

## ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DAS DROGAS UTILIZADAS NO TRATAMENTO DAS DEMÊNCIAS VASCULARES: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Iorrane Fernandes da Silva<sup>1</sup>  
Geovana Louise Franco<sup>2</sup>  
Katriny Guimarães Couto<sup>1</sup>  
Taynara Carrijo Moreira<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Acadêmica de Medicina, Faculdade de Medicina (FAMERV), Universidade de Rio Verde, Goiás. Contato: taynaramoreira@hotmail.com

<sup>2</sup>Acadêmica de Medicina, Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas, Pontifícia Universidade Católica de Goiás.

**Recebido em: 28/04/2019 – Aceito em: 01/07/2019**

**Resumo:** As demências vasculares (DV) são a segunda maior causa de demência na população atual, sendo caracterizada por um déficit cognitivo de origem cerebrovascular. As manifestações clínicas da DV dependem de sua causa e da localização da lesão cerebral. Quanto ao tratamento, ainda não há um padrão a ser seguido, com isso, objetiva-se a melhora sintomática do paciente, o retardo da progressão da doença e tratar os fatores que possam afetar a cognição. Com isso, a principal abordagem medicamentosa na atualidade são os anticolinesterásicos (donepezila e galantamina) e os glutamatérgicos (memantina). Sendo assim, o objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão bibliográfica sobre os aspectos farmacológicos das principais drogas utilizadas no tratamento das DV. Os resultados evidenciaram que os anticolinesterásicos possuem efeitos colaterais gastrointestinais dose-dependentes, enquanto os glutamatérgicos são melhor tolerados e possuem poucos efeitos adversos, como confusão e agitação. Concluiu-se que os benefícios superam as queixas dos efeitos colaterais do tratamento farmacológico das DV.

**Palavras-chave:** Neurofarmacologia. Demência Vascular. Neurologia.

**Abstract:** Vascular dementias (VD) are the second major cause of dementia in the current population, being characterized by a cerebrovascular origin cognitive deficit. Since the clinical manifestations of VD depend on its cause and the location of the brain lesion. As for the treatment, there is still no standard to be followed, with this, it aims to improve the patient's symptom, delay the progression of the disease and treat factors that may affect cognition. With this, the main current drug approach is anticholinesterase (donepezil and galantamine) and glutamatergic (memantine). Thus, the objective of the present study was to perform a literature review on the pharmacological aspects of the main drugs used in the treatment of VD. The results indicated that anticholinesterases have dose-dependent gastrointestinal side effects, whereas glutamatergic drugs are better Tolerated and have few adverse effects, such as confusion and restlessness. This way, we concluded that the benefits outweigh the complains about the side effects of the pharmacological treatment of VD.

**Keywords:** Neuropharmacology. Vascular Dementias. Neurology.

### 1. INTRODUÇÃO

As demências vasculares (DV) constituem a segunda maior causa de demência, ficando somente atrás da Doença de Alzheimer, são caracterizadas por um déficit cognitivo de origem cerebrovascular. A DV comumente é de início súbito e sua

apresentação clínica depende da causa e localização do infarto cerebral ou lesões focais múltiplas. Sendo assim, uma doença de grandes vasos leva comumente a múltiplos infartos corticais (síndrome demencial cortical multifocal), enquanto uma doença de pequenos vasos, causa isquemia da substância branca periventricular e infartos lacunares, levando a demência subcortical, com alterações frontais, disfunção executiva, comprometimento de memória, prejuízo da atenção, depressão, alentecimento motor, sintomas parkinsonianos, distúrbios urinários e paralisia pseudobulbar (CANÇADO; DOLL; PY, 2011)

Quanto ao tratamento das DV, ainda não há um padrão a ser seguido e objetiva-se a melhora sintomática dos sintomas-alvo, o retardo na progressão da doença e o tratamento secundário dos fatores que afetam a cognição. Na abordagem farmacológica atual do tratamento das DV, os fármacos mais prescritos têm sido os anticolinesterásicos (donepezila e a galantamina) e os glutamatérgicos (memantina) (CANÇADO; DOLL; PY, 2011).

Diante disso, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão bibliográfica da literatura médica abordando os aspectos farmacológicos dos principais medicamentos utilizados no tratamento da demência vascular. Dentre esses aspectos, analisamos mecanismo de ação, doses, farmacodinâmica (meia-vida, absorção e excreção) e com um maior enfoque nos efeitos adversos.

## 2. MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura que foi realizada por meio da consulta às bibliotecas virtuais Portal da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e SciELO. Os descritores utilizados como termos de busca foram: “*tratamento AND demência vascular*” e os termos de busca equivalentes em idioma inglês.

O critério de inclusão dos artigos na amostra de análise foi a publicação entre 2010 e 2016 em periódicos médicos nacionais e internacionais e com a avaliação cega por pares. Depois de selecionados conforme o critério de inclusão, os artigos foram lidos na totalidade e os resultados referentes aos fármacos utilizados no tratamento das demências vasculares e seus efeitos colaterais foram coligidos para descrição e análise.

Foram encontrados 1.281 resultados, dos quais apenas três foram incluídos por satisfazerem nossos quesitos de inclusão na amostra de análise de forma efetiva.

Artigos que não versavam especificamente sobre o tema referido foram excluídos. Ademais, foram utilizados livros de farmacologia para a análise completa das propriedades das drogas. Os quatro livros escolhidos foram selecionados por serem os mais utilizados e mais conhecidos por profissionais do meio.

### **3. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Testes clínicos envolvendo fármacos com diversos mecanismos de ação, como efeito vasodilatador, redutores de radicais livres, promotores de aumento do metabolismo cerebral (através da extração elevada de glicose e de oxigênio), com propriedades hemorreológicas, embora baseados em pressupostos teóricos justificáveis dado o mecanismo fisiopatológico subjacente a DV, não mostraram eficácia na prática clínica (BRUCKI; FERRAZ; FREITAS, 2011).

Apesar de não haver nenhum tratamento padrão definido nas Demências Vasculares (DV) fazemos o tratamento sintomático e dos fatores que podem afetar a cognição. Sendo assim, as duas classes utilizadas neste tratamento são os anticolinesterásicos e os glutamatérgicos.

Após as análises bibliográficas percebe-se que o uso dos anticolinesterásicos possuem bons resultados em diversos estudos. Provavelmente deve-se ao fato de que a acetilcolina é um dos principais neurotransmissores envolvidos na memória. Os anticolinesterásicos que apresentaram melhores resultados foram a galantamina e a donepezila.

Como a função da acetilcolinesterase é a degradação por hidrólise da acetilcolina (ACh), a inibição desta enzima (anticolinesterásicos) provoca o acúmulo de ACh nas proximidades nervosas colinérgicas, potencializando a resposta à ACh que é liberada por impulsos colinérgicos ou espontaneamente na terminação nervosa. Isso resulta na estimulação excessiva dos receptores colinérgicos em todo o sistema nervoso central e periférico. Postula-se que a inibição da acetilcolinesterase (AChE) no SNC melhora a transmissão colinérgica, pelo menos nos neurônios que continuam funcionando.

É possível presumir as propriedades farmacológicas dos fármacos anti-ChE de acordo com os locais em que ocorre a liberação de ACh. E podem ser: estimulação das respostas dos receptores muscarínicos nos órgãos efetores autônomos; Estimulação, seguida de depressão ou paralisia, de todos os gânglios autônomos e músculo esquelético (ações nicotínicas); Estimulação, com depressão subsequente ocasional,

dos locais receptores colinérgicos no SNC (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

A galantamina é um agente anticolinesterásico inibidor seletivo, competitivo e reversível da acetilcolinesterase. Aumenta a ação da ACh sobre receptores nicotínicos, por isso, pode aumentar secundariamente a neurotransmissão colinérgica por outro mecanismo (ANVISA). Tem meia vida de 7,5 horas, e sua absorção não é modificada na presença de alimento. Têm metabolização hepática e excreção renal (SILVA, 2010).

A donepezila é um inibidor reversível não competitivo da acetilcolinesterase. (SILVA, 2010). Têm maior afinidade pela AChE, é mais hidrofóbica e atravessa facilmente a barreira hematoencefálica, inibindo a AChE no SNC. Sua partição em lipídeos (lipossolubilidade) e sua maior afinidade pela AChE são responsáveis pela sua ação de duração mais longa (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012). Tem meia-vida de 70 horas, metabolizado no fígado e não é hepatotóxico (SILVA, 2010).

Entretanto, apesar do uso dos anti-ChE disponíveis, é mais comum os pacientes apresentarem uma estabilização da cognição, do comportamento e da capacidade funcional do que uma melhora da função cognitiva (SILVA, 2010).

A classe dos anticolinesterásicos traz efeitos colaterais predominantemente do trato gastrointestinal. A Galantamina, Donepezila e Rivastigmina podem provocar náuseas, êmese, diarreia, anorexia, tremores, bradicardia câibras e outros efeitos colinomiméticos periféricos (CLARK et al., 2013). A Galantina possui efeitos adversos dose-dependentes, sendo o mais comum a náusea, que melhora com hidratação e pode ser associado com antiemético se necessário (SILVA, 2010). Esta também pode causar perda de peso, tonturas e cansaço (FALCO et al., 2015).

A estimulação de receptores de glutamato no SNC parece ser importante para a formação de algumas memórias, entretanto, a superestimulação dos receptores glutamato, especialmente do tipo NMDA, ocasiona efeitos excitotóxicos nos neurônios e parece ser um mecanismo dos processos neurodegenerativos ou apoptóticos. A interação do glutamato com o receptor NMDA ocasiona a abertura do canal iônico associado e permite a entrada na célula de  $\text{Na}^+$  e de  $\text{Ca}^{2+}$ . Excepcionalmente, o excesso de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular parece ativar processos que lesam o neurônio e levam à apoptose. Os antagonistas do receptor NMDA-glutamato, são neuroprotetores, evitando a perda de neurônios após lesões isquêmicas e outras.

A memantina é um derivado do adamantano dimetilado. É um antagonista seletivo não competitivo, de afinidade moderada dos receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) localizados no cérebro (SILVA, 2010). Este fármaco atua bloqueando fisicamente o canal iônico associado ao receptor NMDA, mas em dosagens terapêuticas, somente uma fração desses receptores são efetivamente bloqueados. Este bloqueio parcial, limita o influxo de  $Ca^{2+}$  nos neurônios, de forma que não é possível alcançar os níveis intracelulares tóxicos durante a superestimulação do receptor NMDA, bem como, permite a entrada de  $Ca^{2+}$  através dos canais não bloqueados, que é suficiente, para preservar os processos vitais dependentes de  $Ca^{2+}$ .

Em estudos de curta duração, a memantina diminuiu a velocidade da perda de memória nas demências de Alzheimer e nas associadas aos vasos, em pacientes com perdas cognitivas moderadas a graves. A memantina é bem tolerada, com poucos efeitos adversos dose-dependentes (ANVISA). Devido ao mecanismo de ação diferente e aos possíveis efeitos neuroprotetores, com frequência, a memantina é administrada em associação com inibidor de AChE. Não há resultados em estudos de longa duração disponíveis que demonstrem efeitos significativos desta associação.

A memantina apresenta meia-vida longa de 60-100 horas, bem absorvida por via oral, não tendo interferência na presença de alimentos. É capaz de atravessar a barreira hematoencefálica em 30 minutos, e concentra-se no lobo frontal, hipotálamo e ponte. É pouco metabolizada e tem excreção renal quase totalmente inalterada. (SILVA, 2010). A memantina é melhor tolerada dos que os anticolinesterásicos (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014), seus poucos efeitos colaterais são dose-dependente, os mais comuns são confusão, agitação e intranquilidade (CLARK et al., 2013), efeitos esses muitas vezes indistinguíveis dos sintomas da própria demência.

#### **4. CONCLUSÃO**

Os resultados do presente estudo evidenciaram que, apesar de a demência vascular não possuir um tratamento específico e tampouco perspectiva de cura, as drogas utilizadas para minimizar as perdas cognitivas, que são as mesmas utilizadas pelos portadores de Alzheimer, têm se mostrado eficientes em diminuir e desacelerar os sintomas dessa demência subcortical.

Infelizmente os usuários desses medicamentos queixam-se dos efeitos adversos. Nos anticolinesterásicos, prevalecem os efeitos gastrointestinais que são dose-dependentes e que podem ser melhor tolerados com boa hidratação e associação de antieméticos, o que seria uma adversidade menor do que a complicação da própria demência. Já os glutamatérgicos são ainda melhores tolerados, com poucos efeitos colaterais, como confusão e agitação que ainda podem ser mascarados pelo quadro clínico da demência.

Concluiu-se, assim, que os benefícios do tratamento da demência vascular de retardar os sintomas prevalecem em relação aos efeitos adversos do tratamento medicamentoso.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRUCKI, S.M.D.; FERRAZ, A.C.; FREITAS, G.R. Treatment of vascular dementia: Recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. **Dementia & Neuropsychologia**, São Paulo, v. 4, n. 5, p.275-287, dez. 2011.

BRUNTON, Laurence L.; CHABNER, Bruce A.; KNOLLMANN, Björn C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: Amgh, 2012.

CANÇADO, F. A. X.; DOLL, J.; PY, L. **Tratado de Geriatria e Gerontologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

CARAMELLI P. et al. Effects of galantamine and galantamine combined with nimodipine on cognitive speed and quality of life in mixed dementia: a 24-week, randomized, placebo-controlled exploratory trial (the REMIX study). **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**. São Paulo, v. 72, n. 6, June 2014.

CLARK, Michelle A. et al. **Farmacologia ilustrada**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

FALCO, A. et al. Alzheimer's disease: etiological hypotheses and treatment perspectives. **Química Nova**, [s.l.], p.63-80, 2015. GN1 Genesis Network.

KATZUNG, Bertram G.; MASTERS, Susan B.; TREVOR, Anthony J. **Farmacologia Básica & Clínica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH editora LTDA, 2014.

SILVA, Penildon. **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.a, 2010.