

Há sentido em utilizar o tratamento atualmente disponível para a doença de Alzheimer?

Does the use of the current treatment available for Alzheimer's disease make sense?

RICARDO NITRINI¹

Embora o tratamento atual da doença de Alzheimer seja amplamente utilizado, têm persistido dúvidas sobre o seu real benefício. Atendendo ao convite dos editores, proponho-me apenas a dar minha opinião e mostrar as bases que a sustentam, sem a pretensão de realizar aqui uma revisão sistemática ou mesmo extensa sobre o tema.

Desde já, quero deixar claro que minha resposta é: **sim, há sentido**. Respeitando as opiniões discordantes e com a finalidade de me justificar, permitam-me trazer um pouco da história em que, para mim, as memórias episódicas e semânticas se confundem, pois os eventos são todos relativamente recentes, pelo menos na minha perspectiva.

O tratamento farmacológico atualmente considerado como padrão para a demência da doença de Alzheimer inclui os inibidores da acetilcolinesterase para as fases de demência leve a moderada e a memantina para as fases moderada a grave. A associação dos dois tipos de fármacos pode ser útil na fase moderada a grave (Engelhardt *et al.*, 2005).

Focalizarei meus comentários sobre os inibidores da acetilcolinesterase, que são os mais utilizados e sobre os quais há mais estudos.

Drogas anticolinérgicas e a memória

O conhecimento de que drogas anticolinérgicas podem causar comprometimento temporário da memória e de outras funções cognitivas não é recente. Escopolamina, um anticolinérgico de efeito central, já foi utilizada em obstetria para reduzir as lembranças traumáticas do parto (Drachman e Leavitt, 1974; Bauer *et al.*, 1993). Ainda hoje, é relativamente freqüente atender a pacientes idosos que são medicados com anticolinérgico para tratamento de tremor ou de síndrome parkinsoniana e desenvolvem síndrome demencial que remite com a suspensão do fármaco.

Recebido: 06/03/2006 - Aceito: 06/03/2006

¹ Coordenador do Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento da Clínica Neurológica e do Centro de Referência em Distúrbios Cognitivos (CEREDIC) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Endereço para correspondência: Ricardo Nitrini, Rua Bartolomeu Feio, 560, Brooklin - 04580-001 - São Paulo, SP. Fone: (11) 3288-9923. E-mail: rnitri@uol.com.br

Em 1974, Drachman e Leavitt avaliaram os efeitos da escopolamina sobre a memória e a cognição em um grupo de indivíduos jovens e relataram alguns resultados muito interessantes. Jovens que receberam 1 mg de escopolamina por via subcutânea foram submetidos, uma hora depois, a testes de memória e a uma bateria de testes neuropsicológicos e tiveram seus desempenhos comparados aos de controles também jovens.

Em primeiro lugar, a denominada memória imediata, avaliada por meio do teste de extensão de dígitos (*digit-span test*), não foi diferente entre os dois grupos, mas a memorização, avaliada por testes de evocação tardia de palavras ou números, mostrou-se comprometida naqueles que receberam o fármaco. Além do transtorno de memória, o emprego da escopolamina associou-se a redução do quociente intelectual avaliada pela escala de inteligência de Wechsler para adultos (WAIS), com preservação do componente verbal e declínio nos subtestes de execução.

Os autores concluíram que “mecanismos colinérgicos centrais são cruciais para o armazenamento de novas informações” (Drachman e Leavitt, 1974). Ressaltaram ainda a extraordinária semelhança entre o padrão de comprometimento mnésico e cognitivo dos jovens que receberam escopolamina e o observado em idosos e aventaram que “os transtornos cognitivos e de memória que ocorrem em idosos podem refletir algum distúrbio relativamente específico do sistema de neurotransmissão colinérgica” (Drachman e Leavitt, 1974).

O sistema colinérgico na doença de Alzheimer

Em 1976, Davies e Maloney e também Mesulam e Van Hoesen constataram, independentemente, a presença de neurônios colinérgicos no núcleo basal de Meynert que se projetam sobre o neocórtex. Em 1981, Whitehouse *et al.* verificaram que ocorre perda seletiva de neurônios colinérgicos no núcleo basal de Meynert na doença de Alzheimer.

A partir dessas descobertas, começaram a ser realizadas tentativas de tratamento com precursores da acetilcolina, como a lecitina, e com inibidores da acetilcolinesterase, como a fisostigmina. Os resultados iniciais foram desanimadores, principalmente porque o emprego de precursores não consegue aumentar os níveis corticais baixos de acetilcolina, e a fisostigmina tem meia-vida muito curta.

Em 1986, Summers *et al.* relataram os primeiros resultados com o uso por via oral de um inibidor da acetilcolinesterase de efeito mais prolongado, a tacrina. Embora o número de indivíduos tratados tenha sido pequeno, o grau de melhora foi descrito pelos autores como “freqüentemente dramático”. Ao comentar o artigo em editorial, o prestigioso *New England Journal of Medicine* destacou a importância dos resultados ressaltando que constituíam demonstração do “triumfo do método científico” (Davis e Mohs, 1986). De fato, poucas

vezes em neuropsiquiatria um tratamento bem-sucedido havia se baseado tanto em evidências científicas obtidas sequencialmente.

O estudo de Summers *et al.* teve ampla repercussão e foi rapidamente aceito como evidência, embora fosse estudo duplo-cego cruzado com apenas 14 pacientes, o que hoje seria considerado como evidência de classe II. Mais tarde, a constatação de hepatotoxicidade e a descoberta de outros agentes mais seguros praticamente eliminaram a tacrina do arsenal terapêutico.

Outras drogas colinomiméticas

Agonistas muscarínicos têm sido investigados, mas os efeitos colaterais impediram seu uso clínico até o momento. Os melhores resultados têm sido obtidos com os inibidores da acetilcolinesterase atualmente disponíveis comercialmente: donepezil, rivastigmina e galantamina, cujos efeitos são semelhantes (Birks, 2006).

Esses inibidores da colinesterase produzem melhora estatisticamente significativa, mas, geralmente, discreta em testes neuropsicológicos realizados em estudos randomizados, duplos-cegos e controlados por placebo. A principal crítica é a de que a melhora estatisticamente significativa pode não ser clinicamente significativa. Porém, essa crítica não é pertinente neste caso, porque, nestes estudos, têm sido realizadas avaliações da evolução mediante emprego de testes cognitivos e de escalas de avaliação funcional e comportamental, que têm demonstrado efeitos positivos dos inibidores da acetilcolinesterase também nessas outras variáveis. Além disso, os estudos têm incorporado a avaliação realizada por um clínico que utiliza exame do paciente e entrevista com acompanhante para definir a denominada “impressão de mudança baseada em entrevista”. Os órgãos reguladores têm exigido melhora estatisticamente significativa nesses parâmetros adicionais para aprovação do fármaco para uso clínico na doença de Alzheimer.

Diversos estudos têm demonstrado efeito favorável dos inibidores da acetilcolinesterase na doença de Alzheimer, que, embora pequeno, em média, é consistente. Na maioria dos estudos, existe efeito dose-dependente, em que as doses mais elevadas obtêm efeito mais intenso. A última revisão sistemática realizada pela Fundação Cochrane conclui que os três inibidores da colinesterase (donepezil, rivastigmina e galantamina) são eficazes no tratamento da doença de Alzheimer com demência de intensidade leve a moderada (Birks, 2006).

Memantina

A memantina é recomendada para o tratamento das fases moderada a grave da doença de Alzheimer. Este fármaco, que, no início, foi testado no tratamento da doença de Parkinson devido ao seu potencial efeito dopamimético, mais tarde revelou-se eficaz no tratamento da doença de Alzheimer, embora também tenha efeito relativamente

discreto (Winblad e Poritis, 1999; Reisberg *et al.*, 2003; Tariot *et al.*, 2004). Admite-se que o efeito positivo decorra de sua ação como antagonista não-competitivo com afinidade moderada pelo receptor N-metil-D-aspartato. A última revisão sistemática realizada pela Fundação Cochrane sugere que existe um pequeno efeito benéfico nas fases leve a moderada, enquanto ainda não se sabe se há efeito na fase de demência de intensidade leve (Areosa *et al.*, 2005).

O uso associado de memantina e inibidor da acetilcolinesterase tem sido recomendado para pacientes com doença de Alzheimer em fase moderada a grave (Tariot *et al.*, 2004; Engelhardt *et al.*, 2005).

As críticas ao tratamento atual

Desde o início do tratamento com inibidores da acetilcolinesterase, surgiu a questão de que ele não pode ser eficaz porque, na doença de Alzheimer, há acometimento de outros sistemas de neurotransmissores, além de extenso comprometimento sináptico e neuronal. Tal crítica é apenas parcialmente correta, não invalida o emprego do tratamento atual, somente aponta para a necessidade de que sejam pesquisados outros recursos terapêuticos.

As principais críticas atuais têm envolvido principalmente o emprego em longo prazo, já discutido em número anterior deste periódico (Bottino, 2006), e aspectos farmacoeconômicos (Mayor, 2006). A questão que se tem colocado é: a melhora relativamente discreta observada justifica o emprego de recursos financeiros vultosos pelos sistemas de saúde? No presente momento, o instituto britânico NICE (National Institute for Clinical Excellence) está aventando a possibilidade de disponibilizar os inibidores da colinesterase apenas para os pacientes com demência de intensidade moderada, para os quais a relação custo-benefício demonstrou ser mais favorável (Mayor, 2006). Têm surgido muitas críticas a essa proposta e creio que não será aceita pela comunidade médica, pelos pacientes com demência de intensidade leve e por seus familiares.

Futuros tratamentos

Existe grande esforço na pesquisa de medicamentos que possam interferir nos processos atualmente reconhecidos como mais importantes na fisiopatologia da doença de Alzheimer: os efeitos tóxicos do peptídeo beta-amiloide e a hiperfosforilação da proteína tau. Entretanto, esse esforço ainda não repercutiu sobre o tratamento. No futuro, muito provavelmente, teremos medidas de diagnóstico precoce da doença de Alzheimer que permitirão tratamento antes que existam manifestações clínicas (Nitrini, 2005).

Conclusão

Nesta conclusão, creio ser importante fazer alguns comentários que nascem das observações do médico em sua atividade de atendimento de pacientes com doença de Alzheimer. Os medicamentos atualmente disponíveis têm, em geral, efeito pequeno, mas, em alguns casos, o efeito é mais intenso e evidente. Não tem sido possível discriminar quem pode se beneficiar mais com o tratamento, de modo que vale a pena iniciá-lo e observar. Algumas vezes, tem-se a impressão de que, embora não tenha havido melhora, a evolução passou a ser mais lenta após o início do tratamento.

Embora o médico deva estar atento e contribuir para que sejam implementadas as melhores iniciativas em políticas de saúde que envolvem questões farmacoeconômicas, o foco de sua atenção principal é o paciente individual, e para este, apesar de o tratamento atual ainda estar longe do que se espera que venha a ser atingido nas próximas décadas, é também bem superior ao que se tinha antes do advento dos atuais medicamentos. Encerro com um adágio que, se usado com critério, pode ser útil na tomada de decisões: “É um grande erro não fazer nada porque só se pode fazer pouco”.

Declaração: o autor declara ter proferido palestras remuneradas e participado de ensaios clínicos patrocinados pela indústria farmacêutica, além de ter dela recebido auxílio financeiro para viagens a congressos médicos.

Referências bibliográficas

- Areosa, S.A.; Sherriff, F.; McShane, R. - Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 20; (3): CD003154, 2005.
- Bauer, R.M.; Tobias, B.; Valenstein, E. - Amnesic disorders, In: Heilman, K.M.; Valenstein E. (Eds) *Clinical Neuropsychology*. 3.ed. Oxford University Press, New York, pp. 523-602, 1993.
- Birks, J. - Cholinesterase Inhibitors for Alzheimer's Disease. *Cochrane Database Syst Rev* 25; (1): CD005593, 2006.
- Bottino, C.M.C. - O tratamento de longo prazo está indicado para pacientes com doença de Alzheimer? *Rev Psiq Clin* 32 (6); 341-342: 2005.
- Davies, P.; Maloney, A.J. - Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* 8000: 1403, 1976.

- Davis, K.L.; Mohs, R.C. - Cholinergic drugs in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 315: 1286-1287, 1986.
- Drachman, D.A.; Leavitt, J. - Human memory and the cholinergic system. *Arch Neurol* 30: 113-121, 1974.
- Engelhardt, E.; Brucki, S.M.D.; Cavalcanti, J.L. *et al.* - Treatment of Alzheimer's disease: recommendations and suggestions of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. *Arq Neuropsiquiatr* 63: 1104-1112, 2005.
- Mayor, S. - NICE recommends drugs for moderate Alzheimer's disease. *Br Med J* 332 (7535): 195, 2006.
- Mesulam, M.M.; Van Hoesen, G.W. - Acetylcholinesterase - Rich projections from the basal forebrain of the rhesus monkey to neocortex. *Brain Res* 109: 152-157, 1976.
- Nitrini, R. - The cure of one of the most frequent types of dementia: a historical parallel. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 19: 156-158, 2005.
- Reisberg, B.; Doody, R.; Stoffler, A.; Schmitt, F.; Ferris, S.; Mobius, H.J.; Memantine Study Group. - Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 348: 1333-1341, 2003.
- Summers, W.K.; Majovski, L.V.; Marsh, G.M.; Tachiki, K.; Kling, A. - Oral tetrahydroaminoacridine in long-term treatment of senile dementia, Alzheimer type. *N Engl J Med* 315: 1241-1245, 1986.
- Tariot, P.N.; Farlow, M.R.; Grossberg, G.T.; Graham, S.M.; McDonald, S.; Gergel, I.; Memantine Study Group. - Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 291: 317-324, 2004.
- Whitehouse, P.J.; Price, D.L.; Clark, A.W.; Coyle, J.T.; DeLong, M.R. - Alzheimer disease: Evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. *Ann Neurol* 10: 122-126, 1981.
- Winblad, B.; Poritis, N. - Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiatry* 14: 135-146, 1999.