

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

Doença de Alzheimer

Donepezil, Galantamina, Rivastigmina

Portaria SAS/MS nº 843, de 31 outubro de 2002.

1. INTRODUÇÃO

Síndrome clínica decorrente de doença ou disfunção cerebral, usualmente de natureza crônica e progressiva, a demência caracteriza-se pela perturbação de múltiplas funções cognitivas, incluindo memória, atenção e aprendizado, pensamento, orientação, compreensão, cálculo, linguagem e julgamento. O comprometimento das funções cognitivas é comumente acompanhado, e ocasionalmente precedido, por deterioração do controle emocional, comportamento social ou motivação. A demência produz um declínio apreciável no funcionamento intelectual e interfere com as atividades do dia-a-dia, como higiene pessoal, vestimenta, alimentação, atividades fisiológicas e de toalete¹. A sobrevida média após o diagnóstico de demência é de 3,3 anos².

A doença de Alzheimer (DA) - principal causa de demência - é uma doença cerebral degenerativa primária, de etiologia não totalmente conhecida, com aspectos neuropatológicos e neuroquímicos característicos.

Fatores genéticos são extremamente relevantes, pois, além da idade, a existência de membro da família com demência é o único fator sistematicamente associado, presente em 32,9% dos casos diagnosticados³. A DA é transmitida de forma autossômica dominante e as características de idade de início e evolução identificam subtipos diferentes com correlatos genéticos. Por ser autossômica dominante, a penetração é completa, entretanto a manifestação observada na prole não é de 50%, mas de aproximadamente 25%. A redução da manifestação sugere que outros fatores devam fazer parte do processo da doença, caracterizando sua multifatorialidade. O risco relativo geral calculado foi de 3,5 para aqueles sujeitos com pelo menos um parente de 1º grau acometido de demência.

Instala-se usualmente de modo insidioso e desenvolve-se lenta e continuamente por um período de vários anos. O início pode ser na meia-idade ou até mesmo mais cedo, mas a incidência é maior à medida que a idade avança (a partir dos 60-65 anos)¹.

As alterações neuropatológicas e bioquímicas da doença de Alzheimer podem ser divididas em duas áreas gerais: mudanças estruturais e alterações nos neurotransmissores ou sistemas neurotransmissores.

As mudanças estruturais incluem os enovelados neurofibrilares, as placas neuríticas e as alterações do metabolismo amilóide, bem como as perdas sinápticas e a morte neuronal.

As alterações nos sistemas neurotransmissores estão ligadas às mudanças estruturais (patológicas) que ocorrem de forma desordenada na doença. Alguns neurotransmissores são significativamente afetados ou relativamente afetados indicando um padrão de degeneração de sistemas. Porém sistemas neurotransmissores podem estar afetados em algumas áreas cerebrais mas não em outras, como no caso da perda do sistema colinérgico cortical basal e da ausência de efeito sobre o sistema colinérgico do tronco cerebral. Efeitos similares são observados no sistema noradrenérgico.



Baseado na hipótese colinérgica da doença de Alzheimer, evidenciada pela perda de neurônios colinérgicos centrais, atividade reduzida da colinacetiltransferase em cérebro de pacientes com Alzheimer e pela correlação de déficit colinérgico e prejuízo da função cognitiva, os inibidores da acetilcolinesterase foram testados com um modesto benefício comprovado.

Vários ensaios clínicos testaram a utilização de alguns representantes desta classe de medicamentos. A maioria dos estudos apresentou um seguimento de 6 a 12 meses e utilizou escalas padronizadas de avaliação de prejuízo cognitivo (ADAS - *Alzheimer's Disease Assessment Scale*) e de estado mental (MMSE - *Mini-Mental State Examination*) como desfechos principais, demonstrando uma diferença de cerca de 4 a 5 pontos na escala ADAS (escala de 0 a 70, sendo que os valores mais elevados representam maior prejuízo). Considerando que a história natural da doença prevê uma deterioração anual de 8% a 10% nesta escala⁴, tal diferença significa uma redução de aproximadamente 6 meses na história natural do Alzheimer⁵.

2. CLASSIFICAÇÃO CID 10

- G30.- Doença de Alzheimer
- F00.- Demência na doença de Alzheimer

3. DIAGNÓSTICO

O requisito primário para o diagnóstico de demência é a evidência de um declínio tanto na memória quanto no pensamento, o qual é suficiente para comprometer atividades pessoais da vida diária.

O comprometimento da memória afeta tipicamente o registro, o armazenamento e a evocação de novas informações, porém material familiar e os aprendizados mais antigos (mais precoces na vida) podem também ser perdidos, especialmente nos estágios mais tardios.

O processamento de informações é afetado, de modo que o indivíduo tem progressivamente mais dificuldade em responder a mais de um estímulo de cada vez, tal como participar de uma conversa com várias pessoas ao mesmo tempo.

Os sintomas e comprometimentos mencionados devem ser evidentes por pelo menos seis meses para que um diagnóstico clínico confiável de demência seja feito^{1,4}.

O diagnóstico de doença de Alzheimer é feito por exclusão.

3.1. Critérios para o diagnóstico clínico de provável doença de Alzheimer^{4,6}

- Presença de demência estabelecida por teste objetivo;
- Prejuízo da memória e de pelo menos uma outra função cognitiva (linguagem ou percepção, por exemplo);
- Piora progressiva da sintomatologia;
- Ausência de distúrbio do nível de consciência;
- Início dos sintomas entre 40 e 90 anos, mas mais freqüentemente após os 65 anos;
- Ausência de distúrbios sistêmicos e/ou outra doença do sistema nervoso central que poderiam acarretar déficit cognitivo progressivo (demência), como por exemplo hipotireoidismo.

O diagnóstico provável é apoiado por:

- deterioração progressiva de funções cognitivas, tais como linguagem (afasia), habilidades motoras (apraxias) e percepção (agnosias);
- atividades do dia-a-dia prejudicadas e padrão de comportamento alterado;
- história familiar de demência, particularmente se confirmada por exame anatomo-patológico;
- exames complementares normais (EEG, TCC, RM) ou com alterações inespecíficas (por exemplo, EEG com lentificação, TCC com atrofia difusa);
- evidência documentada de progressão da atrofia cerebral.

Outros achados clínicos consistentes com provável DA, após exclusão de outras causas de demência:

- platô no curso da doença;
- sintomas associados de depressão, insônia, incontinência, ilusões, surtos de descontrole (verbal, emocional ou físico), mudanças no comportamento sexual e perda de peso.

Em fase avançada da doença, ocorrem alterações motoras, como aumento do tônus muscular e alterações da marcha, entre outras.

3.2. Critérios para o diagnóstico clínico de possível doença de Alzheimer^{4,6}

- Feito com base na síndrome demencial, na ausência de outras alterações neurológicas, psiquiátricas ou sistêmicas suficientes para produzir demência mesmo que em presença de variações de apresentação do início ou do curso clínico;
- Pode ser feito na presença de uma segunda alteração sistêmica ou cerebral suficiente para produzir demência, mas não considerada causa do quadro demencial presente;
- Pode ser usado em investigações, quando um único e gradual déficit cognitivo severo é documentado na ausência de outras causas identificáveis.

3.3. Critérios para diagnóstico de doença de Alzheimer definitiva^{4,6}

- Preenchimento dos critérios de provável DA com comprovação por histopatologia de tecido cerebral por biópsia ou autópsia.

Achados que tornam o diagnóstico de DA improvável ou incerto:

- início súbito;
- achados neurológicos focais como hemiparesia, alterações de sensibilidade e dos campos visuais, sinais cerebelares, crises convulsivas, entre outras, no início da doença ou muito precoces no curso da doença.

Em até 10% a 15% dos casos, a demência da DA pode coexistir com demência vascular.

3.4. Diagnóstico Laboratorial

Não existem exames que confirmem o diagnóstico de DA. Tal confirmação só é possível por biópsia cerebral ou necropsia (autópsia).

Os exames complementares servem para a exclusão de outras condições que poderiam provocar demência que não a DA.

No entanto, utilizando-se os critérios padronizados, a correlação (acurácia) entre o diagnóstico clínico provável para DA com os achados de biópsia/autópsia alcança 80% a 90%⁷.

A inclusão de pacientes com início mais precoce de doença diminui a acurácia.

O MMSE⁴ e a Escala Clínica de Avaliação de Demência (CDR - *Clinical Dementia Rating Scale*) constituem-se instrumentos padronizados fundamentais.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo pacientes que apresentarem todos os itens abaixo:

- ter sido avaliado por um neurologista e/ou psiquiatra e/ou geriatra;
- preencher os critérios clínicos de demência por doença de Alzheimer possível ou provável;
- apresentar Mini-Exame do Estado Mental com escore entre 12 e 24⁸ para pacientes com mais de 4 anos de escolaridade e entre 8 e 17 para pacientes com até 4 anos de escolaridade;
- apresentar Escala CRD 1 ou 2 (demência leve ou moderada);
- ter sido avaliado por um comitê de especialistas a ser instituído pelo gestor estadual.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Não serão incluídos neste Protocolo de tratamento pacientes que apresentarem pelo menos um dos itens abaixo:

- avaliação, por parte do médico assistente e/ou do comitê de especialistas, que o paciente apresentará má aderência ao tratamento;
- evidência de lesão cerebral orgânica ou metabólica simultâneas não compensadas;
- insuficiência cardíaca grave ou arritmia cardíaca;



- síndrome parkinsoniana (Doença de Parkinson ou síndrome parkinsoniana);
- diarreia;
- doença péptica sem resposta ao tratamento.

6. CENTROS DE REFERÊNCIA

O diagnóstico, o tratamento e o acompanhamento dos pacientes portadores da DA deverão ocorrer nos Centros de Referência em Assistência à Saúde do Idoso, definidos pelas Portarias GM/MS nº 702 e SAS/MS nº 249, ambas de 12 de abril de 2002.

A aquisição dos medicamentos previstos neste Protocolo é de responsabilidade das Secretarias de Saúde dos Estados e do Distrito Federal, em conformidade com o Programa de Medicamentos Excepcionais.

A dispensação poderá ocorrer na própria secretaria de saúde ou, a critério do Gestor Estadual, nos Centros de Referência. Nesse último caso, deve ser celebrado um acordo operacional entre a Secretaria de Saúde do Estado e o Centro de Referência e, estabelecidos mecanismos de avaliação, acompanhamento e controle.

7. TRATAMENTO

7.1. Fármacos e esquema de administração

Os medicamentos abaixo poderão ser utilizados. Não serão permitidas associações entre eles.

- Donepezil: dose inicial de 5mg ao dia, podendo ser aumentada para 10mg ao dia, caso não haja resposta em algumas semanas⁸⁻¹¹.
- Galantamina: dose inicial de 5 a 8mg ao dia com aumento gradual até 24 a 25mg ao dia^{8,10,21-24}.
- Rivastigmina: dose inicial de 1,5 mg duas vezes ao dia com aumento gradual até 6mg duas vezes ao dia^{8,10,12-20}

7.2. Critérios de Interrupção de Tratamento

O tratamento deve ser suspenso em 3 situações distintas⁸:

- Após 3-4 meses do início do tratamento, o paciente deverá ser reavaliado; não havendo melhora ou estabilização da deterioração do quadro o tratamento deve ser suspenso por falta de benefício;
- Mesmo que em tratamento continuado, este deve ser mantido apenas enquanto o MMSE estiver acima de 12 para pacientes com mais de 4 anos de escolaridade e acima de 8 para pacientes com menos de 4 anos de estudo, abaixo do que não existe nenhuma evidência de benefício de tratamento e este deve ser suspenso; de forma semelhante, somente devem ser mantidos em tratamento pacientes com Escala CDR igual ou inferior a 2;
- Intolerância ao medicamento.

8. MONITORIZAÇÃO

Três a quatro meses após o início do tratamento, o paciente deve fazer uma reavaliação no Centro de Referência. Após este período, as reavaliações nos Centros de Referência devem ocorrer a cada 4 a 6 meses, para avaliar o benefício e a necessidade de continuidade do tratamento através de avaliação clínica e realização do MMSE e da Escala CDR.

9. CONSENTIMENTO INFORMADO

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados para o tratamento da DA, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura do respectivo Termo de Consentimento Informado.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10: Descrições Clínicas e Diretrizes Diagnósticas - Coord. Organiz. Mund. Da Saúde; trad. Dorgival Caetano. - Porto Alegre: Artes Médicas, 1993.
2. Wolfson C, Wolfson DB, Asgharian M, M'Lan CE, Ostbye T, Rockwood K, et al. A reevaluation of the duration of survival after the onset of dementia. N Engl J Med 2001;344:1111-16.
3. Heyman A, Peterson B, Fillenbaum G, Pieper C: The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD) Part XIV: demographic and clinical predictors of survival in patients with Alzheimer's disease. Neurology 1996;46:656-660.
4. Mayeux R e Sano M. Treatment of Alzheimer's disease. N Engl J Med 1999;341:1670-79.

5. O'Brian JT e Ballard CG. Drugs for Alzheimer's disease. *BMJ* 2001;323:123-4.
6. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984;34:939-944.
7. Nagy Z, Esiri MM, Hindley NJ, Joachim C, Morris JH, King EM, et al. Accuracy of clinical operational diagnostic criteria for Alzheimer's disease in relation to different pathological diagnostic protocols. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998;9:219-26.
8. National Institute for Clinical Excellence. Guideline on the use of Donepezil, Rivastigmine and Galantamine for the treatment of Alzheimer's disease. Technology Appraisal Guidance No. 19 - January 2001.
9. Birks J, Melzer D, Beppu H. Donepezil for mild and moderate Alzheimer's disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2001. Oxford: Uptodate Software.
10. Doody RS, Stevens JC, Beck C, Dubinsky RM, Kaye JA, Gwyther L, et al. Practice parameter: Management of Dementia (an evidence-based review) - Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1154-66.
11. Hamdy RC. Management of Alzheimer's disease. *Clin Ver Fall* 1999;26-30.
12. Anand R, Gharabaw G, Enz A. Efficacy and safety results of the early phase studies with Exelon[®] (ENA-713) in Alzheimer's disease: an overview. *J Drug Dev Clin Pract* 1996;8:1-8.
13. Anand R, Gharabaw G. Clinical Development of Exelon[®] (ENA-713): the ADENA[®] programme. *J Drug Dev Clin Pract* 1996;8:9-14.
14. Baladi JF, Bailey PAB, Black S, Bouchard RW, Farcnik KD, Gauthier S, et al. Rivastigmine for Alzheimer's disease: Canadian interpretation of intermediate outcomes measures and cost implications. *Clin Ther* 2000;22:1549-61.
15. Birks J, Grimley Evans J, Iakavidou V, Tsolaki M. Rivastigmine for Alzheimer's disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2001. Oxford: Uptodate Software.
16. Corey-Bloom J, Anand R, Veach J, for the ENA 713 B352 Study Group. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetyl cholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychopharmacology* 1998;1:55-65.
17. Farlow M, Anand R, Messina J, Hartman R, Veach J. A 52-week study of the efficacy of Rivastigmine in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Eur Neurol* 2000;44:236-41.
18. Hammad G. Rivastigmine: real hopes for clinical treatment of Alzheimer's dementia. *J Clin Research* 1999;2:103-10.
19. Rösler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S, Agid Y, Dal-Bianco P, et al, on the behalf of the B303 Exelon Study Group. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomized controlled trial. *BMJ* 1999;318:633-40.
20. Rösler M, Retz W, Retz-Junginger P, Dennler HJ. Effects of two-year treatment with the cholinesterase inhibitor rivastigmine on behavioral symptoms in Alzheimer's disease. *Behavioural Neurology* 1998;11:211-16.
21. Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W and the Galantamine USA-1 Study Group. Galantamine in AD - a 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. *Neurology* 2000;54:2261-8.
22. Scott LJ, Goa KL. Galantamine: A Review of its use in Alzheimer's Disease. *Drugs* 2000;60:1095-1122.
23. Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S, Ding C, and the Galantamine USA-10 Study Group. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. *Neurology* 2000;54:2269-76.
24. Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E, on behalf of the Galantamine International -1 Study Group. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2000;321:1-7.

