doença de Alzheimer, não havendo opções para os estágios mais avançados dessa enfermidade.

O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do cérebro envolvido. Uma alta estimulação glutamínica pode resultar em prejuízo neuronal, fenômeno que tem sido denominado excitotoxicidade.

4 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, Doença de Alzheimer; (2010), o tratamento farmacológico de primeira escolha se restringe aos inibidores da acetilcolinesterase de segunda geração: donepezila, rivastigmina e a galantamina.

Estes possuem propriedades farmacológicas levemente diferentes, mas todos inibem a degradação da molécula de acetilcolina, o neurotransmissor classicamente associado à função de memória, por bloquear a enzima acetilcolinesterase. Ao contrário da donepezila, a rivastigmina inibe a butilcolinesterase e a acetilcolinesterase. A galantamina, além de inibir a acetilcolinesterase, tem atividade agonista nicotínica. A significância clínica destas diferenças ainda não foi estabelecida.

Os perfis de efeitos colaterais dessas drogas são também semelhantes, apresentando em geral boa tolerabilidade, mas podem acarretar efeitos colaterais importantes, resultantes da hiperativação colinérgica periférica, tais como:

Efeitos adversos gastrintestinais: náuseas, vômitos, diarreia, anorexia, dispepsia, dor abdominal, aumento da secreção ácida;

Efeitos cardiovasculares: oscilação da pressão arterial, síncope, arritmia, bradicardia;

Outros: tonturas, cefaléia, agitação, insônia, câimbras, sudorese, aumento da secreção brônquica.

Inúmeras substâncias psicoativas têm sido propostas para preservar ou restabelecer a cognição, o comportamento e as habilidades funcionais do paciente com demência. Contudo, os efeitos das drogas hoje aprovadas para o tratamento da DA limitam-se ao retardo na evolução natural da doença, permitindo apenas uma melhora temporária do estado funcional do paciente.

4.1 Inibidores da Acetilcolinesterase-ICHes

O mercado brasileiro dispõe atualmente, licenciados pela ANVISA, quatro medicamentos: tacrina, rivastigmina, donepezil e galantamina. Os diversos estudos realizados com os ICHes de segunda geração (donepezil, rivastigmina, galantamina) mostraram melhora ou estabilização do desempenho, por um determinado período, significativa embora discreta, quando comparada ao placebo. O perfil de efeitos colaterais é em grande parte semelhante e apresentam em geral boa tolerabilidade.

4.2 Os precursores da Acetilcolina-ACh e os agonistas colinérgicos

Esse grupo inclui:lecitina, fosfatidilcolina, fosfatidilserina, que não mostraram eficácia comprovada no tratamento da DA. Os agonistas muscarínicos e nicotínicos, além disso, foram acompanhados por importantes efeitos colaterais.

4.3 Estratégia Glutamatérgica

Representado pela memantina, que é um antagonista não competitivo de moderada afinidade dos receptores NMDA, oferecendo neuroproteção em relação à excitotoxicidade do glutamato, além de permitir a neurotransmissão e os mecanismos de neuroplasticidade dos neurônios funcionais. O uso de memantina mostrou eficácia em pacientes com DA moderada a grave. (ENGELHARDT,E. et al 2005).

Focando o presente estudo nos estágios mais avançados da doença, abordaremos a efetividade da memantina na DA. Este fármaco é indicado na DA moderadamente grave à grave, e em outras demências, caracterizadas por distúrbios leves a moderadamente graves da função cerebral, com os seguintes sintomas predominantes: distúrbios da concentração e memória, perda de interesse e distúrbios de conduta, fadiga, autonomia reduzida, distúrbios das funções motoras necessárias para efetuar atividades diárias e humor deprimido (síndrome demencial), condições que requerem aumento do cuidado e da vigilância. É indicada também no tratamento da espasticidade cerebral e espinhal, como por exemplo, resultante de disfunção cerebral em crianças, traumatismos cranianos, esclerose múltipla, paraplegia, acidentes vasculares encefálicos, Doença de Parkinson e síndromes Parkinsonianas.

5 ESQUEMA POSOLÓGICO

De acordo com Micromedex (2012), a dose inicial de cloridrato de memantina é 5mg uma vez ao dia para a primeira semana; Devendo ser aumentada em incrementos semanais de 5mg até a dose máxima de 20mg por dia. Nos EUA, informações de produto licenciado afirma que doses de 10mg/dia ou mais devem ser tomadas em 2 doses divididas; no entanto, a dosagem única diária é recomendada no Reino Unido. Ajuste de dose pode ser necessária em pacientes com disfunção renal.

6 REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas frequentes (incidência de 1 a 10%, e mais frequentes do que com o placebo) para os pacientes tratados com memantina e placebo foram, respectivamente: alucinações (2,0 e 0,7%), desorientação (1,3 e 0,3%), tonturas (1,7 e 1,0%), cefaléia (1,7 e 1,4%) e cansaço (1,0 a 0,3%). As reações adversas não frequentes (incidência de 0,1 a 1% e mais frequentes do que com o placebo) foram ansiedade, hipertonia, vômito, cistite e libido aumentada. Bula do Medicamento Heimer[®] (cloridrato de memantina).

Uma revisão de literatura concluiu que todos os artigos analisados evidenciaram benefícios do uso da memantina nas doses de 10mg ou 20mg ao dia, quando comparada com o placebo, apresentando melhora da capacidade funcional, das atividades da vida diária e dos distúrbios comportamentais, com diferenças estatisticamente significativas. A melhora da cognição, entretanto, não foi superior à do placebo em dois estudos. (ARAÚJO,2006).

Forlenza (2005), menciona que a segurança clínica do uso da memantina foi demonstrada por meio de estudos clínicos controlados por placebo com mais de 500 pacientes portadores de demência leve ou moderada. Doses diárias entre 20 e 30 mg proporcionaram benefícios sobre as funções cognitivas, motoras e comportamentais. Nos estudos de fase II, com durações de quatro a seis semanas, concluiu-se que a incidência de reações adversas com a memantina não foi significativamente superior ao placebo.

Os tratamentos farmacológicos disponíveis retardam a progressão da doença, e como conseqüência, auxiliam o cuidador do paciente, entretanto, como não há uma opção de cura, as manifestações da doença geram múltiplas demandas, tornando o cuidado uma tarefa difícil de realizar, pois o indivíduo afetado necessitará de constantes cuidados e cada vez mais complexos. O cuidador vai sendo absorvido concomitantemente ao aumento da carga de cuidados. É a pessoa que chama para si a incumbência de realizar as tarefas para as quais o doente lesado não tem mais possibilidade; tarefas que vão desde a higiene pessoal até a administração financeira da família. (LUZARDO, 2006).

7 DISCUSSÃO

Esta revisão sugere que os pacientes com DA de estágios moderado a grave podem experimentar benefícios com o tratamento antiglutaminérgico, diminuindo a progressão da deterioração característica da doença, principalmente no que diz respeito à atividade da vida diária. A utilização da memantina, na dose de 20mg por dia, pode reduzir tempo e custo dos gastos por parte dos cuidadores e, ao mesmo tempo, melhorar os domínios global, funcional e comportamental dos pacientes portadores de DA. A eficácia, a segurança e a tolerabilidade do uso da memantina em pacientes portadores de DA nos estágios de moderado a grave foram demonstradas na avaliação dos quatro estudos selecionados. Todos os artigos analisados evidenciaram benefícios do uso da memantina nas doses de 10mg ou 20mg ao dia, quando comparada com o placebo, apresentando melhora da capacidade funcional, das atividades da

vida diária e dos distúrbios comportamentais, com diferenças estatisticamente significativas. A melhora da cognição, entretanto, não foi superior à do placebo em dois estudos.(REISBERG, 2006).

8 CONCLUSÃO

Levando-se em consideração os estudos avaliados, o uso da memantina no tratamento de pacientes com DA nos estágios moderado a grave parecem trazer benefícios ao paciente e ao seu cuidador, uma vez que a tolerabilidade é boa e os eventos adversos potenciais são menos impactantes dos que os promovidos pelos inibidores da acetilcolinesterase de segunda geração. Portanto, entende-se que, só se justifica o não-uso deste fármaco quando o paciente que se encontra nestes estágios não se adapta à substância.

REFERÊNCIAS

ABREU,I.D.; FORLENZA,O.V.; BARROS,H.L. Demência de Alzheimer: correlação entre memória e autonomia. **Rev. Psiq. Clín.** 32 (3); 1-7. Disponível em : < <http://urutu.hcnet.usp.br/ipq/revista/vol32/n3/131.html> > . Acesso em: 01/11/2012.

ARAÚJO,R.S.; PONDÉ, M.P. Eficácia da memantina na doença de Alzheimer em seus estágios moderado a grave, **J Bras Psiquiatr.** 55(2): 148-153, 2006.

Bula do Medicamento Heimer[®] (cloridrato de memantina).

ENGELHARDT,E. et al. Tratamento da Doença de Alzheimer- Recomendações e sugestões do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia- **Arq Neuropsiquiatr.** 2005;63(4):1104-1112.

FORLENZA,O.V. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. **Rev. Psiq. Clín.** 32 (3); 137-148, 2005.

KLASCO, R.K (editor): DRUG-REAX[®] System. Greenwood Village, Colorado: Thomson MICROMEDEX, 2012.

LUZARDO, A.R.; GORINI, M.I.C.P.; SILVA,A.P.S.S. Características de Idosos com Doença de Alzheimer e seus Cuidadores: uma série de casos em um serviço de neurogeriatria **Texto Contexto Enferm.** Florianópolis, 2006 Out-Dez; 15(4): 587-94.

NITRINI,R. et al. Diagnóstico de Doença de Alzheimer no Brasil- **Arq Neuropsiquiatr** 2005; 63(3-A): 713-719.

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS, Doença de Alzheimer; 2010.

REISBERG,B. et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer`s disease. **New Engl J Med.** 348: 1333-41, 2003.