

Tratamento da Doença de Alzheimer

Ricardo Nitrini*

RESUMO

Os avanços do conhecimento sobre a fisiopatogenia da doença de Alzheimer começam a se refletir em tratamentos farmacológicos de eficácia crescente e em novas estratégias terapêuticas. O principal alvo da farmacoterapia ainda é a neurotransmissão colinérgica onde agentes menos tóxicos estão entrando na prática clínica. Resultados positivos de estudos epidemiológicos têm estimulado a realização de testes terapêuticos com drogas como hormônios e anti-inflamatórios. Doses elevadas de vitamina E aparentemente podem retardar a progressão do declínio nas atividades da vida cotidiana. Neurolépticos atípicos, inibidores da recaptação da serotonina e novos indutores do sono têm sido benéficos no tratamento de distúrbios psiquiátricos da doença de Alzheimer.

UNITERMOS

Doença de Alzheimer, tratamento, farmacoterapia.

A prevalência de demência dobra a cada cinco anos depois dos 60¹³. Se esta tendência se mantiver nas idades muito avançadas, hipótese sobre a qual há controvérsias⁶, a ocorrência de demência será inexorável.

A doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência em idosos, e nas faixas etárias mais avançadas, a frequência relativa de DA é ainda maior⁷. Com o aumento da expectativa de vida da população mundial, a importância da DA no contexto de saúde pública tende a ser cada vez maior.

Apesar do extraordinário avanço no conhecimento deste tema nas duas últimas décadas, nossa capacidade de intervenção terapêutica é bastante limitada. Neste capítulo serão apresentadas as estratégias terapêuticas possíveis, enfatizando aquelas que têm interesse prático imediato. Para permitir melhor compreensão, é oportuno revisar alguns aspectos essenciais da fisiopatologia.

BREVE REVISÃO DA FISIOPATOLOGIA

As manifestações clínicas da DA provavelmente decorrem da redução do número de neurônios e de sinapses em regiões específicas do sistema nervoso central. Sabe-se que o depósito de proteína beta-amilóide (bA) e a hiperfosforilação da proteína tau, desempenham papel preponderante na fisiopatogenia das placas senis e dosovelos ou emaranhados neurofibrilares (ENF), respectivamente, mas os diversos passos intermediários que levam destas alterações até a degeneração dos neurônios e sinapses ainda não são suficientemente compreendidos.

Proteína beta-amilóide

Os maiores progressos na compreensão da DA têm se verificado a partir dos estudos de genética molecular. Por ora, quatro genes foram associados à DA¹⁷. O primeiro a ser descoberto situa-se no cromossoma 21 e codifica a proteína precursora do amilóide (APP). Embora as mutações deste gene sejam

* Professor-Associado Depto. de Neurologia - FMUSP

responsáveis por cerca de 5% dos casos familiares pré-senis de DA, sua importância reside em reforçar a hipótese de que uma mutação que afeta a estrutura primária de uma proteína pode causar toda a constelação de fenômenos observados na doença. A APP é uma proteína de 695 a 770 aminoácidos que contém uma pequena porção intracitoplasmática, outra situada no interior da membrana plasmática e a maior parte no espaço extracelular³⁵. O fragmento amiloidogênico é um peptídeo de 39 a 43 aminoácidos denominado proteína beta-amilóide e que se situa nos segmentos intramembrana e extracelular da APP. Em condições normais, a APP sofre clivagem, mediada por enzimas ainda não identificadas, resultando diferentes polipeptídeos. A clivagem mais comum segue a via denominada alfa-secretase e ocorre na transição dos segmentos intramembrana e extracelular, cindindo portanto o fragmento bA, e liberando todo o componente extracelular denominado APPs (ou APP secretado) que, em cultura, tem efeito neuroprotetor, tornando os neurônios mais resistentes a inúmeros insultos¹⁶. A via beta-secretase cinde a APP externamente ao fragmento bA e a via gama-secretase separa-o do trecho mais intracelular da APP, liberando o peptídeo bA. Todas as mutações do gene da APP associadas à DA familiar resultam em substituições de aminoácidos situados dentro ou adjacentes ao fragmento bA³⁵. Estas mutações acarretam superprodução do peptídeo bA, particularmente do peptídeo com 42 aminoácidos, que forma fibrilas mais facilmente e é mais amiloidogênico¹⁷.

Agregados de proteína bA são os principais elementos do núcleo das placas senis. Existem evidências de que estes agregados são neurotóxicos mas o mecanismo exato da toxicidade não é conhecido. Têm merecido interesse dos pesquisadores as hipóteses de interferência no mecanismo da apoptose, de indução de fenômenos inflamatórios e de formação de radicais livres. Destacaremos aqui a interferência sobre a apoptose, pois as demais hipóteses serão discutidas posteriormente.

Apoptose ou morte celular programada é um processo ativo que requer transcrição e tradução de genes específicos e que permite ao organismo eliminar células que não são mais necessárias ao longo de toda a vida do organismo, sem necessidade de mecanismos inflamatórios¹⁶. Caracteriza-se por alterações morfológicas distintas, como condensação do DNA, redução do volume celular e formação de vesículas na membrana plasmática. Diferentemente da necrose, a célula apoptótica mantém a integridade da membrana plasmática, evitando que seu conteúdo intracelular transborde para o espaço exterior e provoque reação

inflamatória. Apoptose neuronal ocorre de modo intenso nos primeiros anos de vida, quando o número de neurônios reduz-se acentuadamente. Do mesmo modo, no envelhecimento, e particularmente na DA, existem algumas evidências de que a apoptose seja responsável pela morte neuronal. Têm sido identificados proteínas e peptídeos que induzem ou que inibem diversas fases da apoptose. A proteína bA, em concentrações elevadas, pode produzir apoptose através de mecanismo ainda não esclarecido¹⁶.

Pré-senilinas

Outras duas mutações, localizadas nos genes codificadores das proteínas pré-senilinas 1 e 2 situados nos cromossomos 14 e 1, são responsáveis pela maioria dos casos de DA familiar pré-senil. Estas proteínas são muito semelhantes entre si mas suas funções ainda não são conhecidas. Sabe-se que se localizam no retículo endoplasmático e no aparelho de Golgi, onde podem participar de processamento e trânsito intracelular de proteínas. É possível que através destes mecanismos interfiram no processamento intracelular da APP, favorecendo a formação da proteína bA com 42 aminoácidos. Outra possibilidade é a de que estas proteínas inibam apoptose e que as mutações reduzam ou anulem este efeito inibidor¹⁷.

Apolipoproteína E4

Os genes da APP e das pré-senilinas compartilham duas características: mutações causam DA pré-senil e sua penetrância é completa, isto é, invariavelmente causam DA. Por outro lado, o gene da apolipoproteína E (apoE) está associado à DA de início tardio ou senil e esta associação relaciona-se a um polimorfismo normal e não a uma mutação. Ainda, e mais importante, sua penetrância é incompleta, sendo considerado um fator de risco para DA.

A proteína ApoE, com 299 aminoácidos, é responsável pelo transporte de partículas lipídicas no plasma. Em sua estrutura há uma terminação que se liga a partículas lipídicas e outra que interage com os receptores da ApoE. Há três isoformas de ApoE, ApoE2, ApoE3 e ApoE4, que diferem quanto à presença de cisteína ou arginina nos resíduos 112 e 158, que se localizam na porção da proteína que se liga aos receptores. As três isoformas são sintetizadas pelos alelos e2, e3 e e4 que estão presentes com frequências diferentes na população. A presença de um alelo e4 aumenta consideravelmente o risco de que a DA

manifeste-se entre os 65 e 75 anos. Indivíduos homozigotos com dois alelos e4 têm risco ainda maior, enquanto a presença do alelo e2 parece conferir certa resistência. A ApoE relaciona-se a mobilização e redistribuição do colesterol na formação e manutenção da mielina e das membranas neuronais durante o desenvolvimento e em lesões do sistema nervoso².

ApoE liga-se à proteína bA com grande afinidade e está presente nas placas senis. Existe correlação entre o número de alelos e4 e densidade das placas e quantidade de amiloide, que são maiores no cérebro de homozigotos com DA. A relevância desta interação na patogenia da DA é desconhecida.

Emaranhados neurofibrilares

A hipótese de que o depósito de proteína bA seja o principal responsável pelo conjunto de fenômenos patológicos que culmina com a morte neuronal na DA encontra respaldo nos estudos genéticos: uma mutação no gene que codifica a APP pode causar quadro clínico e todas as alterações neuropatológicas da DA. Mas existem dados que não dão suporte ou mesmo se contrapõem a esta hipótese: não se sabe como o depósito de proteína bA ocasiona a sucessão de fenômenos neuropatológicos; a proteína bA é tóxica para neurônios em cultura apenas quando em concentrações mais elevadas do que as habitualmente encontradas na DA¹⁶.

Por outro lado, o acúmulo intra-neuronal de ENF provoca alterações progressivas da estrutura do neurônio, com redução de sua arborização dendrítica culminando na morte celular. São formados principalmente pela proteína tau que participa da estabilização e união dos microtúbulos que por sua vez são essenciais para a estrutura do citoesqueleto e para o transporte de substâncias dentro dos neurônios. Na DA, a proteína tau encontra-se anormalmente hiperfosforilada e deposita-se na forma de filamentos helicoidais pareados, acumulando-se no soma dos neurônios. ApoE3 e ApoE4 ligam-se à proteína tau com afinidades diferentes que podem estar relacionadas à hiperfosforilação anormal²⁴. Existe correlação entre a gravidade da DA e a quantidade de ENF³². Nas fases pré-clínicas da DA, os ENF predominam nos neurônios do córtex entorrinal, o portal do hipocampo, e, à medida que a doença evolui, passam a afetar as regiões paralímbicas do lobo temporal, fornecendo o substrato para o predomínio dos distúrbios de memória que caracterizam as fases iniciais da doença.

Estas duas teorias principais, a que atribui maior importância à proteína bA ou a que ressalta o papel dos ENF, ainda não foram vinculadas de maneira convincente.

Alterações metabólicas na DA

Não é possível excluir a hipótese de que tanto as placas senis como os ENF sejam fenômenos secundários a outro mecanismo básico na etiologia da DA. Uma teoria interessante é a que associa a DA a alterações do metabolismo energético. Há evidências de que a função mitocondrial declina com a idade. O DNA mitocondrial sofre alterações com o envelhecimento, com aumento do número de deleções e de mutações¹. Além disso, o DNA mitocondrial é particularmente sensível ao dano oxidativo, que também se acentua com a idade. Falência metabólica causa aumento da concentração de íons cálcio no citosol e nas mitocôndrias, o que acarreta ativação anormal de proteases, fosfolipases e endonucleases e geração de radicais livres¹. A possibilidade de que o distúrbio do metabolismo preceda as alterações neuropatológicas típicas da DA, i.e., placas senis e ENF, foi reforçada recentemente por estudo com tomografia por emissão de pósitrons de indivíduos homozigotos e4, assintomáticos mas com história familiar de DA, em que este exame revelou consumo de glicose reduzido nas mesmas áreas corticais em que esta anormalidade ocorre na DA²⁵. Embora não tenha sido possível demonstrar que as alterações patológicas da DA ainda não estavam presentes nas regiões cerebrais que exibiram metabolismo reduzido nesses indivíduos, é lícito supor que, se presentes, fossem muito leves.

Tratamento farmacológico da DA

Após esta rápida revisão da patogenia, podemos voltar ao tema central. Antes de prosseguirmos, é oportuno comentar aspectos gerais de farmacoterapia. Atualmente, antes de ser considerada eficaz no tratamento de um distúrbio cognitivo, uma droga deve ser utilizada em ensaio clínico que compreende três fases. Na fase I, a droga é utilizada em voluntários normais para estudar farmacocinética e efeitos colaterais. Na fase II, 100 a 200 pacientes recebem a medicação para verificar eficácia e a dose adequada. Na fase III, a droga é ministrada a mais de 500 pacientes, de modo duplo-cego e controlado, para então demonstrar a eficácia. O número de pacientes depende da intensidade do efeito positivo da droga testada e da eficiência dos testes padronizados para verificá-lo. Por exemplo, para demonstrar que a droga provoca melhora de 50% no desempenho nos testes empregados, será necessário tratar 63 pacientes, desde que os testes tenham capacidade de 80% de detectar as modificações causadas pela droga. Mas se a melhora esperada for de apenas 25%, este número subirá para 502, mantidas as demais

condições³³. No momento atual, as expectativas estão mais próximas dos 25% para a maioria das drogas em teste, exigindo estudos cooperativos para obtenção de número elevado de pacientes.

A escolha do teste ou dos testes que serão usados para avaliar a evolução dos distúrbios é complexa. O objetivo principal é o de que a droga produza melhora cognitiva que se reflita no desempenho do indivíduo na vida cotidiana. Testes muito simples, como o Mini-exame do Estado Mental⁹, podem não detectar mudanças pequenas mas que podem ser importantes. Testes muito elaborados, em que diversas funções são investigadas com muitos subtestes, podem revelar melhora estatisticamente significativa no desempenho em um ou outro subteste, cuja repercussão na vida prática pode ser nula.

O tratamento de qualquer doença pode ser dividido em profilático, específico e sintomático.

Profilaxia

Conhece-se pouco sobre os fatores de risco para a DA. Sabe-se que na maioria dos casos, fatores genéticos e ambientais interagem condicionando a idade em que se iniciam as manifestações clínicas. Nosso conhecimento sobre esses fatores ambientais é ainda muito pequeno, impedindo o tratamento profilático.

Tratamento específico

Terapêutica que produzisse cura, estabilização ou redução da velocidade de progressão da doença poderia ser classificada como específica. Teoricamente, agentes farmacológicos que atuem nos diversos passos do metabolismo e efeitos tóxicos da proteína bA, ou na hiperfosforilação da proteína tau ou ainda sobre consequências dos distúrbios de metabolismo oxidativo, poderiam ter este efeito. As possibilidades de avanço neste campo vão se ampliar muito nos próximos anos a partir da introdução de ensaios farmacológicos com modelos de animais transgênicos. Camundongos transgênicos que expressam gene humano mutante da APP exibem anormalidades de aprendizado e memória, elevação de níveis de bA e placas amilóides¹¹.

Por enquanto, nossa possibilidade de intervenção é muito limitada. Merecem destaque duas linhas de pesquisa. A primeira é a que se interessa pelo uso de agentes anti-oxidantes. Estudo recém-publicado verificou que o emprego de alfa-tocoferol (vitamina E), na dose diária de 2000 UI ou selegilina 10 mg, produziu discreto retardo na progressão da DA²⁹. Ambos os

agentes manifestaram este efeito, mas o uso combinado não foi superior ao de cada um isoladamente.

A segunda relaciona-se ao emprego de medicamentos antiinflamatórios. A observação de que no tecido cerebral de pacientes com DA, encontram-se níveis relativamente elevados de alguns reagentes de fase aguda, citocinas e componentes da cascata do complemento, motivou as primeiras tentativas de emprego de antiinflamatórios no tratamento da DA. Dados epidemiológicos retrospectivos também sugerem que em indivíduos com artrite reumatóide, muitos dos quais provavelmente fizeram uso crônico de antiinflamatórios, DA é menos freqüente¹². Um estudo com indometacina avaliou apenas 44 pacientes mas o efeito foi aparentemente alentador²⁶, o que está motivando novos ensaios com número maior de pacientes e com outros medicamentos, inclusive com prednisona¹⁹. Considero aconselhável aguardar a resposta de ensaios clínicos antes de indicar estas drogas, que não são isentas de efeitos colaterais.

Tratamento sintomático

Os distúrbios mais característicos da DA são decorrentes do declínio cognitivo. Comprometimentos da memória, da linguagem, das gnosias, das praxias ou das funções executivas constituem o núcleo sindrômico da DA. Outras alterações, como distúrbios do sono, sintomas depressivos, manifestações psicóticas, também são freqüentes e podem beneficiar-se muito de tratamento farmacológico.

Tratamento sintomático dos distúrbios cognitivos

Vasodilatadores e nootrópicos.

Os primeiros medicamentos utilizados para o tratamento da DA foram os vasodilatadores, com base na hipótese equivocada de que insuficiência vascular cerebral fosse responsável pela "demência senil". Em seguida, surgiram os nootrópicos, drogas que foram testadas em animais e exibiram algum efeito positivo sobre o aprendizado ou a memória, cujo mecanismo de ação é usualmente desconhecido ou apenas presumido³³. Esses fármacos foram utilizados e tiveram maior importância prática na época em que o conhecimento sobre DA era muito incipiente e não era possível utilizar medicamentos com mecanismos de ação definidos.

Neurotransmissores

Os principais tratamentos de distúrbios cognitivos atualmente disponíveis baseiam-se no emprego de

drogas que interferem em neurotransmissores. Estes podem ser divididos em dois grandes grupos: 1) neurotransmissores que atuam nos sistemas moduladores, e 2) neurotransmissores que atuam na transmissão fásica entre células que formam redes de conexões associadas a um processamento cognitivo¹⁸.

Os primeiros são representados principalmente pelos sistemas formados por núcleos localizados no tronco cerebral, tálamo ou base de cérebro, de onde projetam-se axônios que atuam sobre amplas áreas corticais. Exercem ação moduladora tornando os neurônios corticais mais ou menos excitáveis. Os principais neurotransmissores envolvidos nesses sistemas são acetilcolina, noradrenalina, dopamina e serotonina.

As conexões entre neurônios de uma rede neuronal dependem principalmente de aminoácidos excitatórios como glutamato ou aspartato ou inibitórios como o ácido gama-aminobutírico (GABA).

Drogas que interferem na neurotransmissão moduladora têm, teoricamente, maior probabilidade de causar bons resultados, pois podem reproduzir a condição normal com mais facilidade do que drogas que mimetizam os efeitos de aminoácidos de atuação fásica, que modificam a transmissão entre alguns neurônios corticais durante milissegundos. Lamentavelmente, os distúrbios cognitivos da DA parecem depender principalmente do comprometimento das sinapses córtico-corticais¹⁸.

Até o momento, a neurotransmissão colinérgica tem sido o alvo principal da terapêutica farmacológica na DA.

Neurotransmissão Colinérgica. A hipótese de que drogas que aumentam a neurotransmissão colinérgica podem melhorar os distúrbios cognitivos na DA baseiam-se em alguns fatos bem estabelecidos: 1) drogas anticolinérgicas, como as utilizadas no tratamento da doença de Parkinson, podem causar ou agravar distúrbios cognitivos; 2) a concentração de colinoacetiltransferase, enzima envolvida na síntese de acetilcolina, encontra-se reduzida na córtex cerebral na DA, o que indica deficiência de acetilcolina na córtex⁴; 3) os núcleos colinérgicos situados na base do prosencéfalo e que são os principais sítios de origem dos influxos colinérgicos que se destinam ao córtex cerebral, encontram-se intensamente comprometidos na DA³⁷.

Testes com medicamentos que podem aumentar a neurotransmissão colinérgica têm sido realizados desde a década de 1970. Precusores da acetilcolina, como lecitina ou cloreto de colina mostraram efeitos desanimadores. O bloqueio da degradação da acetilcolina, através da inibição da enzima acetilcolinesterase,

tem sido o mecanismo mais utilizado para aumentar o nível deste neurotransmissor no cérebro de pacientes com DA¹⁹. Os primeiros testes com fisostigmina foram realizados no fim da década de 1970²². A pequena duração do efeito desta droga é um dos principais fatores limitantes ao seu emprego²².

Tacrina, tetra-hidroaminoacridina, é um anticolinesterásico que tem a vantagem de efeito mais prolongado. O estudo inicial mostrou grande eficácia, embora apenas 17 pacientes tivessem sido tratados³¹. Em estudos mais recentes, foi demonstrado que a tacrina tem efeito discreto a moderado^{8,14}. Farlow et al. (1992)⁸ referem que a resposta média obtida após 3 meses de tratamento com tacrina é comparável à reversão do desempenho cognitivo ao nível que estava presente 6 meses antes. O risco de hepatotoxicidade dificulta seu uso, exigindo monitorização freqüente de enzimas hepáticas³⁶. Tacrina é empregada em dose diárias de 40 mg elevada progressivamente a 80, 120 ou 160mg a intervalos de 6 semanas, de acordo com a relação entre os efeitos positivos e a tolerância aos efeitos colaterais.

Donepezil, outro medicamento que promove inibição seletiva da acetilcolinesterase, que apresenta resultados similares ao da tacrina, foi recentemente comercializado nos Estados Unidos. É utilizada em dose única de 5 ou 10 mg, ao deitar, e não apresenta hepatotoxicidade, manifestando poucos efeitos colaterais^{26,28}.

Outros inibidores da acetilcolinesterase, como a fisostigmina de liberação controlada, ENA-713, metrifonato e galantamina também têm sido pesquisados em ensaios clínicos¹⁵.

A neurotransmissão colinérgica pode ser aumentada através de drogas que promovam a liberação de acetilcolina como a linopirdina²⁰ ou que atuam diretamente sobre receptores muscarínicos pós-sinápticos como melamilina e xanomelina, drogas que estão em fase II de testagem clínica. A xanomelina atua diretamente sobre receptores muscarínicos M1, apresenta efeitos interessantes mas os efeitos colaterais, principalmente sintomas gastro-intestinais e síncope, têm sido limitantes²⁸.

Outros Neurotransmissores. Os sistemas colinérgicos não são os únicos comprometidos entre os sistemas moduladores na DA. Noradrenalina e seus metabólitos também encontram-se reduzidos. Teoricamente, drogas que atuem sobre transmissão colinérgica e noradrenérgica, como a besipirdina podem ser úteis no tratamento¹⁹.

Glutamato, o principal neurotransmissor excitatório das conexões córtico-corticais, tem concentrações reduzidas em diversas áreas cerebrais na DA. O emprego de glutamato ou de drogas que mimetizem seu efeito

esbarra no risco de excitotoxicidade. Glicina interfere na transmissão glutamatérgica e drogas com efeito similar ao da glicina ou que aumentem sua síntese como a milacemida podem demonstrar-se úteis na DA¹⁹. Drogas que atuam sobre receptores AMPA, denominadas ampakinas, e que podem atuar sobre a potenciação de longo prazo, incluem-se entre aquelas que estão sendo empregadas em fase II¹⁵.

Estrógenos

Henderson et al. (1994)¹⁰ verificaram que o uso de estrógenos após a menopausa tinha sido menor em pacientes com DA (7% de 143 doentes com DA haviam utilizado estrógenos) que em mulheres não-dementes (18% de 92). Estudos com número pequeno de pacientes têm sugerido que este hormônio pode melhorar o desempenho cognitivo na DA²⁸. O uso combinado de tacrina e estrógenos mostrou eficácia superior à da tacrina isoladamente³⁰. Como o mecanismo deste efeito aditivo ainda não é conhecido não se sabe se outros anticolinesterásicos também compartilham esta característica. Há um estudo multicêntrico em andamento tentando verificar a eficácia de estrógenos na DA.

Outros fármacos

Substância que pode interferir na transmissão colinérgica, embora de forma muito diferente, é o Fator de Crescimento Neural (NGF), que torna os neurônios colinérgicos de animais mais resistentes a degeneração, em algumas condições experimentais. Seu emprego com este objetivo em seres humanos tem sido limitado pela sua baixa penetrância pela barreira hemato-encefálica²⁰.

Acetil-L-carnitina é um medicamento com diversos mecanismos de ação potencialmente benéficos na terapêutica da DA, tais como o de ser convertido em acetilcolina ou de remover radicais livres, mas estudos clínicos não comprovaram sua eficácia¹⁵.

Bloqueadores de canais de cálcio têm sido empregados no tratamento da DA com base na hipótese de que o bloqueio do influxo de cálcio pelos canais voltagem-dependentes possa retardar o processo de morte celular, causando estabilização da doença. Em coelhos, Deyo et al. (1989)⁵ verificaram que animais velhos melhoram seu desempenho em testes de labirintos quando recebem nimodipina, o bloqueador de canal de cálcio mais utilizado em pesquisas.

Outros medicamentos que estão sendo utilizados em estudos clínicos incluem: propentoxifilina e idebenona (efeito neuroprotetor); sabeluzole (estudos *in vitro*

sugerem que pode inibir a fosforilação anormal da proteína tau); AIT-082 (aumento do efeito do fator de crescimento neural)^{15,28}.

Tratamento sintomático de outros distúrbios neuropsiquiátricos

Muitas vezes, a razão principal da busca de auxílio médico não é o distúrbio cognitivo mas a presença de outras alterações neuropsiquiátricas. Entre estas, destacam-se distúrbios do humor, alterações da personalidade, ideação delirante, alucinações, ansiedade, agressividade, inquietude psicomotora, desinibição social, alterações do sono e dos hábitos alimentares. Embora alguns desses fenômenos possam estar diretamente relacionados ao declínio cognitivo, há evidências de que decorrem do acometimento de outros sistemas funcionais e de que podem manifestar-se de modo independente³⁴. Assim, a ideação delirante de que objetos estão sendo roubados de sua casa pode resultar da dificuldade de lembrar-se de onde os colocou, mas a presença associada de delírios de ciúme ou de alucinações sugere que a fisiopatogenia é multifatorial e que o distúrbio cognitivo não é o responsável exclusivo por tais distúrbios. De certo modo, esta constatação é alentadora pois os tratamentos destas alterações neuropsiquiátricas são usualmente mais eficientes do que os dos distúrbios cognitivos.

Não é objetivo desta revisão discutir de modo exaustivo a literatura a respeito do tratamento sintomático do que, de modo arbitrário, denominaremos *distúrbios do comportamento*, de maneira que os comentários serão limitados às condutas práticas, calcadas em grande parte na experiência do autor e em revisão recente²³.

Ressalte-se que o tratamento farmacológico dos distúrbios do comportamento somente deve ser considerado depois que outras alternativas, como o diagnóstico e a correção de fatores ambientais adversos ou de intercorrências clínicas, não tenham surtido efeito. Sempre que possível, medidas simples e não-farmacológicas devem ser tentadas, principalmente porque os efeitos colaterais dos psicofármacos tendem a agravar o déficit cognitivo. Com finalidade didática, os distúrbios do comportamento serão divididos em três grupos: a) distúrbios psicóticos e agitação; b) depressão; e c) distúrbios do sono.

Distúrbios psicóticos e agitação

Idéias delirantes e alucinações que interferem de modo significativo na qualidade de vida do paciente

ou de seus cuidadores e que se mostraram resistentes a condutas mais simples devem ser medicadas com antipsicóticos. As drogas que merecem destaque são: haloperidol, tioridazina, periciazina e os neurolépticos atípicos (clozapina, risperidona e olanzapina). A escolha de um dentre eles depende dos sintomas associados que o paciente apresenta e dos efeitos colaterais desses medicamentos. Por exemplo, haloperidol tem efeitos sedativo e anticolinérgico relativamente baixos, o que o torna interessante em muitos casos, mas produz distúrbios do movimento com muita frequência, o que pode contra-indicá-lo em outros. Tioridazina manifesta perfil quase oposto, com predomínio dos efeitos sedativo e anticolinérgico. Periciazina, muito usada em nosso meio, tem efeito ainda mais sedativo. Entre os neurolépticos atípicos, clozapina é o que menos induz distúrbios motores extrapiramidais, mas tem efeitos anticolinérgicos e sedativos, e exige monitorização hematológica cuidadosa, devido ao risco de agranulocitose que limita bastante seu emprego na DA. Risperidona é pouco sedativa, tem efeito anticolinérgico baixo e foi inicialmente considerada droga com poucos efeitos extrapiramidais. Entretanto, a experiência clínica com a risperidona tem demonstrado que os efeitos extrapiramidais somente são pequenos quando a dose é baixa, em torno de 0,5 a 2 mg por dia²³. A experiência do autor e da literatura com olanzapina na DA é ainda limitada, não permitindo considerações úteis. Conhecendo estes fatos, é possível escolher o antipsicótico teoricamente mais apropriado para cada caso. Deve-se sempre iniciar com dose muito baixa, preferencialmente em dose única à noite ou em duas doses diárias, procurando-se manter a menor dose e pelo menor tempo possível. Hipotensão postural pode ocorrer com todos os neurolépticos e pode ser agravada pelo uso concomitante de anti-hipertensivos.

Alternativas aos neurolépticos incluem benzodiazepínicos e anticolinesterásicos. Os benzodiazepínicos não são interessantes pelo predomínio do efeito sedativo, por produzirem amnésia e confusão e, por vezes, agitação paradoxal. Podem ser úteis para uso em pacientes que apresentam agitação eventual. Em tais casos, benzodiazepínicos de meia-vida curta, como lorazepam, bromazepam ou alprazolam podem ser usados apenas quando necessário.

Distúrbios psicóticos e agitação, além de depressão, insônia e ansiedade, podem ser agravados pelo déficit colinérgico da DA, e o uso de anticolinesterásicos para o tratamento dos distúrbios de memória e de atenção pode também produzir melhora do comportamento³. Esta é ainda uma hipótese teórica, mas enseja a tentativa de

utilizar anticolinesterásicos antes dos neurolépticos no tratamento das alterações do comportamento.

Outras drogas que têm sido propostas para o tratamento de distúrbios do comportamento da DA incluem anticonvulsivantes como carbamazepina e valproato, buspirona, trazodona e propranolol. A experiência da literatura com estes fármacos é ainda incipiente²³.

DEPRESSÃO

Depressão é muito frequente na DA e pode beneficiar-se muito do tratamento específico. Os antidepressivos tricíclicos têm a desvantagem do efeito anticolinérgico, além de causarem hipotensão postural, sedação e distúrbios da condução cardíaca. Dentre eles, nortriptilina é a que apresenta tais efeitos colaterais com menor intensidade.

Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina não apresentam efeitos anticolinérgicos e seus efeitos colaterais são menos graves que os dos tricíclicos. Podem causar náuseas, vômitos, agitação – em especial no início do tratamento, e acatisia. Fluoxetina pode produzir ou agravar sinais parkinsonianos. A experiência com fluoxetina, sertralina, paroxetina e citalopram recomenda o emprego destes fármacos no tratamento da depressão da DA. Citalopram mostrou-se também eficaz no tratamento da agitação e ansiedade em um estudo multicêntrico²¹.

Os efeitos colaterais dos inibidores convencionais da monoamino-oxidase praticamente impedem seu uso em pacientes com DA. Moclobemida, um inibidor da reversível da monoamino-oxidase, é uma alternativa mais segura e que pode ser eficiente²⁷. Eletroconvulsoterapia não está contra-indicada na DA, podendo ser utilizada em casos rebeldes, tendo-se em conta que o distúrbio de memória que causa é reversível²³.

Apatia raramente responde a antidepressivos. Eventualmente, psicoestimulantes como metilfenidato ou dextroanfetamina podem ser eficazes. Outras drogas propostas são agonistas dopaminérgicos como bromocriptina e amantadina²³.

DISTÚRBIOS DO SONO

Distúrbios do sono são comuns na DA e devem ser corrigidos, sempre que possível, através de medidas não-farmacológicas. Estas incluem horários regulares de deitar e levantar, limitação dos cochilos diurnos,

atividade física e mental diurna, limitação da ingestão de líquidos no fim do dia, eventualmente banho quente antes de deitar-se, entre outras. Há algumas evidências de que o sol da manhã e talvez luz mais intensa no anoitecer possam melhorar o sono²³.

Quando estas medidas não funcionam, considera-se o emprego de medicamentos, com base nos sintomas associados. Quando há depressão concomitante, nortriptilina ou nefazodone ou eventualmente mianserina, podem ser boas opções. Se sintomas psicóticos ou agitação são importantes, neurolépticos como tioridazina ou periciazina podem ser os mais adequados.

Quando a insônia é o único e principal distúrbio, zolpidem ou doses baixas de haloperidol são consideradas opções interessantes²³. Benzodiazepínicos podem ser utilizados por curto período pois o uso prolongado tende a agravar os distúrbios diurnos de atenção, memória e coordenação. Melatonina ainda não foi submetida a estudos controlados em pacientes com DA.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O ceticismo que acompanhava as conclusões de revisões sobre o tratamento farmacológico da DA começa a ser substituído por uma visão um pouco mais otimista. Devido ao perfil mais favorável de efeitos colaterais dos novos anticolinérgicos, considero indicado seu emprego associado ao da vitamina E, em pacientes com DA leve ou moderada. Estrógenos também podem ser associados, sob supervisão de ginecologista.

O número elevado de medicamentos em teste ou com efeito teoricamente promissor pode compelir-nos a empregá-los em nossos pacientes. É importante ressaltar que o tratamento que utilizamos deve ser baseado em evidências cientificamente comprovadas através de ensaios clínicos com número elevado de pacientes, e que qualquer teste terapêutico com novas drogas, ou com drogas de efeito ainda não comprovado, deve ser realizado em instituições ou serviços especializados, após aprovação de comissões de ética.

SUMMARY

Recent advances in our knowledge about the pathophysiology of Alzheimer's disease begin to have an impact on pharmacological treatments and on new therapeutic strategies. The main target of pharmacotherapy is the cholinergic neurotransmission, where new and safer cholinesterase inhibitors are becoming available. Positive results of epidemiological studies have stimulated the conduction of large on-going clinical trials with estrogen and anti-inflammatory drugs. High dose of vitamin E may delay the progression of the disease. Atypical antipsychotics, selective inhibitors of serotonin re-uptake and new hypnotic drugs may be a good alternative to conventional treatment of the psychiatric disturbances of Alzheimer's disease.

KEY WORDS

Alzheimer's disease, treatment, pharmacotherapy.

Referências

1. Beal, M.F. Aging, energy and oxydative stress in neurodegenerative diseases. *Ann Neurol* 38: 357-366, 1995.
2. Blass, J.P.; Poirier, J. Pathophysiology of the Alzheimer Syndrome. In: Gauthier, S.; ed: *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease*. London: Martin Dunitz, 17-31, 1996.
3. Cummings, J.L.; Kaufer, D. Neuropsychiatric aspects of Alzheimer's disease: the cholinergic hypothesis revisited. *Neurology* 47: 876-883, 1996.
4. Davies, P.; Maloney, A.J.F. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* 2: 1403, 1976.
5. Deyo, R.A.; Sraube, K.T.; Disterhoft, J.F. Nimodipine facilitates associative learning in aging rabbits. *Science* 243: 809-811, 1989.
6. Drachman, D.A. If we live long enough, will we all be demented? *Neurology* 44: 1563-1565, 1994.
7. Ebly, E.M.; Parhad, I.M.; Hogan, D.B.; Fung, T.S. Prevalence and types of dementia in the very old. *Neurology* 44: 1593-1600, 1994.
8. Farlow, M.; Gracon, S.I.; Hershey, L.A.; Lewis, K.W.; Sadowsky, C.H.; Dolan-Ureno, J. A controlled trial of tacrine in Alzheimer's disease. *JAMA* 268: 2523-2529, 1992.
9. Folstein, M.F.; Folstein, S.E.; McHugh, P.R. Mini-mental state: a practical guide for grading the mental state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12: 189-198, 1975.
10. Henderson, V.H.; Paganini-Hill, A.; Emanuel, C.K.; Dunn, M.E.; Buckwalter, J.G. Estrogen replacement therapy in older women. *Arch Neurol* 51: 896-900, 1994.
11. Hsiao, K.K. Understanding the Biology and Molecular Pathogenesis of Alzheimer's Disease in Transgenic Mice expressing Amyloid Precursor Proteins. In: Wasco, W.; Tanzi, R.; eds: *Molecular mechanisms of dementia*. Totowa: Humana Press, 39-43, 1996.
12. Jenkinson, M.L.; Bliss, M.R.; Brain, A.T.; Scott, D.L. Rheumatoid arthritis and senile dementia of the Alzheimer's type. *Br J Rheumatol* 26: 86-88, 1989.
13. Jorm, A.F. The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 76: 465-479, 1987.
14. Knapp, M.J.; Knopman, D.S.; Solomon, D.S.; Pendlebury, W.W.; Davis, C.S.; Gracon, D.V.M. A 30-week randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease. *JAMA* 271: 985-991, 1994.
15. Knopman, D. Cholinomimetic therapy in Alzheimer's disease. 49th Annual Meeting of the American Academy of Neurology. Boston, 021:1-9, 1997.
16. LeBlanc, A.C. Apoptosis and Alzheimer's disease. In: Wasco, W.; Tanzi, R.; eds: *Molecular mechanisms of dementia*. Totowa: Humana Press, 57-71, 1996.
17. Levy-Lahad, E.; Bird, T.D. Genetic factors in Alzheimer's disease: a review of recent advances. *Ann Neurol* 40: 829-840, 1996.
18. Meador, K.J. An overview of neurotransmitters in cognitive function. 48th Annual Meeting of the American Academy of Neurology. San Francisco, 331: 1-17, 1996.
19. Morris, J.C. Treatment of cognitive symptoms of dementia. 48th Annual Meeting of the American Academy of Neurology. San Francisco, 441: 63-74, 1996.
20. Morris, J.C. Treatment of the cognitive symptoms of dementia. 47th Annual Meeting of the American Academy of Neurology. Seattle, 143: 79-85, 1995.

21. Nyth, A.L.; Gottfries, C.G.; Lyby, K.; Smedegaard-Andersen, L.; Gylding-Sabroe, J.; Kristensen, M.; Refsum, H-E.; Öfsti, E.; Ericksson, S.; Syversen, S. A controlled multicenter clinical study of citalopram and placebo in elderly depressed patients with and without concomitant dementia. *Acta Psychiatr Scand* 86: 138-145, 1992.
22. Peters, B.H.; Levin, H.S. Effects of physostigmine and lecithin on memory in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 6: 219-221, 1979.
23. Practice guidelines for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias of late life. *American Journal of Psychiatry* 154(Suppl): 1-39, 1997.
24. Rebeck, G.W. Potential biological mechanisms of ApoE in Alzheimer's disease. In: Wasco, W.; Tanzi, R.; eds: *Molecular mechanisms of dementia*. Totowa: Humana Press, 21-37, 1996.
25. Reiman, E.M.; Caselli, R.J.; Yun, L.S.; Chen, K.; Bandy, D.; Minoshima, S.; Thibodeau, S.N.; Osborne, D. Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the e4 allele for apolipoprotein E. *N Engl J Med* 334: 752-758, 1996.
26. Rogers, S.L.; Doody, R.; Mohs, R.; Friedhoff, L.T. E2020 produces both clinical global and cognitive test improvement in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease: results of a 30-week phase III trial (abstr). *Neurology* 46 (supp. 2): 217, 1996.
27. Roth, M.; Mountjoy, C.Q.; Amrein, R. Moclobemide in elderly patients with cognitive decline and depression. *Br J Psychiatry* 168: 149-157, 1996.
28. Sano, M. Update on treatment of cognitive symptoms in dementia. 49th Annual Meeting of the American Academy of Neurology. Boston, 240: 107-119, 1997.
29. Sano, M.; Ernesto, C.; Thomas, R.G.; Klauber, M.R.; Schafer, K.; Grundman, M.; Woodbury, P.; Growdon, J.; Cotman, C.W.; Pfeiffer, E.; Schneider, L.S.; Thal, L.J. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 336: 1216-1222, 1997.
30. Schneider, L.S.; Farlow, M.R.; Henderson, V.W.; Pogoda, J. Effects of estrogen replacement therapy on response to tacrine in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 46: 1580-1584, 1996.
31. 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.
32. Terry, R.; Masliah, E.; Hansen, L.A. Structural Basis of Cognitive Alterations in Alzheimer Disease. In: Terry, R.D.; Katzman, R.; Bick, K.L.; eds: *Alzheimer disease*. New York: Raven Press, 179-196, 1994.
33. Thal, L.J. Clinical trials in Alzheimer disease. In: Terry, R.D.; Katzman, R.; Bick, K.L.; eds: *Alzheimer disease*. New York: Raven Press, 431-444, 1994.
34. Valle, F.A.C. Alterações da Personalidade em Pessoas com Doença de Alzheimer. Ribeirão Preto: 1996, 60. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.
35. Wasco, W.; Tanzi, R.E. Etiological clues from gene defects causing early onset familial Alzheimer's disease. In: Wasco, W.; Tanzi, R.; eds: *Molecular mechanisms of dementia*. Totowa: Humana Press, 1-19, 1996.
36. Watkins, P.B.; Zimmerman, H.J.; Knapp, M.J.; Gracon, S.I.; Lewis, K.W. Hepatotoxic effects of tacrine administration in patients with Alzheimer's disease. *JAMA* 271: 992-998, 1994.
37. Whitehouse, P.J.; Price, D.L.; Clark, A.W.; Coyle, J.T.; DeLong, M.R. Alzheimer's disease: evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. *Ann Neurol* 10: 122-126, 1994.

Endereço para correspondência:

Ricardo Nitrini
Rua Bartolomeu Feio, 560
04580-001 - São Paulo (SP)