

Associação entre Demência e Pacientes Usuários de Tansulosina: Revisão de Literatura

Rebecca Renata Lapenda do Monte*¹, Karina de Andrade Vidal Costa¹, Nicole Cindy Fonseca Santos¹, Francisco de Assis Fernandes Tavares¹, Bruno Barreira Cardoso¹, Rodrigo Cesar Lima de Oliveira²

Universidade Potiguar – UnP. Departamento de Urologia - Natal, RN.

- 1) Acadêmico(a) de medicina da Universidade Potiguar (UnP)
2) Cirurgião geral pelo Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL)

ABSTRACT

Tamsulosin is a drug widely used by medical professionals for benign prostatic hyperplasia (BPH), being prescribed annually approximately 12.6 million. It acts as an alpha-adrenergic antagonist since the pathophysiology of BPH is caused in part by bladder outlet obstruction, which is mediated by increased smooth muscle tone of the prostate gland. Thus, α -adrenergic receptors influence urethral tone and intra-urethral pressure. When acting on the alpha 1A receptors, predominant in the human prostate, this drug also acts on those present in the brain. This study consists of a literature review in order to consolidate knowledge about the relationship between Tamsulosin and incidence of dementia. For the organization of this review, we used the main research platforms PUBMED, MEDLINE and Cochrane Database, where we selected journals related to dementia in patients users of Tamsulosin over the last 5 years. We analyzed a retrospective cohort of users of tamsulosin and a higher incidence of dementia, as well as the others. The value of the split ratio is when compared to the other drugs of approximately 1.20. Therefore, it can be concluded that retrospective studies should be applied in several experimental studies to measure a drug action, with its wide use in the case of elderly individuals with BPH.

INTRODUÇÃO

A hiperplasia prostática benigna (HPB) é uma doença frequente entre homens idosos e é responsável por considerável incapacidade aos acometidos. Geralmente, a próstata pesa aproximadamente 20 gramas, no entanto, devido ao número crescente de indivíduos com HPB, o peso prostático médio à autópsia foi crescente a partir dos 50 anos⁽¹⁾.

Alguns fatores de risco estão associados à HPB, são eles: raça negra, história familiar de câncer de bexiga e prostatite. Os fatores protetores documentados são: níveis séricos elevados de estradiol e testosterona, anti-inflamatórios e consumo de álcool⁽¹⁾.

Essa patologia clinicamente pode ser assintomática,

mas uma grande parcela, 50% dos homens com 50 anos e 80% daqueles com 80 anos, apresentam sintomas urinários inferiores, como: aumento da frequência urinária, noctúria, urgência e incontinência urinária, hesitação, fluxo intermitente, esforço para esvaziar, fluxo lento ou divisão do fluxo urinário. A depender da sintomatologia e gravidade deve ser instituído o tratamento farmacológico com bloqueadores alfa-adrenérgicos, sempre equilibrando aspectos de gravidade da sintomatologia e os potenciais efeitos colaterais da droga⁽²⁾.

Apesar de ser amplamente difundido, o uso da tansulosina (bloqueador alfa-adrenérgico) somente é instituída em casos nos quais há comprometimento da qualidade de vida do paciente. Além disso, muitos são os casos de estabilização de

INFORMAÇÕES

Correspondência*:

Rua do Granito, 111
rebeccalapenda3@gmail.com
Natal, RN
CEP: 59-076.610

Palavras-Chave:

benign prostatic hyperplasia;
cognitive functions; tamsulosin;
dementia; adrenergic antagonists.

sintomas e atenuação dos sintomas, mesmo sem intervenção terapêutica⁽²⁾.

A inserção da tansulosina como terapia tem se estabilizado pelos melhores efeitos seletivos desse fármaco, bloqueando principalmente os receptores alfa-1A adrenérgicos; sendo assim, são encontrados menos efeitos adversos, por exemplo, a hipotensão ortostática. Ademais, essa droga tem sido escolhida preferencialmente por ser de fácil utilização e rápida melhora sintomática, questões importantes devido a idade avançada dos pacientes⁽³⁾.

Embora muitos benefícios sejam atribuídos a esse fármaco, devem ser considerados seus possíveis efeitos colaterais. Desse modo, um estudo fármaco-epidemiológico tem incisivamente afirmado relação entre a tansulosina e o risco aumentado de demência. Uma das hipóteses consolidadas é o fato desta agir em receptores alfas prostáticos e cerebrais, havendo, portanto, o bloqueio favorecedor da disfunção cognitiva⁽³⁾.

A partir desse eixo de pesquisa, são necessários estudos contribuidores para confirmação experimental dessa associação, pois trazem implicações significativas para a saúde pública de uma sociedade em envelhecimento. Com a finalidade de relacionar esses fatos, esse estudo propõe analisar os artigos referentes e elencar a causalidade entre a tansulosina e a demência⁽⁴⁾.

MÉTODOS

Para a seleção dos artigos analisados no preparo desta revisão, utilizaram-se as plataformas de pesquisa PUBMED, MEDLINE e Cochrane Database, onde foram selecionados artigos relacionados ao uso da tansulosina e demência nos últimos 5 anos, sendo escolhidos os seguintes termos de busca: DEMENTIA e TAMSULOSIN.

Foram incluídos todos os estudos relevantes publicados entre outubro de 2013 a outubro de 2018, nas modalidades coorte prospectivo e retrospectivo, artigos de revisão sistemática e não sistemática, estudo de séries de casos e ensaios clínicos. Os filtros escolhidos foram estudos sem restrição de espécie e artigos completos, totalizando 7 artigos. Após análise dos artigos para eleger os correspondentes ao objetivo deste estudo, foi excluído um não condizente com o objetivo principal do trabalho. Por fim, utilizamos as listas de referências bibliográficas dos artigos selecionados e destes, não foram encontrados estudos relevantes.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Duan realizou o primeiro estudo para relatar uma associação em potencial entre o uso de tansulosina e um aumento do risco de demência entre pacientes idosos com hiperplasia prostática benigna. Este consiste em um coorte retrospectivo, que analisou homens beneficiários do US Medicare com mais de 66 anos e diagnosticados com HPB em um período de 06 anos⁽⁶⁾.

Para tal foram usados os seguintes grupos comparativos de coorte, aplicando-se os mesmos critérios de elegibilidade: o primeiro incluindo doentes com hiperplasia prostática benigna que não tinham utilizado qualquer medicação; o segundo composto por pacientes que usaram outras antagonistas dos $\alpha 1$ -adrenoreceptores (doxazosina, terazosina ou alfuzosina) e o terceiro abrangendo pacientes que usaram inibidores da 5α -redutase, isto é, dutasteride e finasterida. Todos os pacientes foram acompanhados até os seguintes desfechos: a ocorrência de demência, a exclusão (seja por morte, início de uma medicação diferente para HPB, ou perda da cobertura Medicare) ou o fim de estudo⁽⁶⁾.

A amostra final do estudo incluiu: coorte de tansulosina (n = 253 136); coorte sem uso de medicação para HPB (n = 180 926); coorte de doxazosina (n = 28.581); coorte de terazosina (n = 23 858); coorte de alfuzosina (n = 17 934); coorte de dutasteride (n = 34 027); e coorte de finasterida (n = 38 767). O período médio de acompanhamento foi de 19,8 meses⁽⁶⁾.

Segundo Duan a tansulosina não demonstra maior eficácia e tolerabilidade do que outros antagonistas comuns de et al adrenoreceptor. Entretanto, não possuem a mesma seletividade do subtipo $\alpha 1A$ que a tansulosina detém⁽³⁾.

Como resultado obteve-se que o coorte da tansulosina teve a maior incidência bruta de demência, 38,8 / 1000 pessoas-ano comparada com 24,1 a 32,8 / 1000 pessoas-ano nos demais coortes de comparação. Além disso, esses pacientes obtiveram maiores pontuações no Índice de Comorbidade de Charlson e apresentaram maior probabilidade de ter doença cerebrovascular, doença vascular periférica, insuficiência cardíaca congestiva, infarto do miocárdio, delírium, injúria cerebral traumática, doença de Parkinson e depressão. Assim como utilizaram mais os serviços de saúde⁽⁶⁾.

Em comparação com a coorte de pacientes sem tratamento para HPB, o coorte de tansulosina mostrou um risco significativamente aumentado de demência 31,3 versus 25,9 / 1000 pessoa-ano. Tendo isso em perspectiva, o uso de tansulosina foi associado significativamente ao aumento do risco de

demência quando comparado com cada um dos 5 coortes de medicamentos alternativos para HPB⁽⁶⁾.

O presente estudo também concluiu que, entre os coortes de tansulosina, doxazosina, terazosina e dutasteride, os riscos de demência não foram diferentes nos níveis de referência e baixa dose. Entretanto, o uso de tansulosina aumentou consideravelmente tal risco com o uso de doses média e elevadas, o que pode ser observado com o uso de alfuzosin e finasterida. Outrossim, idade ou raça não modificaram, em grande proporção, a associação entre uso de tansulosina e risco de demência em quase todas as análises⁽⁶⁾.

A incidência bruta de demência nesse estudo é comparável às estimativas relatadas em um estudo recente sobre demência nos EUA. Já a incidência entre os homens os quais usaram tratamento terapêutico foi muito semelhante às estimativas ajustadas por idade para demência moderada em estudos populacionais. Logo, esses resultados sugerem que os achados são robustos para casos leves e moderados de demência⁽⁶⁾.

De acordo com Ulrich, a prescrição da tansulosina ocorre em grandes proporções para a HPB devido a simplicidade do seu uso. Diferentemente de outros alfa-bloqueadores, para o seu uso é necessário apenas uma dose diária, possui menos efeitos adversos relacionados à hipotensão ortostática e proporciona melhora dos sintomas mais rapidamente, com eficácia e à preço razoável⁽³⁾.

Ainda na presença desses benefícios da tansulosina, há descrição da sua relação com a demência. No entanto, Ulrich em sua análise descreveu que certos fatores confundidores podem ter viabilizado essa associação, por exemplo, a prescrição deste fármaco para pacientes com comprometimento cognitivo leve (CCL), o qual é um preditor de demência mesmo sendo controverso. O motivo disso acontecer deve-se ao estudo utilizar arquivos dos usuários e nestes não terem sido descritos o CCL, mas na análise do médico pode haver um sutil comprometimento da função cognitiva⁽³⁾.

Outro fator contraditório é em relação à explicação causal da demência devido ao bloqueio dos alfa-receptores; porque doses terapêuticas da tansulosina, bem como de outras drogas da mesma classe, poderiam causar inibição dos adrenoreceptores. Contudo, como evidenciado por Duan et al, a tansulosina possui um efeito preponderante⁽⁶⁾.

Ainda, os estudos concernem, em discordância ao fato de que uma droga poderia possibilitar a ocorrência de demência possuindo pouca penetração no cérebro, para a propriedade da tansulosina não adentrar facilmente a barreira

hematoencefálica⁽⁶⁾.

Madersbacher afirma que este estudo de Duan, o pioneiro a abordar tal relação com a disfunção cognitiva, analisa um espectro relativamente curto (19,8 meses) para uma patologia crônica. Considera essa associação pouco provável, porquanto, de acordo com a segurança de utilização da tansulosina, nunca antes fora mencionado este risco. Atribui, portanto, ao viés de seleção, acreditando está relacionado a pacientes com maior risco de demência a prescrição de tansulosina⁽⁵⁾.

Porém, um fator que refuta essa maior probabilidade de risco associado com pacientes usuários de tansulosina é a persistência de maior propensão dos casos dependentes da quantidade da dose. Sendo improvável que aqueles de maior risco tenham recebido mais tansulosina⁽⁶⁾.

Conforme relatado por Frank existem várias pesquisas comprovando a influência dos receptores α -adrenérgicos no tônus e na pressão intra uretral, contribuindo para a patogênese da HPB. Porém, ao fazer uso de receptores α -adrenérgicos extremamente específicos, a melhora sobre a HPB não foi significativa. Desse modo, sugestiona-se uma maior complexidade e os receptores fora da próstata (bexiga, cérebro e medula espinal) também podem ter alguma influência⁽⁴⁾.

Quanto a relação entre os receptores alfa e a função cognitiva, Doze et al propôs que a memória, aprendizagem e plasticidade sináptica são bem relacionadas em ratos os quais expressam uma forma mutante do alfa-1-adrenérgico. Contrariamente, os ratos sem estes receptores apresentaram pior função cognitiva. Sendo assim, com relação a demência, fisiopatologicamente explica-se maior ligação quando estes receptores são bloqueados⁽⁴⁾.

Dual et al. e sua hipótese do efeito demencial dessa droga a nível cerebral apoiou-se de estudos como o mencionado por Szot et al. que associa a existência de demência quando há diminuição dos receptores alfa-1-adrenérgicos no córtex pré-frontal⁽⁹⁾.

Segundo Frankel é possível que essa alteração demencial seja consequência da droga desmascarar sintomas iniciais, os quais já iriam se apresentar com o curso da doença. Todavia, não seria possível evidenciar casos moderados e graves, como foram documentados no mesmo estudo, e, não haveria dose-dependência⁽⁴⁾.

No estudo comentado por Gill et al, que utilizou três métricas para medir quantitativamente os achados feitos por Duan e colegas, aponta-se como provável a relação entre demência e uso da tansulosina um valor de aproximadamente

38%. Ou seja, a probabilidade de que a associação entre uso de tansulosina e desenvolvimento de demência é causal, justificando assim uma investigação mais cuidadosa.

Além disso, demonstrou-se que 186 homens mais velhos com HBP precisariam ser expostos à tansulosina, ao invés de nenhum medicamento, para que um deles recebesse um novo diagnóstico de demência, isto é, 1 a cada 186 homens usuários pode apresentar esta disfunção. Esse número nos fornece alguma garantia de que o aumento absoluto no risco de desenvolvimento de demência conferida pela exposição à tansulosina provavelmente será pequeno⁽⁷⁾.

CONCLUSÕES

De acordo com os estudos abordados, a tansulosina é um fármaco altamente eficaz para o tratamento da HPB, além de possuir custo-efetividade adequados. Contudo, algumas hipóteses precisam ser melhores avaliadas, visto que a disfunção cognitiva pode ser um efeito adverso presente e que requer cuidado, devido a maior afinidade dos receptores alfa adrenérgicos e contribuição demência cortical progressiva.

Porém, apesar de ser descrito casos da associação entre o uso do fármaco e o desenvolvimento da demência, um aprofundamento maior sobre essa relação se faz necessário, visto que outros fatores podem ser os responsáveis em detrimento da tansulosina. Como descrito na discussão, alguns pacientes já possuíam CCL o que pode prever risco maior para a demência, além de características próprias da tansulosina, por exemplo, o fato de não atravessar a barreira hematoencefálica facilmente.

É preciso maior empenho em estudos experimentais que utilizem a tansulosina *in vitro* e *in vivo*, a fim de avaliar sua neurotoxicidade, biodisponibilidade e biodistribuição. Ademais, faz-se necessário estudos com biópsia cerebral para mensurar alterações que podem ser provocada pelo seu uso em comparação aos outros agonistas alfa-adrenérgicos ou até o não uso.

REFERÊNCIAS

1. Cunningham GR, Kadmon D, O'Leary MP, & Eamranond P. Epidemiology and pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. 2014; UpToDate Waltham MA.
2. Cunningham GR & Kadmon D. Clinical manifestations and diagnostic evaluation of benign prostatic hyperplasia. 2013; Up-to-date Waltham (MA).
3. Ulrich S. Differential prescription behavior in benign prostatic syndrome may explain relationship found between tamsulosin and dementia. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2018.
4. Frankel JK, Duan Y, Albertsen PC. Is Tamsulosin Linked to Dementia in the Elderly?. *Current neurology reports* 2018; 19(9): 69.
5. Duan Y, Grady JJ, Albertsen PC & Helen Wu Z. Tamsulosin and the risk of dementia in older men with benign prostatic hyperplasia. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2018; 27(3): 340-348.
6. Madersbacher S & Michel MC. Re: Tamsulosin and the Risk of Dementia in Older Men with Benign Prostatic Hyperplasia. *European urology* 2018; 74(4): 522-523.
7. Gill SS & Bai AD. Beta testing the potential link between the alpha antagonist tamsulosin and dementia. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2018; 27(3): 349-350.
8. Kosilov K, Kuzina I, Kuznetsov V, Gainullina Y, Kosilova L, Prokofyeva A & Loparev S. Cognitive functions and health-related quality of life in men with benign prostatic hyperplasia and symptoms of overactive bladder when treated with a combination of tamsulosin and solifenacin in a higher dosage. *The Aging Male* 2018; 21(2): 121-129.
9. Szot P, White SS, Greenup JL, Leverenz JB, Peskind ER & Raskind MA. Changes in adrenoceptors in the prefrontal cortex of subjects with dementia: evidence of compensatory changes. *Neuroscience* 2017; 146(1): 471-480.