



10

**Pontos
Chave
Galantamina**

10 Pontos Chave Galantamina

Dra. Sonia Maria Dozzi Brucki CRM/SP: 62.916

- Prof^a. livre docente pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)
- Coordenadora do Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento do Hospital das Clínicas da FMUSP
- Responsável pelo ambulatório de Neurologia Cognitiva do Hospital Santa Marcelina

Galantamina

O uso dos inibidores das colinesterases tem sido bem conhecido há duas décadas. Porém ainda há pacientes com diagnóstico de doença de Alzheimer (DA) que não os recebem, seja por falta de diagnóstico ou por descrédito em relação ao papel do tratamento. Existe uma base bem sustentada para seu emprego: na DA há uma diminuição de acetilcolina disponível, há degenerações dos neurônios colinérgicos do *nucleus basalis* de Meynert e dos axônios que se projetam para o córtex cerebral. Também, os receptores colinérgicos muscarínicos M1 e os nicotínicos pós-sinápticos estão diminuídos no córtex.¹ O uso de anticolinesterásicos está associado à melhor evolução, à diminuição do estresse do cuidador, às melhoras da cognição e do status global. Além da ação sobre os sintomas cognitivos, o efeito benéfico dos anticolinesterásicos sobre os sintomas comportamentais é significativo, uma vez que, em longo prazo, há probabilidade de redução de institucionalização.^{2,3} A galantamina foi introduzida em 2000 na Europa e, em 2001, no Brasil e nos Estados Unidos. Desde então tem sido amplamente utilizada, demonstrando vantagens no manejo dos pacientes com doença de Alzheimer.⁴

Referências Bibliográficas: 1. Hampel H, Mesulam MM, Cuello AC, Farlow MR, Giacobini E, Grossberg GT, et al. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain*. 2018;141(7):1917-33. 2. Feldman HH, Pirttila T, Dartigues JF, Everitt B, Van Baelen B, Schwalen S, et al. Treatment with galantamine and time to nursing home placement in Alzheimer's disease patients with and without cerebrovascular disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009;24(5):479-88. 3. 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. 4. do Vale FAC, Corrêa Neto Y, Bertolucci PHF, Machado JCB, da Silva DJ, Allam N, et al. Tratamento da doença de Alzheimer. *Dement Neuropsychol*. 2011;5(3):178-88. 5. Tricco AC, Ashoor HM, Soobiah C, Rios P, Veroniki AA, Hamid JS, et al. Comparative effectiveness and safety of cognitive enhancers for treating Alzheimer's disease: systematic review and network metaanalysis. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(1):170-8. 6. Tan ECK, Johnell K, Garcia-Ptacek S, Haaksma ML, Fastbom J, Bell JS, et al. Acetylcholinesterase inhibitors and risk of stroke and death in people with dementia. *Alzheimers Dement*. 2018;14(7):944-51. 7. Cummings JL, Isaacson RS, Schmitt FA, Veltling DM. A practical algorithm for managing Alzheimer's disease: what, when and why. *Ann Clin Transl Neurol*. 2015;2(3):307-23. 8. Coghilve[®]. [Bula]. São Paulo: Libbs Farmacêutica Ltda.; 2020.

1 Duplo mecanismo de ação

A galantamina é um inibidor da acetilcolinesterase que tem ação moduladora sobre o receptor colinérgico nicotínico pré-sináptico, permitindo uma possível liberação maior de acetilcolina na fenda sináptica, além da inibição da acetilcolinesterase, disponibilizando mais acetilcolina. É em parte metabolizada pelo fígado e o restante é excretado diretamente pelos rins.⁴

2 Benefícios da galantamina

A galantamina é eficaz para a melhora das medidas de cognição em relação ao placebo nos estudos sobre DA (11.348 participantes); das medidas de comportamento, avaliada pelos escores do Inventário Neuropsiquiátrico, envolvendo 5.138 pacientes com DA e na avaliação do estado global, em que se considera a opinião de um avaliador independente, levando em conta o paciente a partir de uma escala que vai de "muito pior" a "muito melhor" durante o acompanhamento (4.564 pacientes).⁵

3 Reduções de mortalidade e de acidente vascular cerebral (AVC)

A galantamina e os demais anticolinesterásicos estão associados a reduções de aproximadamente 30% dos riscos de acidente vascular cerebral e de mortalidade em pacientes com demência, principalmente com o uso de doses maiores de galantamina (acima de 21 mg/dia). Esse efeito, embora não totalmente entendido, pode ser explicado por ação anti-inflamatória, reduzindo a aterosclerose; por diminuição da produção periférica de citocinas; por efeito sobre a angiogênese e por atividades antiapoptóticas sobre as células endoteliais; e, finalmente, pela diminuição da frequência cardíaca devido ao aumento da atividade cardíaca vagal e à possível atenuação da fibrilação atrial, que é um importante fator de risco para AVC em idosos.⁶

4 Como monitorizar o tratamento

Após o início do tratamento, os pacientes devem ser monitorizados quanto a efeitos colaterais por duas ou quatro semanas. O aumento da dose deve ocorrer a cada quatro semanas. A galantamina deve ser iniciada com a dose de 8 mg/dia; após quatro semanas, deve-se passar a 16 mg/d por um mês; posteriormente, aumenta-se para 24 mg/d, em tomada única pela manhã, depois do desjejum. A dose terapêutica encontra-se entre 16 a 24 mg/dia. As avaliações de respostas cognitivas, de comportamento, funcional e de estado global devem ser realizadas após três ou seis meses.⁷

5 Precauções com o uso da galantamina

Como os demais anticolinesterásicos, a galantamina deve ser usada com precaução pelos seguintes pacientes: aqueles com úlcera péptica, devido aos aumentos da secreção gástrica e das contrações gástricas; indivíduos com asma, doença pulmonar obstrutiva crônica ou outra disfunção respiratória, por causa do efeito que a acetilcolina produz na constrição brônquica e dos aumentos de secreção e broncoespasmo. A função renal deve ser também avaliada: pessoas com *clearance* de creatinina entre 9 a 51 mL/min não devem ultrapassar a dose de 16 mg/dia. Abaixo de 9 mL/min, o uso deve ser evitado.⁸

1 Importância da ação moduladora nicotínica da galantamina

Atualmente, existem muitas evidências indicando que substâncias moduladoras de receptores nicotínicos afetam o aprendizado e a memória. A nicotina e outros agonistas nicotínicos podem melhorar as funções cognitivas e psicomotoras, enquanto antagonistas nicotínicos causam deficiência na cognição. Assim sendo, a galantamina, que é um modulador nicotínico, pode apresentar efeitos agudos e crônicos sobre a função cognitiva, dentre os quais se pode incluir a neuroproteção.²

2 Importância da dupla via de ação da galantamina

Essa dupla via de atividade faz da galantamina um inibidor seletivo de ação longa, competitivo e reversível da acetilcolinesterase. O que melhora a função neuronal é o fato de ela ter efeito modulador sobre os receptores nicotínicos pré e pós-sinápticos que podem, então, aumentar a liberação de neurotransmissores, como a acetilcolina e o glutamato.^{3,4}

3 Ação sobre as demências associadas à doença cerebrovascular

Dentre os anticolinesterásicos, a galantamina é o único aprovado para casos de demência de Alzheimer associados a doença cerebrovascular, situação que engloba boa parte das ocorrências.² Estudos com galantamina mostraram sua ação positiva sobre as demências mistas - a vascular concomitante à doença de Alzheimer -, melhorando as alterações executivas e de memória.⁵

4 Ação da galantamina vs. donepezila

Um estudo que comparou a galantamina e a donepezila no tratamento de pacientes com doença de Alzheimer, foi realizado no Reino Unido. Cento e oitenta e dois indivíduos foram randomizados para receber galantamina (n=94) ou donepezila (n=88) por 52 semanas. A partir do Miniexame do Estado Mental (MEEM) e da Avaliação da Doença de Alzheimer (ADAS-cog), foram observadas vantagens significativas na resposta do grupo tratado com galantamina (*versus* donepezila) em relação à cognição.⁶

5 Melhor tolerabilidade da galantamina

Em estudo duplo-cego, randomizado, com 63 participantes, com um grupo utilizando galantamina e o outro, donepezila, as avaliações de segurança e tolerabilidade gastrointestinal foram baseadas nos registros do número e da gravidade de eventos inesperados e indesejáveis, bem como no exame físico e nos sinais vitais. As hipóteses de estudo exploratórias apontam que a galantamina será superior ao donepezila nas melhorias da atenção, dos padrões de sono e da qualidade de vida em pacientes com doença de Alzheimer de intensidades leve a moderada, além de ser mais bem tolerada pelos pacientes.⁷

Dr. João Senger CRM/RS: 12.715

- Especialista em Geriatria
- Mestre em Saúde Coletiva
- Prof. colaborador do curso de pós-graduação em Gerontologia da Universidade Caxias do Sul/RS
- Pesquisador do Instituto Moriguchi - Centro de Pesquisas do Envelhecimento

Demências

Com o envelhecimento da população mundial, vem se observando um crescimento absoluto do número de pacientes com doença de Alzheimer e outras demências irreversíveis. As demências estão associadas à desabilidade cognitiva e à prevalência alta de sintomas comportamentais e psicológicos, assim como à maior morbidade em cuidadores e a custos mais elevados no cuidado no cuidado.¹

Mais pessoas com demência significam mais indivíduos com problemas cognitivos, comportamentais e psicológicos. Embora não exista medicação que atue sobre o fator etiológico, o arsenal medicamentoso disponível hoje pode trazer uma melhora sintomática em muitos casos, proporcionando alívio para pacientes, familiares e cuidadores.¹

Dentre as medicações disponíveis, temos a galantamina, um alcaloide terciário, e, também, um inibidor seletivo, competitivo e reversível da acetilcolinesterase. Além disso, a galantamina aumenta a ação intrínseca da acetilcolina sobre os receptores nicotínicos. Como consequência, uma atividade aumentada do sistema colinérgico, associada à melhora da função cognitiva, pode ser obtida em pacientes com demência do tipo Alzheimer.²

Referências Bibliográficas: 1. Frota NAF, Siqueira Neto JI, Balthazar MLF, Nitrini R, Studart Neto A, Nitrini R. Neurologia cognitiva e do envelhecimento, do conhecimento básico a abordagem clínica. São Paulo: Editora e Eventos Omnifarma; 2016. Cap. Alterações comportamentais, qual o melhor manejo? p. 169-80. 2. Maelicke A, Albuquerque EX. Allosteric modulation of nicotinic acetylcholine receptors as a treatment strategy for Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol*. 2000;393(1-3):165-70. 3. López S, Bastida J, Viladomat F, Codina C. Acetylcholinesterase inhibitory activity of some Amaryllidaceae alkaloids and Narcissus extracts. *Life Sci*. 2002;71(21):2521-9. 4. Maelicke A, Schratzenholz A, Samochocki M, Radina M, Albuquerque EX. Allosterically potentiating ligands of nicotinic receptors as a treatment strategy for Alzheimer's disease. *Behav Brain Res*. 2000;113(1-2):199-206. 5. Marques PRB. Desordens cognitivas e demências: diagnóstico diferencial & tratamento. Recife: Edupe; 2018. Cap. Demência Tipo Alzheimer. p.83-104. 6. Wilcock G, Howe I, Coles H, Lilienfeld S, Truyen L, Zhu Y, et al. A long-term comparison of galantamine and donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. *Drugs Aging*. 2003;20(10):777-89. 7. Galvin JE, Cornblatt B, Newhouse P, Ancoli-Israel S, Wesnes K, Williamson D, et al. Effects of galantamine on measures of attention: results from 2 clinical trials in Alzheimer disease patients with comparisons to donepezil. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2008;22(1):30-8.