

Terapia Colinérgica na Doença de Alzheimer

Thaís Soares Cianciarullo Minett*

Paulo Henrique Ferreira Bertolucci**

RESUMO

Acompanhando desde os primórdios da terapêutica da doença de Alzheimer, este artigo revisa o desenvolvimento das drogas que, baseado na hipótese colinérgica, foram inicialmente utilizadas e até hoje constituem a única classe de medicamentos com efeitos benéficos na cognição. A tacrina, a primeira droga aprovada pelo FDA, devido aos seus intensos efeitos colaterais, foi seguida de uma segunda geração de inibidores da acetilcolinesterase, os quais vêm sendo usados com êxito em vários países.

UNITERMOS

Doença de Alzheimer, terapia colinérgica, demência.

INTRODUÇÃO

As duas últimas décadas foram muito promissoras no desenvolvimento do tratamento da doença de Alzheimer (DA). O presente estudo tem como objetivo revisar as drogas colinérgicas, pois são as únicas com eficácia comprovada nessa enfermidade. Algumas delas foram usadas no passado, outras estão disponíveis atualmente e outras em processo de desenvolvimento para um futuro breve.

Embora, no nosso meio, existam apenas duas drogas disponíveis – a tacrina e a rivastigmina – futuramente outros inibidores da acetilcolinesterase (AChE) entrarão no nosso mercado.

Como a DA é a causa mais comum de demência e, além disso, a incidência e prevalência vêm demonstrando um crescimento de ordem mundial, a preocupação com esse tipo de medicação torna-se cada vez mais presente. Dados estatísticos mostram que a prevalência é de 1% aos 65 anos, tornando-se mais comum aos 85 anos e atingindo até 35%, enquanto a incidência cresce de 0,6% aos 65 anos e até 14 vezes (8,4%) aos 85 anos^{1,2}.

HIPÓTESE COLINÉRGICA

A deficiência de ACh é produzida na DA pela atrofia do *nucleus basalis de Meynert*, o qual é a fonte produtora da enzima colina acetiltransferase (CAT). Essa enzima é transportada para estruturas-alvo no sistema nervoso central (SNC): formação hipocampal, córtex cerebral e amígdala, dentre outros. Nessas regiões, ela catalisa a reação de síntese da ACh a partir da colina e da acetilcoenzima A. Depois de formada, a ACh é liberada na fenda sináptica, onde poderá ser acoplada a dois tipos de receptores – muscarínico e nicotínico. A ACh restante é degradada pela enzima acetilcolinesterase (AChE) na fenda sináptica em colina e acetato, que são as bases de sua formação.

Na DA, existe uma atrofia no *nucleus basalis*, resultando na diminuição da síntese da CAT e, conseqüentemente, da ACh. Por esse motivo, a estratégia adotada no desenvolvimento das drogas antidemência é a de aprimorar a

* Pós-graduanda da Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

** Professor-adjunto da Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

função colinérgica. Níveis sinápticos de ACh podem ser aumentados inibindo a AChE, usando precursores de ACh, aumentando a liberação de ACh ou estimulando os receptores pós-sinápticos. O bloqueio farmacológico desses receptores altera a evocação e o aprendizado em jovens e idosos normais sob o aspecto cognitivo³. Existe uma correlação entre a gravidade da DA e o declínio da CAT⁴.

ESTRATÉGIAS COMPENSATÓRIAS

Precusores da ACh

O uso de precursores pré-sinápticos da ACh, como a lecitina⁵, a colina⁶ e a acetil-L-carnitina⁷, foi tentado sem êxito, pois existe uma baixa penetração no sistema nervoso central através da barreira hematoencefálica, curta duração e pouca aplicabilidade terapêutica.

Agentes que aumentam a liberação de ACh

Ainda para a região pré-sináptica, foram tentados o uso de agentes que aumentem a liberação de ACh, como a linopiridina⁸, a 4-aminopiridina e a besiperidina⁹, os quais também mostraram resultados terapêuticos insatisfatórios.

Agonistas muscarínicos

Foram identificados cinco tipos de receptores muscarínicos, dentre os quais o M₁, que se encontra na membrana pós-sináptica e está preservado na DA, e o M₂ pré-sináptico, reduzindo a liberação da ACh na fenda e reduzido na DA. Algumas drogas M₁ agonistas específicas estão sendo testadas, como a xanomelina e a milamelina¹⁰.

Agonistas nicotínicos

Existe uma redução significativa do número de receptores nicotínicos na DA. Estudos com modelos animais sugerem que agonistas nicotínicos exerçam um efeito benéfico no aprendizado e na memória¹¹. Além disso, há evidências de que alguns anticolinesterásicos possam ativar os receptores nicotínicos¹².

Anticolinesterásicos

Os anticolinesterásicos são os agentes mais promissores desenvolvidos até hoje. É a única classe terapêutica

de drogas que mostrou melhora nos sintomas cognitivos na DA. Atuam na fenda sináptica, inibindo a enzima acetilcolinesterase.

AGENTES ANTICOLINESTERÁSICOS

Fisostigmina

A fisostigmina foi o primeiro inibidor da AChE utilizado na DA. Porém, seu emprego foi limitado pela meia-vida curta, de aproximadamente 30 minutos¹³, necessitando de administrações freqüentes, e pela alta incidência de efeitos colinérgicos colaterais (náusea, vômito, cólica abdominal, suor e fasciculações).

Um novo tipo de fisostigmina com posologia de duas doses diárias foi recentemente desenvolvido, mas a incidência de efeitos colaterais ainda continua alta, em torno de 40%¹⁴.

Tacrina

A tacrina é um inibidor reversível da AChE. Foi a primeira droga aprovada para o uso em DA, pelo FDA, em 1993. O estudo que levou à aprovação da tacrina comparava o grupo placebo com o grupo tratado por doses máximas de 160 mg/dia durante 30 semanas. Melhora de 4 pontos no ADAS-Cog ocorreu em 40% do grupo tratado e em 25% do grupo placebo¹⁵. Apesar de ter meia-vida mais longa que a fisostigmina, a tacrina ainda requer quatro doses diárias. Além disso, os efeitos gastrointestinais também estão presentes. O efeito colateral mais grave é o aumento das enzimas hepáticas (40% dos pacientes tratados), tendo a necessidade de monitorização laboratorial freqüente. Requer titulação de dose em 4 passos para atingir a dose de 40 mg, quatro vezes por dia. O uso da droga deve ser interrompido se ocorrer aumento de enzimas hepáticas em torno de cinco vezes o valor normal.

Outra indicação potencial da tacrina é para o tratamento de distúrbios do comportamento. Foi verificado, com estudo aberto¹⁶, que a droga tem efeitos benéficos no tratamento de apatia, desinibição, ansiedade, alucinações e comportamento motor aberrante. Ainda não existe estudo duplo-cego para essa indicação.

Donepezil

O donepezil também é um inibidor reversível. Foi a segunda droga da classe aprovada pelo FDA, em 1996.

Vários estudos provaram sua eficácia terapêutica^{17,18}. Apresenta algumas vantagens em relação à tacrina. Sua meia-vida longa, de aproximadamente 70 horas, permite dose única diária. Não é hepatotóxica, sendo desnecessária a monitorização laboratorial. Alimentação e horário de administração não interferem na absorção da droga. Os efeitos adversos gastrointestinais foram similares ao placebo, em torno de 5%. Para minimizar esses efeitos, a dose inicial de tratamento é de 5 mg/d, devendo ser aumentada para 10 mg/d após quatro semanas.

Rivastigmina

A rivastigmina difere das duas drogas anteriores por ser um inibidor pseudo-irreversível; desse modo, a dissociação enzimática existe, porém é mais lenta. Está disponível em mais de 50 países e deverá ser aprovada pelo FDA este ano. A eficácia é muito semelhante à do donepezil e da tacrina. Os efeitos colaterais, assim como os benefícios cognitivos, são dose-dependentes. Pacientes recebendo doses maiores (6-12 mg/d) obtêm mais benefícios do que os que recebem doses menores (1-4 mg/d). Os efeitos gastrointestinais estão presentes em 20% ou mais dos pacientes, porém não é hepatotóxica. A posologia é de duas doses diárias, que deverão ser tituladas lentamente, iniciando-se com 3 mg/d e aumentando 3 mg a cada duas semanas até atingir 12 mg/d. Produz efeitos superiores ao placebo nas atividades funcionais medidas pela Escala de Deterioração Progressiva¹⁹.

Metrifonato

O metrifonato é uma pró-droga que se torna um inibidor irreversível quando convertida em forma ativa. Dois grandes estudos comprovaram sua eficácia^{20,21}. Além disso, é descrito que o metrifonato apresenta efeito benéfico no comportamento e nas atividades de vida diária²². Apresenta melhor tolerabilidade gastrointestinal que a rivastigmina, chegando a ser comparável ao donepezil. Os efeitos hepatotóxicos não estão presentes. Efeitos colaterais reversíveis de fraqueza muscular proximal já foram descritos. A posologia é de dose única diária. Também necessita de titulação de dose, porém a dose máxima é calculada segundo o peso corporal.

Epigastigmina e galantamina

A epigastigmina e a galantamina representam outras classes de anticolinesterásicos ainda em um estágio de

desenvolvimento mais primitivo. Pacientes recebendo epigastigmina 45 mg/d por 25 semanas obtiveram melhores resultados no ADAS-Cog que aqueles que estavam usando placebo²³.

A galantamina parece ter duas ações farmacológicas, atuando como inibidor da AChE e como agonista nicotínico¹².

As duas medicações possuem os mesmos efeitos adversos, principalmente de náusea e vômito.

CONCLUSÕES

Apesar de estarmos presenciando esse grande desenvolvimento terapêutico, a maioria dos estudos apresentados está restrita a um período de, no máximo, seis meses. Conseqüentemente, os efeitos dessas drogas a longo prazo não foram determinados; além disso, ainda estamos limitados ao tratamento sintomático da DA, muito aquém do ideal, sendo desejável poder intervir no próprio processo degenerativo, impedindo a deflagração da cascata de fatos que levam à morte neuronal.

SUMMARY

Cholinergic Therapy for Alzheimer Disease

This article accompanies the early treatment of Alzheimer's disease, reviewing the development of the drugs (based on the cholinergic hypothesis) which were used then, and which even today form the only group of drugs enhancing cognitive improvement. Tacrine, which was the first drug approved by the FDA, was followed by a second generation of acetylcholinesterase inhibitors because of its significant side-effects. It is now being used successfully internationally.

KEYWORDS

Alzheimer disease, cholinergic therapy, dementia.

Referências

1. Evans DA, Funkenstein HH, Albert MS *et al.* Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons; higher than previously reported. *JAMA*, 262:2551-2556, 1989.
2. White LR, Cartwright WS, Cornoni-Huntley J *et al.* Geriatric epidemiology. *Ann Rev Gerontol Geriatr*, 6:215-311, 1986.
3. Beatty WW, Butters N, Janowsky DS. Patterns of memory failure after scopolamine treatment: implications for cholinergic hypothesis of dementia. *Behav Neurol Biol*, 45:196-211, 1986.
4. Davies P. Neurotransmitter-related enzymes in senile dementia of Alzheimer's type. *Brain Res*, 171:319-327, 1997.
5. Heyman A, Schmechel D, Wilkonson W *et al.* Failure of long term high-dose lecithin to retard progression of early-onset Alzheimer's disease. *J Neural Trans*, 24(Suppl):279-286, 1987.
6. Levy R, Little A, Chuagui P, Reith M. Early results from double-blind, placebo controlled trial of high dose phosphatidylcholine. *Lancet*, 1:987-88, 1983.

7. Spagnoli A, Lucca U, Menasce G *et al.* Long term acetyl-L-carnitine treatment in Alzheimer's disease. *Neurology*, 41:1726-1732, 1991.
8. Rockwood K, Beattie BL, Eastwood R *et al.* A randomized controlled trial of linopiridine in the treatment of Alzheimer's disease. *Can J Neurol Sci*, 24:140-145, 1997.
9. Huff FJ, Shipley J and the Besipiridine Study Group. Besipiridine (HP 749): treatment trial in Alzheimer's disease. *Neurology*, 45(suppl 4):A288, 1995.
10. Bodick NC, Offen WW, Levey AI *et al.* Effects of xanomelina, a selective muscarinic receptor agonist, on cognitive function and behavioral symptoms in Alzheimer's disease. *Arch Neurol*, 54:465-473, 1997.
11. Newhouse PA, Sunderland T, Tariot PN *et al.* Intravenous nicotine in Alzheimer's disease: a pilot study. *Psychopharmacology*, 95:171-175, 1998.
12. Pontecorvo MJ. Clinical development of galantamine: evaluation of a compound with possible acetylcholinesterase inhibiting and nicotinic modulatory activity. *Neurobiol Aging*, 19:57, 1998.
13. Peters BH, Levin HS. Effects of physostigmine and lecithin on memory in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 24:140-145, 1979.
14. Thal LJ, Schwartz G, Sano M *et al.* A multicenter double-blind study of controlled-release physostigmine for the treatment of symptoms secondary to Alzheimer's disease. Physostigmine Study Group. *Neurology*, 47:1389-1395, 1996.
15. Knapp MJ, Knopman DS, Solomon DS, Solomon PR, Pendlebury WW, Davis CS, Gracon SI. A 30-week randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease. The Tacrine Study Group. *JAMA*, 271:985-991, 1994.
16. Kaufer DI, Cummings JL, Christine D. Effects of tacrine of behavioral symptoms in Alzheimer's disease: an open label study. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 9:1-6, 1996.
17. Rogers SL, Doody RS, Mohs RC, Friedhoff LT and the Donepezil Study Group. Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer disease: a 15-week, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Int Med*, 158:1021-1031, 1998.
18. Rogers SL, Farlow MR, Mohs R, Friedhoff LT and the Donepezil Study Group. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*, 50:136-145, 1998.
19. Corey-Bloom J, Anand R, Veach J, group ftEBs. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatric Psychopharmacol*, 1:55-65, 1998.
20. Cummings JL, Cyrus PA, Bieber F, Mas J, Orazem J, Gulanski B. Metrifonate treatment of the cognitive deficits of Alzheimer's disease. Metrifonate Study Group. *Neurology*, 50:1214-1221, 1998.
21. Morris JC, Cyrus PA, Ozarem J *et al.* Metrifonate benefits cognitive, behavioral, and global function in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*, 50:1222-1230, 1998.
22. Gélinas I, Gauthier S, Cyrus PA, Ruzicka BB, Gulanki B. The efficacy of metrifonate in enhancing the ability of Alzheimer's disease patients to perform basic and instrumental activities of daily living. *Neurology*, 50:A90-A91, 1998.
23. McClellan KJ, Benfield P. Epigastigmine. *CNS Drugs*, 9:69-75, 1997.

Endereço para correspondência:

Paulo Henrique Ferreira Bertolucci
Escola Paulista de Medicina –
Disciplina de Neurologia – Unifesp
Rua Botucatu, 740 – Vila Clementino
CEP 04023-900 – São Paulo, SP
E-mail: paulohb@sun-nepi.epm.br