

Anticolinesterásicos

Gisane Cavalcanti

Luciano Rizzo

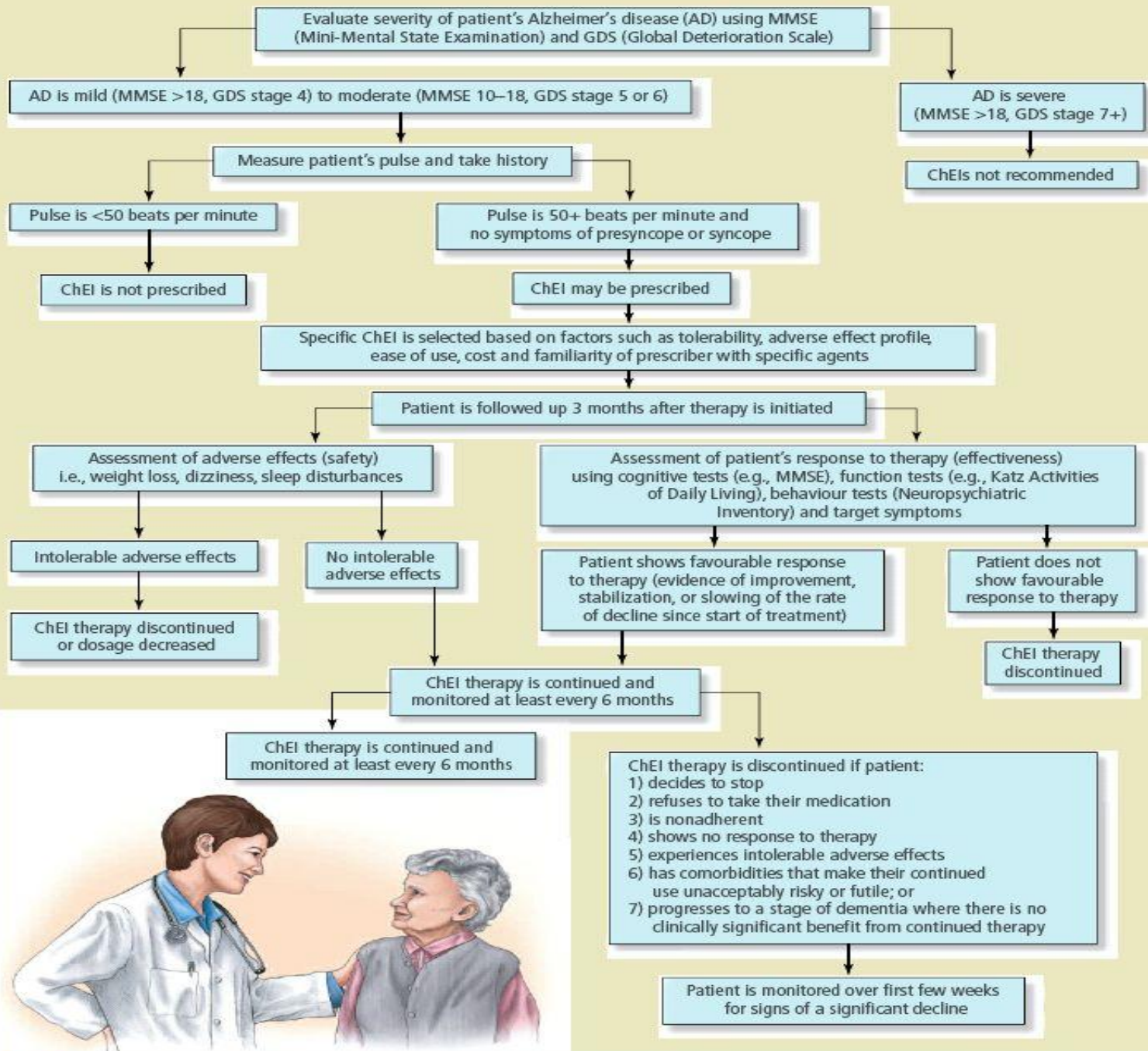
Introdução

- Únicos agentes que apresentam resultados positivos na redução do déficit colinérgico na fenda sináptica cortical
- Alternativa viável para controle sintomático (cognitivo e psiquiátrico)
- Em certos casos se alcança estabilização

Pontos-chave

- Em quem deve ser iniciado?
- Qual anticolinesterásico usar?
- Como monitorizar o tratamento?
- Como avaliar o sucesso terapêutico?
- Como mudar a droga?
- Quando parar a terapia?

David B. Hogan, MD, FRCPC. Practical Approach to the Use of Cholinesterase Inhibitors in Patients With Early Alzheimer's Disease. *Geriatrics and Aging*. 2009;12(4):202-207.



Qual anticolinesterásico usar?

- Tolerabilidade
- Efeito colateral
- Facilidade de uso
- Familiaridade com a droga
- Custo

David B. Hogan, MD, FRCPC. Practical Approach to the Use of Cholinesterase Inhibitors in Patients With Early Alzheimer's Disease. *Geriatrics and Aging*. 2009;12(4):202-207.

Como monitorizar o tratamento?

- Início 3-6 meses > 6 meses
- Avaliar Efeitos Adversos (gastrointestinais)
- Cognição : Minimental/ GDS (*Global Deterioration Scale*)
- Funcionalidade: Lawton e Katz
- Comportamento

Como avaliar o sucesso terapêutico?

- Melhora dos sintomas e tolerabilidade
- Decisão de manutenção é conjunta

Como mudar a droga?

- Intolerância
 - ✓ Suspende e aguarda 48-72 horas (redução do efeito adverso)
- Ineficácia
 - ✓ Início da nova droga pode ser imediato (24-36 horas)
 - ✓ Alguns autores: 5-7 dias Donepezil e 2 dias para Galantamina e Rivastigmina

Quando suspender a droga?

- Recusa
- Não aderência
- Sem resposta: 3 a 6 meses
- Co-morbidades: associação arriscada ou fútil
- Evolução para doença grave
- **SUSPENSÃO GRADUAL: EVITA DECLÍNIO INTENSO**

Doença de Alzheimer

- Indicada em casos leves a moderados
- Decisão conjunta: médico, paciente ou representante legal
- Ausência de terapêutica curativa

Krista L. Lanctot; Ryan D. Rajaram; Nathan Herrmann. Review: Therapy for Alzheimer's Disease: How Effective Are Current Treatments? Therapeutic Advances in Neurological Disorders. 2009.(2):2-15

David B. Hogan, MD, FRCPC. Practical Approach to the Use of Cholinesterase Inhibitors in Patients With Early Alzheimer's Disease. Geriatrics and Aging. 2009;12(4):202-207.

Demência Vascular

- Melhora clínica, mas sem muita significância estatística na maioria dos estudos
- Donepezil 10 mg: melhor resposta nos testes cognitivos

Harish Kavirajan, Lon S Schneider. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007; 6: 782–92

Demência Lewy

- Anticolinesterásicos:
Redução 70% de depósitos de Ab cortical – autópsia de 24 pacientes

Transtorno Cognitivo Leve

- Estudos com Donepezil mostram menor progressão para Doença de Alzheimer

Canineu, P.R, Stella, F, Samara A.B. Transtorno Cognitivo Leve. In: Freitas, E.V., Py, L. et al. Tratado de Geriatria e Gerontologia. 2ª ed, 2006. Rio de Janeiro. Ed. Guanabara Koogan, (129); 1227-1231

Anticolinesterásicos

Donepezila

- 5 e 10 mg.
- Acredita-se que o cloridrato de donepezila exerça sua ação terapêutica incrementando a função colinérgica. Isto se dá com o aumento da concentração da acetilcolina através da inibição reversível da hidrólise pela acetilcolinesterase.

Donepezila

- Cloridrato de (\pm)-2,3-diidro-5,6-dimetoxi-2-[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]metil]-1H-inden-1-ona.
- Conhecido na literatura farmacológica como E2020.
- $C_{24}H_{29}NO_3HCl$ e seu peso molecular é 415,96.
- Pó branco cristalino totalmente solúvel em clorofórmio, solúvel em água e em ácido acético glacial.

Donepezila

- Biodisponibilidade oral relativa de 100% e alcança os picos máximos de concentração plasmática dentro de 3 a 4 horas.
- Nem a alimentação nem a hora da administração da droga (dose matutina ou vespertina) influenciaram a velocidade ou a quantidade do medicamento absorvido.

Donepezila

- Os efeitos colaterais são principalmente: náuseas, vômitos, diarreia, insônia, cansaço e câibras, sudorese.
- Para reduzir a probabilidade de efeitos colinérgicos, o tratamento com 10 mg/dia é precedido de tratamento inicial de 6 semanas com doses de 5 mg/dia.

Donepezila

- Se o mecanismo de ação proposto for correto, o efeito poderá diminuir à medida que a doença avança e menos neurônios permaneçam funcionalmente intactos. Não há comprovação de que o donepezila mude o curso do processo de demência subjacente.

Donepezila

- Os inibidores da colinesterase podem ter efeitos vagotônicos sobre a frequência cardíaca (bradicardia), sendo importante a avaliação sistemática em pacientes com alteração do nó sinoatrial ou outras de condução cardíaca supraventricular. Episódios de síncope foram relatados.

Donepezila

- Os inibidores da colinesterase podem aumentar a secreção ácida gástrica devido ao aumento da atividade colinérgica. História de doença ulcerosa ou recebendo drogas anti-inflamatórias não esteróides concomitantes, devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sintomas de sangramento gastrointestinal ativo ou oculto.

Rivastigmina

- 1,5 - 3 – 4,5 – 6mg e solução oral de 2 mg/mL
- um inibidor seletivo da acetil e butiril colinesterase cerebral do tipo carbamato, facilita a neuro transmissão colinérgica pela diminuição da degradação da acetilcolina liberada por neurônios colinérgicos funcionalmente intactos.

Rivastigmina

- Biodisponibilidade de 100% com concentração máxima em 1h, metabólito pouco ativo.
- Atravessa a BHE
- a inibição da acetilcolinesterase no líquido cefalorraquidiano pela rivastigmina se mostrou dose-dependente até 6 mg administrados duas vezes ao dia.

Rivastigmina

- Náusea, vômito, diarréia, azia, dor no estômago e perda de apetite, tontura, dor de cabeça, agitação, confusão, fraqueza, fadiga, transpiração.
- A administração de cápsulas de rivastigmina com alimentos retarda a absorção ($t_{máx}$) em 90 min, e diminui a $C_{máx}$ e aumenta a AUC em aproximadamente 30%.

Rivastigmina

- A dose inicial é de 1,5 mg, duas vezes ao dia. Se bem tolerada após pelo menos 2 semanas de tratamento, a mesma pode ser aumentada para 3 mg. Aumentos subseqüentes para 4,5 mg e então para 6 mg, duas vezes ao dia também devem estar baseados em boa tolerabilidade à dose.

Galantamina

- 8, 16 e 24 mg
- um alcalóide terciário, é um inibidor seletivo, competitivo e reversível da acetilcolinesterase.
- A galantamina aumenta a ação intrínseca da acetilcolina sobre os receptores nicotínicos, provavelmente através de ligação a um sítio alostérico do receptor.

Galantamina

- Depois da ingestão oral , a absorção é rápida, pico de concentração plasmática de 43 ± 13 ng/mL, que é atingido depois de 1,2. A biodisponibilidade oral é de 88,5%.
- A sua administração por via oral junto com alimentos torna mais lenta a sua taxa de absorção, mas não afeta a extensão de sua absorção.

Galantamina

- Náuseas e vômitos geralmente desaparecem depois de poucos dias. Outros possíveis efeitos colaterais incluem: dor abdominal, diarreia, indigestão, diminuição do apetite e perda de peso, dor de cabeça, tontura, cansaço, sonolência ou insônia, confusão, corisa.

Memantina

- 10 mg.
- Antagonistas não competitivos de baixa afinidade ao receptor N- metil-D-aspartato (NMDA).
- Retardar a progressão da doença e não no tratamento da doença avançada.
- Concentração máxima de memantina é de 6 a 8 horas.

Memantina

- Concentração steadystate (de equilíbrio) é de 12 dias.
- No receptor, a memantina exibe uma modulação do sistema de neurotransmissão glutamatérgico. No estado de redução de liberação de glutamato, a memantina produz uma melhora na neurotransmissão e ativação dos neurônios.

Memantina

- Entretanto, em situações de aumento patológico de liberação pré-sináptica de glutamato, a memantina inibe a ação de excitabilidade tóxica do glutamato pelo bloqueio do receptor NMDA. Isto previne a exposição do neurônio ao excessivo influxo de cálcio, que é um dos possíveis mecanismos responsáveis pela morte neuronal. Esta propriedade faz com que o cloridrato de memantina tenha um efeito neuroprotetor .

Memantina

- As reações podem ser: alucinações, confusão, tontura, cefaléia, cansaço. As reações adversas menos freqüentes são ansiedade, hipertonia (aumento do tônus muscular), vômito e aumento da libido.