

Sinapse[®]

Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia

SUPLEMENTO 1 | Volume 14 | Nº1 | Maio de 2014

Editorial

Artigos de Revisão

Parasónia, alteração cognitiva e parkinsonismo. Três capítulos da Neurologia numa só entidade?

Tratamento farmacológico da DOENÇA DE ALZHEIMER: resultados e expectativas de duas décadas de investigação e tratamento.

Rivastigmina no tratamento da demência da doença de Parkinson

Papel dos anti-demenciais nos sintomas neuropsiquiátricos da Doença de Alzheimer

Rivastigmina no tratamento da Doença de Alzheimer - Resultados da formulação transdérmica de 13,3 mg



OLIVEIRA
MILENARIA

Sociedade Portuguesa de Neurologia

Direcção

Presidente

Vítor Rocha de Oliveira (Lisboa)

Vice-Presidentes

Ana Amélia Nogueira Pinto -

Secretária-Geral (Amadora)

Rita Simões (Loures)

Luís Negrão (Coimbra)

Carolina de Almeida Garrett (Porto)

Mesa da Assembleia Geral

Presidente

Celso Pontes (Porto)

Vogais

João Ramalho Fontes (Braga)

Mário Rui Silva (Vila Real)

Conselho Fiscal

Presidente

Grilo Gonçalves (Coimbra)

Vogais

João Vasconcelos (Ponta Delgada)

Maria Antónia Ferro (Coimbra)

Sinapse®

Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia

Órgão oficial de: Sociedade Portuguesa de Neurologia; Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demências; Grupo de Estudos de Esclerose Múltipla; Sociedade Portuguesa do Acidente Vascular Cerebral; Liga Portuguesa Contra a Epilepsia; Secção da Neurologia do Comportamento da SPN; Sociedade Portuguesa de Cefaleias; Sociedade Portuguesa de Doenças do Movimento; Sociedade Portuguesa de Estudos de Doenças Neuromusculares; Sociedade Portuguesa de Neurocirurgia; Sociedade Portuguesa de Neuropatologia; Sociedade Portuguesa de Neuropediatria

Versão electrónica: www.spneurologia.com

Indexada nas bases bibliográficas: EMBASE / Excerpta Medica Database (Elsevier), SCOPUS (Elsevier), www.indexrmp.com

Administração

Vitor Oliveira

Ana Amélia Pinto

Secretariado

Sónia Barroso

Anabela Mateus

Ficha Editorial

Director

Catarina Resende Oliveira (Coimbra)

Conselho Científico

Alexandre Castro Caldas (Lisboa)

António Bastos Lima (Porto)

António Freire Gonçalves (Coimbra)

Isabel Pavão Martins (Lisboa)

Luis Cunha (Coimbra)

José Ferro (Lisboa)

Paula Coutinho (Santa Maria da Feira)

Teresa Paiva (Lisboa)

Conselho Editorial

António Cerejo (Porto)

Cristina Januário (Coimbra)

Francisco Pinto (Lisboa)

Isabel Santana (Coimbra)

João de Sá (Lisboa)

João Maroco (Lisboa)

João Paulo Farias (Lisboa)

Joaquim Ferreira (Lisboa)

José Pimentel (Lisboa)

Mamede de Carvalho (Lisboa)

Patrícia Canhão (Lisboa)

Teresinha Evangelista (Lisboa)

Teresa Temudo (Porto)

Sinapse®

Campo Grande, 380, 3C (K),

Piso 0 - Escritório E

1700-097 LISBOA, Portugal

Tel./Fax: +351 218 205 854 | Tm.: +351 938 149 887

Correio electrónico:

res.spn@gmail.com - Submissão de Resumos

sinapse.spn@gmail.com - Revista Sinapse

Design: Isabel Monteiro, Next Color - Sol. Digitais, Lda., Porto

Imagem capa: Isabel Monteiro

Produção gráfica: Multitema - Sol. de Impressão, S.A., Porto

Propriedade: Sociedade Portuguesa de Neurologia

Registo de Marca: 358 268

(Instituto Nacional de Propriedade Industrial)

ISSN: 1645-281X

Depósito Legal: 172 674/01

Tiragem: 600 exemplares

Edição: Publicação semestral;

SUPLEMENTO 1 - Volume 14 - Número 1 - Maio de 2014

Preço unitário: €10; **Assinatura anual:** €15

Os artigos publicados na Sinapse foram avaliados por membros do Conselho Editorial e outros colegas designados pelo Editor. Os resumos das comunicações na Reunião da Sociedade Portuguesa de Neurologia foram avaliados por revisores seleccionados pela Direcção da SPN a partir de um conjunto de peritos independentes. A revisão e avaliação dos resumos de outras reuniões incluídos neste número da Sinapse foram da responsabilidade das organizações promotoras. Os autores assumem as responsabilidades científica, ética, disciplinar e legal dos trabalhos publicados.

Index

Pág.

- Editorial**
- 3 Catarina Resende Oliveira
- Artigos de Revisão**
- 5 Parasónia, alteração cognitiva e parkinsonismo. Três capítulos da Neurologia numa só entidade?
Alexandre Castro-Caldas
- 9 Tratamento farmacológico da DOENÇA DE ALZHEIMER: resultados e expectativas de duas décadas de investigação e tratamento.
Isabel Santana, Beatriz Santiago, Luís Cunha
- 21 Rivastigmina no tratamento da demência da doença de Parkinson
João Massano
- 26 Papel dos anti-demenciais nos sintomas neuropsiquiátricos da Doença de Alzheimer
Cláudia Guarda
- 33 Rivastigmina no tratamento da Doença de Alzheimer - Resultados da formulação transdérmica de 13,3 mg
Camila Nóbrega

Editorial

Catarina Resende Oliveira

Centro de Neurociências e Biologia Celular, Faculdade de Medicina e HUC, Universidade de Coimbra.

O diagnóstico de demência é um desafio que os clínicos enfrentam diariamente no exercício da sua actividade. Perante este diagnóstico, quando a causa da demência é desconhecida, não é um desafio menor a escolha da respectiva opção terapêutica.

O “peso” socio-económico da demência, sobretudo da Doença de Alzheimer, que na sua forma esporádica é a forma mais frequente de demência no idoso, é um problema com que se debatem as sociedades onde se observa uma maior longevidade da população.

Apesar dos avanços no diagnóstico que os testes neuropsicológicos e a identificação de biomarcadores, não só bioquímicos como genéticos e de imagem, trouxeram nos últimos anos e de um conhecimento mais profundo dos mecanismos moleculares de neurodegenerescência, as terapêuticas farmacológicas actualmente existentes para esta forma devastadora de demência são essencialmente sintomáticas.

Assim, o diagnóstico precoce da demência, idealmente numa fase pré-sintomática, será a única possibilidade de prevenir ou pelo menos de estabilizar as alterações celulares e moleculares associadas à deterioração cognitiva e às alterações comportamentais que surgem nesta situação clínica. Embora a identificação de fármacos com uma acção terapêutica curativa da demência não tenha ainda sido conseguida, as terapêuticas farmacológicas sintomáticas, actualmente disponíveis trazem um benefício inequívoco para o doente e para os seus cuidadores.

Neste suplemento da SINAPSE são abordados alguns destes aspectos, desde a complexidade do diagnóstico, particularmente quando as alterações cognitivas, os sintomas e sinais neurológicos de tipo parkinsoniano e as perturbações do sono, que tantas vezes surgem como entidades distintas, convergem num quadro comum, a doença por corpos de Lewy, às várias opções terapêuticas com um foco no uso do inibidor da acetilcolinesterase, a rivastigmina.

À Novartis, que com o seu apoio tornou possível a elaboração deste suplemento, deixamos o nosso agradecimento. ■

Correspondência:

Serviço de Neurologia do CHUC
 Centro de Neurociências e Biologia Celular
 Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
 Rua Larga
 3004-504 COIMBRA
 catarina.n.oliveira@gmail.com

ARTIGO DE REVISÃO

Parasónia, alteração cognitiva e parkinsonismo. Três capítulos da Neurologia numa só entidade?

Parasomnia, dementia and parkinsonism. Three chapters of Neurology in one entity?

Alexandre Castro-Caldas

Centro de Investigação Interdisciplinar em Saúde da Universidade Católica Portuguesa

Resumo

Discutem-se três entidades clínicas que, podendo ser distintas, muitas vezes convergem num quadro comum: as alterações de sono, a demência e o parkinsonismo. A presença de sinais clínicos respeitantes às três entidades configura o que habitualmente se designa por doença por Corpos de Lewy. Chama-se a atenção para a necessidade de investigar clinicamente os três aspetos quando uma destas entidades se apresenta isoladamente.

Abstract

Sleep disorders, dementia and parkinsonism are three clinical entities that may be present independently as single forms of morbidity or converge as co-morbidities in the same patient. In this case we call it Lewy Body disease. Attention is called for the need to investigate all the three aspects in cases that develop symptoms of either one.

Informações:

Artigo de Revisão,
publicado em Sinapse,
SUPLEMENTO 1, Volume 14,
Número 1, Maio de 2014.
Versão eletrónica em
www.spneurologia.com
© 2014 Sociedade Portuguesa
de Neurologia. Todos os direi-
tos reservados.

Palavras-chave:

Parasónia
Alteração Cognitiva
Parkinsonismo

Key-words:

Parasomnia
Dementia
Parkinsonism

Correspondência

com o autor:
Alexandre Castro-Caldas
Centro de Investigação
Interdisciplinar em Saúde
Universidade Católica
Portuguesa
Palma de Cima
1649-023 Lisboa, Portugal
acaastrocaldas@ics.lisboa.ucp.pt

A ocorrência simultânea de sintomas e sinais neurológicos de tipo parkinsoniano, de alterações cognitivas e de perturbações do sono REM, tem vindo a merecer a atenção quer pela relevância clínica que cada um destes aspetos tem, tanto no que respeita ao diagnóstico como no que respeita ao tratamento, quer pelo interesse da discussão da fisiopatologia. Em geral, quando estão presentes estes três elementos é hábito aceitar o diagnóstico de doença por Corpos de Lewy.

De acordo com o DSM V os critérios de diagnóstico de doença por Corpos de Lewy são: presença de demência e pelo menos dois dos tres sintomas seguintes – alterações flutuantes da atenção e da concentração, alucinações visuais bem estruturadas recorrentes e sinais motores de parkinsonismo. Podem acrescentar-se a estes, como aspetos clínicos frequentes, perturbações do sono REM, sensibilidade grave aos neurolépticos e perturbações da captação de dopamina nos glândulos da base registadas em SPECT ou em PET.

Como tem sido repetido à exaustão, a sintomatologia de tipo parkinsoniano entrou no acervo clínico dos neurologistas pela mão de James Parkinson no início do século

XIX, sendo afirmado claramente por este autor que não havia alterações mentais nestes doentes. Em contrapartida, as relações entre demência e alterações neuropatológicas surgiram no contexto da doença descrita por Alzheimer há 100 anos, descrição essa que não incluía referência a alterações motoras nem a alterações do sono. Finalmente, as alterações do sono que configuram a designação “REM sleep behaviour disorder”¹ foram descritas por Tachibana em 1975 como sendo relacionadas com a privação alcoólica em japoneses e só mais recentemente foram caracterizadas como entidade autónoma sem haver também referência, no início, a problemas motores ou mentais durante a fase de vigília.

Tratar-se-á então de uma associação fortuita ou haverá razões para que se explorem nexos de associação importantes para a clínica?

Embora o diagnóstico da alteração do comportamento do sono REM possa ser feito com base na descrição, feita sobretudo pelos parceiros de noite, de acontecimentos ocorridos durante o sono, para que se faça um diagnóstico seguro é necessário o recurso à polisonografia que inclui não só o registo da atividade elétrica do cérebro como tam-

1) Mostrarei a sigla REM (Rapid Eye Movement) da designação inglesa sem traduzir pois entrou já na linguagem médica corrente.

bém indicações sobre parâmetros motores dos membros, dos olhos, e dos músculos respiratórios e sobre a função cardíaca. Tendo a descrição desta entidade sido feita pela primeira vez na década de 80 do século XX (Schenck et al, 1986) só cerca de 10 anos mais tarde surgiu a sua possível relação com a emergência de Parkinsonismo. É o próprio Schenck, que acompanhando 29 doentes a quem tinha diagnosticado a parasónia, que publica em 1996 um artigo em que dá notícia de 11 destes casos terem vindo a ter sinais de parkinsonismo. Estes sinais registaram-se num intervalo de $12,7 \pm 7,3$ anos depois do início das alterações do sono (Schenck et al 1996).

Se nos mantivermos no nível clínico de análise de sinais e sintomas de doença podemos agora lembrar que embora a demência fosse negada na descrição príncipes da doença de Parkinson, desde muito cedo que se verificou que havia alterações mentais na doença de Parkinson (ver por exemplo Damásio e Castro-Caldas 1975).

Vai longa já a discussão da clínica das alterações mentais na doença de Parkinson. No início, descreviam-se as alterações visuo-perceptivas e as de lentificação do pensamento, designadas por bradifrenia. Quando se introduziu o tratamento farmacológico começaram a descrever-se os efeitos acessórios cognitivos comportamentais, nomeadamente o aparecimento de alucinações (assunto a que nos dedicaremos mais adiante). Finalmente, há hoje o consenso de haver um determinado número de doentes que evolui para um quadro demencial.

O problema é que a avaliação da prevalência desta evolução entre as diferentes séries publicadas é muito grande. Percorrendo os diversos *sites* da *internet* dedicados a este tema encontramos valores entre 30% a 80% ao fim de 10 anos de doença. Esta variação resulta do facto de estarmos perante diversas formas de doença ainda não completamente caracterizadas, ou diversas formas de valorização dos achados ou ainda a diversas formas de tratamento com potencial implicação no estado mental.

A forma extrema desta associação é considerada o complexo Parkinson-Demência, descrito em doentes de Chamorro e que tem uma fisiopatologia particular (Snyder et al 2009), no outro extremo estão naturalmente as duas entidades isoladas.

É possível também encontrar sinais de disfunção extrapiramidal do tipo parkinsoniano em casos avançados de doentes com demência do tipo Alzheimer. Este achado pode dever-se ao efeito da associação do processo degenerativo responsável pela demência com perda fisiológica da função dopaminérgica cerebral que se regista no envelhecimento (De Kayser et al 1990).

Temos então, assim, a convergência de cada uma destas entidades para um estado final comum que de momento dificilmente se compreende em todos os seus detalhes mas que decerto implica orientações clínicas apropriadas.

Se atentarmos à neuropatologia, para encontrarmos um elo de ligação, cedo se suspeitou que só os depósitos de alfa-sinucleína que configuram os corpos de Lewy estariam incriminados. A quantidade destas inclusões e a sua

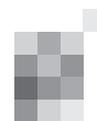
distribuição topográfica pode justificar a variação da sintomatologia clínica. Porém, as idades mais avançadas em que estas entidades se manifestam, permitem também a associação com outras alterações neuropatológicas sugestivas de doença de Alzheimer como sejam as tranças neurofibrilares e os depósitos de amiloide.

Torna-se muito importante, por estas razões, obter um cuidadoso registo do início de qualquer destas três entidades e da sua evolução no tempo caracterizando, o melhor possível, todos os aspetos até ser possível obter o resultado da neuropatologia. Todos compreendemos a dificuldade destes estudos.

Molano e colaboradores publicaram em 2010 os resultados de um grupo de doentes da Clínica Mayo (Molano et al 2010). Conseguiram resultados de oito doentes que tinham sido diagnosticados inicialmente como “defeito cognitivo ligeiro”. Destes oito casos, sete tinham perturbações do sono REM confirmada por registo poligráfico. Todos eles tinham neuropatologia compatível com o diagnóstico de demência por Corpos de Lewy. Embora a série seja pequena fica a sugestão de realizar com cuidado estudos do sono em casos de deficit cognitivo ligeiro ou, pelo menos, indagar dos sinais clínicos desta alteração do sono. Por outro lado, sete doentes tinham sinais de parkinsonismo pouco antes de falecer e sete relatavam alucinações, num dos casos aparecendo 3 anos antes do início das alterações cognitivas. A natureza do defeito cognitivo inicial era dominada pelas alterações da atenção/função executiva ($n=6$) e disfunção visuo-espacial ($n=6$). Na literatura encontram-se mais casos de evolução de deficit cognitivo ligeiro para doença por Corpos de Lewy que não revemos no presente texto, porém, julgamos ser importante salientar a proposta de Fujishiro e colaboradores (2012). Estes autores chamaram a atenção para a possível associação de alterações cardíacas resultantes da desinervação simpática que parecem ser precoces e distintas entre doença por Corpos de Lewy e doença de Alzheimer em que essas alterações não se registam.

A necessidade de fazer um diagnóstico precoce destas entidades justificou o esforço que tem vindo a ser feito, mas justifica-se também que se procurem os meios mais económicos para o fazer. Neste momento, o recurso a técnicas de imagem mais sofisticadas permitem um diagnóstico mais rigoroso mas há que ponderar o custo destas avaliações. Vários autores tem sugerido medidas próprias feitas com base nos resultados do EEG para distinguir diferentes formas de demência. Roks et al (2008) sugeriram que um “Grand Total EEG score” poderia ser uma medida que permitia a distinção entre doenças por Corpos de Lewy e doença de Alzheimer em estádios iniciais da doença. Esta medida revelou-se sensível e específica neste estudo que contrariou achados negativos anteriores feitos com outras medidas.

Merece menção particular o contributo de Bonanni et al (2008) em que usando múltiplas medidas de EEG foi capaz também e fazer a distinção entre grupos de doentes. Salienta-se a identificação de atividade lenta nas derivações posteriores de todos os doentes com doença por



Corpos de Lewy que se pode compreender face à presença dominante de alterações visuo-espaciais no quadro de disfunção Neuropsicológica destes doentes (Yoshizawa et al 2013).² O esforço deve ainda ser feito na melhoria da avaliação neuropsicológica (ver por exemplo Boeve, 2012).

Terzaghi e colaboradores (2008) vêm levantar a questão por outro ponto de vista. Os doentes que sofrem de alterações do sono REM, confirmadas em estudos poligráficos podem ter defeitos cognitivos. Os autores estudaram 23 doentes com a parasónia do ponto de vista cognitivo e encontraram pior desempenho que o dos grupos de controlo, na repetição de séries de palavras e séries de dígitos na figura complexa de Rey e na memória lógica. Embora com menor intensidade o defeito estava também presente na aprendizagem visuo-construtiva. Por outro lado, o caso relatado por Piette e colaboradores (2007) merece a nossa atenção. Um doente de 56 anos com a forma acinética-rígida de doença de Parkinson foi sujeito a cirurgia para estimulação do núcleo sub-talâmico. Quando o eléctrodo foi implantado definitivamente do lado esquerdo, depois de ter passado por uma longa serie de estimulações experimentais, o doente adormeceu profundamente com agitação motora sugestiva de alteração do sono REM confirmado por EEG. Só acordou 12 horas depois relatando sonhos agitados. Não voltou a acontecer nenhum destes episódios e quando mais tarde se repetiu o processo do lado direito não aconteceu nada de semelhante. Este caso pode ajudar-nos a compreender a proximidade topográfica das lesões responsáveis. Curioso é, porém, registar que o episódio foi único, não havendo mais ocorrências nem nos dias que se seguiram nem na altura em que foi submetido à nova cirurgia. Este facto leva-nos a um novo problema. Enquanto os sinais de doença de Parkinson, podendo flutuar um pouco³, nunca são episódicos, e o mesmo acontece com a Demência de Alzheimer, as alterações do sono REM podem ser transitórias e não acontecem necessariamente todas as noites.

Parece aceitável a correlação destas flutuações com as flutuações da estrutura do sono das capacidades cognitivas dos doentes diagnosticados como tendo doença por Corpos de Lewy.

Pensamos valer a pena refletir um pouco sobre a associação possível de parasónia e defeito de atenção e hiperatividade das crianças. Naturalmente, temos em consideração que o sono das crianças difere na sua morfologia do sono dos adultos, mas sem dúvida que parece importante fazer a aproximação. Têm sido descritas várias alterações do sono em crianças com defeito de atenção e hiperatividades. O trabalho de O'Brian e colaboradores (2003) ajuda-nos a refletir. Estudaram o sono de 47 crianças com o diagnóstico de defeito de atenção e hiperatividade feito por psicólogos, pediátras ou psiquiatras infantis, 53 crian-

ças sem este diagnóstico mas que os pais consideravam ter problemas de sono e 44 crianças sem qualquer problema. Os resultados foram esclarecedores. As crianças com o diagnóstico de defeito de atenção e hiperatividade tinham uma redução do sono REM, um aumento da latência do sono REM e aumento dos movimentos periódicos. As crianças cujos pais referiam alterações do sono só se diferenciavam dos controles pelas alterações do sono REM. Parece, assim, haver alguma relação entre a parasónia e as alterações da atenção, o que poderá eventualmente ser transposto para o que se passa no adulto.

No cérebro adulto e mais envelhecido, as alterações da atenção podem ser relacionadas com as flutuações da perturbação cognitiva e sendo eventualmente o defeito de atenção relacionado com as alterações do sono, admitimos que há uma hipótese a explorar relacionando os dois aspetos. Importa dizer que no estudo de Harding et al (2002) em que se fez a correlação entre as flutuações cognitivas e a distribuição topográfica dos Corpos de Lewy, não foi possível encontrar nenhum valor significativo. Pode, por isso, pensar-se que a perturbação do sono justifique uma acentuação de um defeito cognitivo por razões funcionais e não estruturais.

Em contrapartida, o mesmo estudo revelou uma relação altamente significativa entre a densidade de Corpos de Lewy e a presença de alucinações. Havia mais Corpos de Lewy no córtex temporal (parahipocampo e córtex temporal inferior).

É importante salientar que as alucinações não se relacionam obrigatoriamente com alterações cognitivas já que dos 35 casos com alucinações estudados pelos autores, 4 não tinham demência e tinham grande densidade dos Corpos de Lewy no lobo temporal. Os autores lembram que, embora a patologia relacionada com a doença de Alzheimer envolva a mesma região, é raro estes doentes terem alucinações visuais.

É difícil ainda compreender completamente a natureza do fenómeno alucinatorio. Classicamente as alucinações visuais eram consideradas o resultado de três mecanismos distintos (Manford e Andermam, 1998). O primeiro relaciona-se com atividade epiléptica envolvendo o córtex visual, podendo haver alucinações simples relacionadas com a atividade do córtex visual primário e alucinações complexas, quando está envolvido o córtex de associação.

Em segundo lugar considera-se que a desafereciação do córtex visual ou a privação da informação visual pode dar origem à formação espontânea de imagens visuais. Finalmente, o terceiro mecanismo está relacionado com o tronco cerebral, sendo a explicação da alucinose pântica.

Esta aproximação ao problema das alucinações parece-nos hoje muito redutora e há que repensar todos os circuitos envolvidos na atividade do córtex sensorial, integran-

2) É interessante chamar a atenção para uma observação na clínica destes doentes: é com frequência que eles ao sentarem-se falham o alvo, o que por vezes provoca quedas. A operação do processamento do espaço relativo à região posterior ao corpo – fora do alcance visual – é diferente da que respeita quer ao espaço anterior, quer a espaço distante.

3) Na nossa experiência clínica, acompanhamos um doente com doença de Parkinson que sofria de doença bipolar. Neste caso a flutuação da função motora acompanhava a flutuação do humor. Agravava-se significativamente na fase depressiva e atenuava-se - não precisando quase de medicação – na fase maníaca.

do os processos atencionais, emocionais e de memória. Importa pois recolher com cuidado, em cada caso, a informação referente às alucinações, que nem sempre são referidas espontaneamente pelos doentes. Não podemos esquecer que o período de sono REM é o período em que existe mais atividade do córtex sensorial e, por isso, o período em que se formam as imagens do sonho. Será eventualmente importante considerar que as alucinações nestas doenças se podem considerar resultantes de meca-

nismos idênticos aos do sonho surgidos durante a vigília.

Em conclusão, consideramos que a chamada doença por Corpos de Lewy constitui um dos desafios mais interessantes da Neurologia e que muito nos irá fazer entender sobre a função cerebral. Na clínica, os neurologistas deverão ter atenção a esta associação, qualquer que seja o sinal inaugural: perturbação do sono, perturbação cognitiva ou perturbação extrapiramidal. ■

Referências bibliográficas

- Boeve BE, Mild cognitive impairment associated with underlying Alzheimer's disease versus Lewy body disease, *Parkinsonism Relat Disord.* 2012 Jan; 18 Suppl 1:S41-4.
- Bonanni L, Thomas A, Tiraboschi P, Perfetti B, Varanese S. and Onofri, EEG comparisons in early Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia patients with a 2 year follow-up, *Brain* 2008, 131, 690-705.
- Damásio, A. R. & Castro-Caldas A. Neuropsychiatric aspects In The Clinical uses of L. dopa cap. 6, ed. Gerald Stern, The Medical Publishing Company, Oxford, England, 1975
- De Keyser J., Ebinger G., and Vauquelin G., Age-related changes in the human nigrostriatal dopaminergic system, *Annals of Neurology* 1990, Vol. 27, Issue 2, pp. 157-161.
- Fujishiro H, Nakamura S, Kitazawa M, Sato K, Iseki E., Early detection of dementia with Lewy bodies in patients with amnesic mild cognitive impairment using 123I-MIBG cardiac scintigraphy, *J Neurol Sci.* 2012 Apr 15;315 (1-2):115-9.
- Harding AJ, Broe GA and Halliday GM, Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe, *Brain* 2002, 125, pp. 391-403.
- Manfred M. and Andermam F., Complex visual hallucinations. Clinical and neurobiological insights, *Brain* 1998, 121, pp. 1819-1840.
- Molano J, Boeve B, Ferman T, Smith G, Parisi J, Dickson D, Knopman D, Graff-Radford N, Geda Y, Lucas J, Kantarci K, Shiung M, Jack C, Silber M, Pankratz VS, Petersen R., Mild cognitive impairment associated with limbic and neocortical Lewy body disease: a clinicopathological study, *Brain.* 2010 Feb;133 (Pt 2):540-56.
- O'Brien LM., Ivanenko A., Crabtree VM., Holbrook CR., Bruner JL., Klaus CJ. and Gozal D., Sleep Disturbances in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder, *Pediatric Research* 2003 54, 237-243.
- Piette T., Mescola P., Uytdenhoef P., Henriët M., Vanderkelen B., Jacquy J., Seelldrayers P. and Godaux E., A unique episode of REM sleep behavior triggered during surgery for Parkinson's disease, *Journal of the Neurological Sciences* 253 2007 73-76.
- Roks G, Korf ESC., van der Flier WM, Scheltens P and Stam CJ, The use of EEG in the diagnosis of demtina with Lewy bodies, *J. Neurol Neurosurg. Psychiatry*, 2008; 79: 377-380.
- Schenck CH et al, Chronic behavioural disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia, *Sleep* 1986; 9:293-308
- Schenck CH et al, Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder, *Neurology* 1996; 46:388-393.
- Snyder LR, Cruz-Aguado R, Sadilek M, Galasko D, Shaw CA, Montine TJ., Parkinson-dementia complex and development of a new stable isotope dilution assay for BMAA detection in tissue, *Toxicol Appl Pharmacol.* 2009 Oct 15;240(2):180-8.
- Tachibana M., Tanaka K., Hishikawa Y., Kanelo Z., A sleep study of acute psychotic states due to alcohol and xxx addiction, *Adv. Sleep Res*, 1975; 2: 177-205.
- Terzaghi M, Sinforiani E, Zucchella C, Zambrelli E, Pasotti C, Rustioni V, Manni R., Cognitive performance in REM sleep behaviour disorder: a possible early marker of neurodegenerative disease?, *Sleep Med.* 2008 May; 9(4):343-51.
- Yoshizawa, H., Vonsattel, JP, Honig L., Early neuropsychological discriminants for Lewy body disease: an autopsy series, *J. Neurol Neurosurg. Psychiatry*, 2013; 84: 1326-1330.

ARTIGO DE REVISÃO

Tratamento farmacológico da DOENÇA DE ALZHEIMER: resultados e expectativas de duas décadas de investigação e tratamento.

Pharmacological treatment of Alzheimer's disease: results and expectations after two decades of investigation and treatment

(No aniversário dos 20 anos de Consulta de Demência do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

Isabel Santana¹, Beatriz Santiago², Luís Cunha³

1-Coordenadora da Consulta de Demência do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; 2-Neurologista na Consulta de Demência do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra e Presidente do Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demência; 3-Director do Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

Resumo

A Doença de Alzheimer (DA) é a doença neurodegenerativa mais prevalente e uma das principais causas de incapacidade nos idosos. É uma doença multifactorial, de fisiopatologia complexa e com um espectro sintomático que implica uma abordagem terapêutica multidimensional. Os desafios e as dificuldades que temos enfrentado diariamente na consulta de demência nos últimos 20 anos reflectem esta complexidade. Mesmo assim alcançaram-se avanços significativos no tratamento sintomático dos défices cognitivos tão devastadores da doença e no controlo dos sintomas comportamentais, frequentes precipitantes da institucionalização. As terapêuticas farmacológicas sintomáticas, além do benefício óbvio que têm para o doente e para os seus cuidadores, contribuem para a redução dos custos assistenciais. Paralelamente foram desenvolvidos novos paradigmas de investigação clínica em que os alvos terapêuticos são os mecanismos básicos de neurodegenerescência e cuja implementação nos ensaios clínicos mais recentes, abre perspectivas aos tratamentos de prevenção e de estabilização.

Neste artigo procurámos fazer uma revisão actualizada e sistematizada das recomendações e dos fármacos utilizados no tratamento da vertente cognitiva da DA e introduzir os que ainda estão em fase de ensaio clínico, mas que poderão vir a ser os novos medicamentos estabilizadores. As grandes apostas actuais estão focadas no diagnóstico precoce e numa intervenção sustentada nestas fases iniciais da doença, de forma a preservar a funcionalidade dos doentes.

Abstract

Alzheimer's Disease (AD) is the most prevalent neurodegenerative disease and one of the main causes of incapacity in the elderly. It is a multifactorial disease, with a complex pathophysiology, and has a symptomatic spectrum that requires a multidomain therapeutically approach. The challenges that we have been facing in a dementia clinic during the last 20 years, reflect this complexity. Nevertheless, significant advances in the symptomatic treatment of major cognitive and behavioural manifestations, leading to institutionalization, have been accomplished. Symptomatic drugs, besides the clear benefits for patients and their families, are also cost-effective. During this timeframe, new paradigms of clinical investigation targeting the basic mechanisms of neurodegeneration, have been developed, and are currently being implemented in clinical trials, opening perspectives for disease prevention or modifying treatments.

In this paper, our goal is to systematically review the available drugs and the recommendations for the cognitive manifestations of AD, and also to introduce the new drugs, still undergoing clinical trials that might constitute future disease modifying treatments. Current efforts are focused on early diagnosis and intervention in mild stages, in order to preserve patient's autonomy.

Introdução

A Doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência, estimando-se que afecte actualmente cerca de 24 a 25 milhões de pessoas, com cerca de 4,6 milhões de novos casos todos os anos¹.

A priorização na investigação de novos tratamentos justifica-se, não só por ser uma das afecções geriátricas mais frequentes e de maior morbidade, mas também pelos elevados custos assistenciais inerentes à condição de grande incapacidade, dependência e cronicidade e, sobretudo, pelo impacto profundo na qualidade de vida

dos doentes e das suas famílias. É de salientar que a demência é responsável por mais de 11,2% dos anos vividos com incapacidade nas pessoas acima dos 60 anos, valor superior ao calculado para os acidentes vasculares cerebrais (9,5%), para as doenças cardiovasculares (5,0%) ou para todas as formas de cancro (2,4%)².

Relativamente ao tratamento da DA, tem havido um investimento robusto e continuado na identificação de tratamentos potencialmente curativos e paliativos, a par de uma investigação dinâmica que alcançou avanços significativos no conhecimento da fisiopatologia da doença^{3,4} e

Informações:

Artigo de Revisão, publicado em Sinapse, SUPLEMENTO 1, Volume 14, Número 1, Maio de 2014. Versão eletrónica em www.spneurologia.com © 2014 Sociedade Portuguesa de Neurologia. Todos os direitos reservados.

Palavras-chave:

Doença de Alzheimer
Tratamento
Ensaio clínicos

Key-words:

Alzheimer's disease
Treatment
Clinical trials

Correspondência

com o autor:
Isabel Santana
Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar e
Universitário de Coimbra
Parceta Mota Pinto
3000 Coimbra, Portugal
isabelsantana@gmail.com

permitiu identificar biomarcadores que já incorporaram actualmente os critérios de diagnóstico e estão a revolucionar a metodologia dos ensaios clínicos^{5,6}. Ao longo dos últimos 20 anos, e de acordo com as estratégias de intervenção farmacológica dominantes e os resultados alcançados, poderão definir-se duas fases neste processo: a) uma primeira mais dirigida ao desenvolvimento de tratamento sintomático, sendo que na demência esta denominação é geralmente utilizada especificamente para fármacos que actuam na vertente cognitiva; b) um segundo período, em que as expectativas estão essencialmente dirigidas para o tratamento das fases mais precoces, incluindo estádios pré-demenciais (Defeito Cognitivo Ligeiro – DCL), com intervenções que potencialmente modificam a evolução natural ou estabilizam a doença (“disease modifying”). Referimo-nos particularmente os fármacos que interferem nos processos que conduzem à formação das proteínas patológicas tau e β -amilóide (A β) e à neurodegenerescência. Deve salientar-se que, em rigor, estas duas fases ou estratégias não ocorreram dissociadas no tempo e, dada a sua complementaridade, continuarão seguramente a ser investigados e implementadas conjuntamente no futuro. Por outro lado, embora a ênfase deste artigo seja nos fármacos dirigidos à vertente cognitiva, o espectro de tratamento é mais vasto e inclui os psicotrópicos utilizados no controlo das manifestações comportamentais assim como a intervenção não farmacológica.

O resultado prático de 20 anos de ensaios controlados é a possibilidade de tratar sintomaticamente a doença e uma experiência acumulada que nos permite tirar o maior partido destes fármacos no sentido de melhorar a qualidade de vida dos doentes e das suas famílias e reduzir a morbilidade e custos sociais da doença. Este repositório de conhecimento está operacionalizado nas recomendações de tratamento das principais organizações científicas e merece ser revisto neste aniversário da Consulta de Demência do nosso hospital universitário, no sentido de melhorar as nossas estratégias de intervenção no futuro.

Objectivos

Fazer uma revisão actualizada e sistematizada dos fármacos aprovados especificamente para tratar os sintomas cognitivos da DA e as recomendações actuais desta vertente de tratamento; apresentar as principais moléculas actualmente em fase de ensaio clínico mas que poderão em breve vir a ser os novos medicamentos.

Metodologia

Relativamente aos fármacos sintomáticos recomendados no tratamento da DA bem como aos que falharam este objectivo, fez-se uma revisão dos estudos fármaco-clínicos mais relevantes, bem como dos resultados de meta-análises e revisões sistemáticas como as da “Cochrane”⁷ e as recomendações práticas de tratamento da Demência de várias organizações e sociedades científicas internacionais: Academia Americana de Neurologia (AAN)⁸, Federação Europeia das Sociedades de Neurologia (EFNS)^{9,10} e Associação de Alzheimer¹¹, “National Institute

for Clinical Excellence” (NICE)¹² e nacionais (Sociedade Portuguesa de Neurologia)¹³ e outras revisões dos autores¹⁴. Na categorização da evidência científica indicam-se os graus de certeza habitualmente considerados (Classes I, II, III e IV) e as recomendações (de acordo com o poder de evidência - Nível A, B ou C). Serão também indicadas algumas “Normas de Boa Prática” sugeridas pelos grupos de consenso para alguns aspectos relevantes. No que se refere aos fármacos em investigação, efectuou-se uma pesquisa na PubMed com as palavras chave “Doença de Alzheimer”, “tratamento” e “ensaio clínico”, por pesquisa manual recolheram-se informações científicas apresentadas em reuniões científicas e no site www.clinicaltrials.gov identificaram-se os ensaios clínicos associados ao termo “Alzheimer” (registados 1392 estudos, muitos ainda sem resultados publicados).

Estratégias do tratamento farmacológico

A intervenção farmacológica na DA pode ser delineada, conceptualmente em três estratégias básicas: tratamento sintomático, de estabilização e de prevenção. Na realidade existe alguma miscigenação de objectivos e alvos terapêuticos, podendo dizer-se que a maioria dos fármacos tem sido testada ao longo do tempo nestas 3 vertentes de tratamento. O tratamento sintomático, o único actualmente recomendado para uso clínico no ocidente, é, por definição, uma estratégia que beneficia os sintomas nucleares da demência, sem que se verifique um impacto sustentável na progressão da doença e portanto na sua história natural. Na prática clínica o espectro sintomático inclui as alterações cognitivas, funcionais e as manifestações neuropsiquiátricas ou comportamentais. No entanto, e no que se refere aos ensaios clínicos, a “US Food and Drug Administration” (FDA) define como objectivo do tratamento sintomático o domínio cognitivo e a sua projecção na capacidade global; esta perspectiva redutora está progressivamente a ser ultrapassada com a valorização de escalas funcionais e também psicológicas¹⁵. De referir ainda que continua a debater-se e não está completamente excluído (como veremos) se alguns dos fármacos dito sintomáticos, tenham também um efeito neuroprotector. A terapia de estabilização (“disease modifying”) pressupõe uma estratégia de intervenção no processo fisiopatológico com capacidade para controlar/reduzir a neurodegenerescência e o declínio cognitivo. Admite-se que esta intervenção terá que ser precoce, sendo um dos seus objectivos controlar a evolução de Defeito Cognitivo Ligeiro (DCL) para a demência ou estabilizar a doença na fase ligeira. Finalmente, a terapêutica de prevenção deverá apresentar um potencial para evitar ou atrasar a doença. Nos ensaios clínicos os alvos de estudo deste tipo de terapêuticas são os grupos de elevado risco, nomeadamente os portadores de mutações patogénicas.

Tratamento Sintomático

A possibilidade de modelar os défices cognitivos devastadores da doença ou atrasar os sintomas que conduzem à institucionalização é uma estratégia pragmática que, para

além de beneficiar o doente, poderá ter um impacto na contenção de custos. Os ensaios clínicos que conduziram à aprovação dos "fármacos sintomáticos" actualmente utilizados (e os únicos comercializados), foram desenvolvidos de acordo com a metodologia definida "para Doença de Alzheimer" pela FDA em 1990. Na grande maioria dos estudos utilizou-se o desenho clássico de "estudo randomizado, duplamente cego, em estudo paralelo com dois braços, controlado com placebo", habitualmente com duração de 24 a 26 semanas e extensões abertas. A FDA definiu como objectivos primários de eficácia para Doença de Alzheimer a demonstração de benefício na vertente cognitiva, mas também (e obrigatoriamente) em escalas de funcionamento global que incorporam informações dos cuidadores relativas às mudanças funcionais observáveis no dia-a-dia consideradas clinicamente relevantes; na maioria dos estudos foi também considerado o efeito dos fármacos nos sintomas neuropsiquiátricos, foram feitas avaliações directas ou indirectas do impacto ("desgaste") nos cuidadores e análises de custo-eficácia. Mais recentemente estão igualmente a ser incorporados biomarcadores.

Os modeladores do sistema colinérgico

Na linha da investigação de outras doenças neurodegenerativas, o tratamento sintomático da Doença de Alzheimer centrou-se inicialmente na modelação do sistema colinérgico, uma vez que a acetilcolina é o neurotransmissor cerebral mais deficitário na doença^{16,17,18} e está comprovado que o défice colinérgico é estratégico na vertente cognitiva da doença e particularmente no defeito de memória¹⁹. O primeiro fármaco desta família a receber aprovação para uso clínico, depois de demonstrada a sua eficácia em estudos controlados publicados em 1992²⁰, foi o anticolinesterásico tacrina, o qual viria a ser retirado pelos seus efeitos hepatotóxicos. Seguiram-se outros inibidores das colinesterases (IACHes), com binómio benefício terapêutico/perfil de segurança favorável, a sustentar a sua comercialização: primeiro o donepezilo²¹, depois a rivastigmina²² e por último a galantamina²³. O fosifen (enatiomero da fenserina) é um derivado da fisiostigmina, que associa a actividade anticolinesterásica, à redução da produção A β , no entanto os ensaios controlados não demonstraram eficácia nas medidas exigidas²⁴ e não foi comercializado. Outras tentativas de modelação do sistema colinérgico, nomeadamente com agonistas colinérgicos muscarínicos não alcançaram esses objectivos. Referem-se como exemplos mais recentes os agonistas selectivos dos receptores M1 talsaclidina e AF102B não comercializados na DA por efeitos adversos (sialorreia)^{25,26,27}, mas com eventual futuro na xerostomia. Foram ainda investigados agonistas nicotínicos como a isproniclina, o AB T-089 e o EVP-6124. Este último fármaco, especificamente, é um agonista nicotínico α -7 com um potencial efeito sintomático e estabilizador²⁸, estando actualmente a decorrer ensaios de fase 2 (NCT01661673) no DCL e na DA.

Relativamente aos 3 fármacos anticolinesterásicos comercializados, uma meta-análise da "Cochrane" dos 13

estudos considerados mais relevantes demonstrou que são eficazes em medidas de avaliação global e cognitiva, observando-se igualmente benefícios em medidas de avaliação funcional (Actividades de Vida Diária) e no comportamento [7]. Este efeito na vertente psicológica foi confirmado estudos posteriores^{29,30,31}. Com base nestes estudos, os IACHes foram formalmente recomendados pelas principais agências de medicamento e sociedades científicas AAN⁸ e EFNS^{9,10} no tratamento das fases ligeiras e moderadas da DA (grau de certeza de classe I) e foram considerados úteis em fases mais avançadas (grau de certeza de classe II). Estas mesmas indicações são actualmente aceites genericamente pela NICE, como consta na emenda introduzida em 2011 à versão original de 2006¹². Na versão prévia tinham sido valorizadas as análises de custo-benefício, considerando-se por isso o uso limitado às fases moderadas, definidas por um MMSE no intervalo 10-20. Em Portugal foram também consignadas recentemente na Norma 053/2011 de 27/12/2011 da Direcção Geral da Saúde "Abordagem Diagnóstica e Terapêutica das Alterações Cognitivas (Demências; Doença de Alzheimer)" (dqs@dgs.pt) (ver detalhe no Quadro I)

Quadro I. Norma da Direcção Geral de Saúde 053/2011 de 27/12/2011 (nº11) (dqs@dgs.pt)

Norma da Direcção Geral da Saúde "Abordagem Terapêutica das Alterações Cognitivas" (Norma nº11)

"Foram demonstrados benefícios dos inibidores da acetilcolinesterase (donepezilo, galantamina, rivastigmina) nos sintomas cognitivos e não cognitivos da doença de Alzheimer, devendo, quando da prescrição, ter-se sempre em conta os benefícios terapêuticos esperados e potenciais problemas de segurança e os custos (Nível de evidência A, Grau de recomendação I)".

A eficácia comparativa destes fármacos foi reapreciada em diversos estudos abertos^{32,33,34,35} e num ensaio de grande dimensão randomizado e duplamente cego que comparou o donepezilo e a rivastigmina³⁶, não se tendo observado diferenças objectivas relativamente aos objectivos primários. Também em relação aos efeitos adversos, esta classe de fármacos apresenta um perfil de segurança favorável e comparável, estando desaconselhados estritamente em doentes com doença do nódulo sinusal ou quando exista bradicardia considerada relevante. Os sintomas colinérgicos gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia, anorexia e epigastria) são os efeitos adversos mais frequentes nos ensaios clínicos (29% no grupo de estudo vs. 18% no grupo placebo)⁷ e de acordo com diversas meta-análises, são uma causa importante de falta de adesão ao tratamento ou da sua interrupção prematura. Esta limitação está claramente expressa nas orientações internacionais⁷⁻¹³ e nacionais (ver Quadro I), quando recomendam que o uso destes fármacos "deve ter em conta os benefícios terapêuticos esperados e potenciais problemas de segurança..." De referir que tem havido um investimento continuado das empresas farmacêuticas no sentido de potenciar estes tratamentos, salientando-se as novas for-

mulações com o objectivo de facilitar a adesão ao tratamento - soluções orais da rivastigmina e da galantamina, comprimidos orodispersíveis de donepezilo, comprimidos de libertação controlada da galantamina e formas transdérmicas (TD) de rivastigmina. Estas formas transdérmicas de rivastigmina foram testadas numa primeira fase no estudo IDEAL (“Investigation of transDermal Exelon in Alzheimer’s disease”)³⁷ com benefícios confirmados em relação à formulação oral, uma vez que a dose TD de 9,5mg obteve uma eficácia semelhante à da dose oral de 12mg (dose oral máxima) conseguindo-se uma redução em cerca de 1/3 dos efeitos adversos mais frequentes e uma melhoria na adesão ao tratamento, atingindo-se as doses previstas em cerca de 96% dos casos com o sistema TD vs. 60% com toma oral. Neste primeiro estudo tornou-se ainda evidente que a eficácia poderia ainda ser potenciada sem prejuízo da segurança, o que veio a ser confirmado em ensaios comparativos³⁸. O estudo OPTIMA (“Optimizing Transdermal Exelon In Mild to moderate Alzheimer’s disease”)³⁹ procurou demonstrar se os doentes com doença de Alzheimer e evidência de declínio funcional e cognitivo, após um período de 24-48 semanas de tratamento aberto com o sistema transdérmico de rivastigmina de 9,5 mg/24 h, beneficiariam de um aumento de dose para 13,3 mg/24 h. Após o período de tratamento aberto, os doentes foram aleatorizados para receber 9,5 ou 13,3 mg/24 h durante um período de 48 semanas, em dupla ocultação. A dosagem de 13,3 mg/24 h reduziu significativamente a deterioração na escala de atividades da vida diária ADCS-IADL, comparativamente à dose de 9,5 mg/24 h, e foi bem tolerada, não tendo sido identificadas preocupações de segurança inesperadas. O estudo ACTION (“ACTivities of daily living and cognitION”)⁴⁰ foi desenvolvido em fases mais avançadas de doença e teve resultados equiparados, comprovando-se que o sistema transdérmico de dose mais elevada tem um perfil de benefício-risco favorável na doença de Alzheimer grave. Este estudo conduz-nos a outros assuntos com interesse prático, com sejam as orientações de utilização dos IACHes noutros estádios de doença (para além do estádio ligeiro a moderado, nos quais a sua utilização é recomendada). Efectivamente foram efectuados estudos controlados em fases pré-demenciais (Defeito Cognitivo Ligeiro) com o objectivo de explorar o seu potencial na prevenção da evolução para demência. Um primeiro estudo controlado com Vitamina E, donepezilo e placebo (ADC-Study)⁴¹ demonstrou um benefício transitório (nos dois primeiros anos do ensaio) no braço tratado com donepezilo, mas não na taxa global de evolução para demência no final do estudo admitindo-se, por isso, um efeito exclusivamente sintomático. Estudos equivalentes com a rivastigmina⁴² e com a galantamina⁴³ também não demonstraram benefício em termos de taxa de conversão, embora se tenha objectivado uma evidência indirecta com uma redução na progressão da atrofia (volume ventricular e cerebral total) com a rivastigmina⁴². Estes estudos/resultados não foram considerados significativos para recomendar a utilização desta classe de fármacos, ou outro tipo de tratamento,

neste estádio clínico. A utilização dos IACHes na fase mais grave da doença é também controversa. A FDA aprovou o uso do donepezilo na fase severa de DA, com base em vários estudos não controlados que indicam um benefício semelhante ao evidenciado em formas menos severas^{8,44-48} e considerando particularmente um estudo duplamente cego com dois braços (donepezilo/placebo) e em que se valorizou o impacto numa escala específica para fases severas (“Severe Impairment Battery”)⁴⁹. Esta escala foi também utilizada no estudo muito recente com a rivastigmina - ACTION (“ACTivities of daily living and cognitION”)⁴⁰. Neste estudo prospetivo, aleatorizado, em dupla ocultação e com 24 semanas de duração, avaliou-se a eficácia, segurança e tolerabilidade do sistema transdérmico de rivastigmina de 13,3 mg/24 h versus 4,6 mg/24 h em doentes com doença de Alzheimer grave (MMSE igual ou inferior a 3). A dose transdérmica de 13,3 mg/24 h foi significativamente superior à de 4,6 mg/24 h na avaliação cognitiva (“Severe Impairment Battery”) e funcional (ADCS-ADL-SIV) à semana 16 (P < 0,0001 e P = 0,049, respetivamente) e 24 (critério de avaliação primário; P < 0,0001 e P = 0,025). A proporção de doentes com eventos adversos e eventos adversos graves foi semelhante nos dois grupos, sugerindo que o sistema transdérmico de dose mais elevada tem um perfil de benefício-risco favorável na doença de Alzheimer grave. Com base nestes resultados, a FDA recomendou a utilização da rivastigmina na dose de 13,3 mg/24 h também no estádio severo. Estas orientações vêm de encontro aos citados na revisão da “Cochrane”, nomeadamente no que se refere a análises de custo benefício⁷ e espera-se que num futuro próximo possam influenciar as recomendações das autoridades reguladoras na Europa.

Memantina

A memantina é um antagonista não competitivo dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDARs) do glutamato com um longo historial de investigação na prevenção da excitotoxicidade, ou seja, como neuroprotector, em diferentes situações clínicas. A importância dos NMDARs na disfunção neuronal da Doença de Alzheimer é complexa e parece envolver directamente a proteína β -amilóide e particularmente as suas formas oligoméricas que se ligam aos receptores activando-os directamente⁵⁰, ou indirectamente através de um aumento da libertação do glutamato⁵¹. Admite-se actualmente que o efeito sintomático da memantina seja essencialmente mediado por NMDARs extrassinápticos⁵². Este efeito sintomático está confirmado em formas moderadas a severas, com evidências menos robustas de eficácia nas formas ligeiras⁵³. Efectivamente, os estudos controlados e randomizados que conduziram à sua aprovação pelas autoridades reguladoras foram efectuados em doentes com formas severas de demência (pontuações no MMSE inferiores a 10). Nalguns estudos admitiram-se doentes com classificação mista (degenerativa e vascular)⁵⁴ enquanto noutros se recrutaram selectivamente doentes com DA não medicados⁵⁵ ou já medicados com o donepezilo (terapêutica em associação)⁵⁶. Os

parâmetros de avaliação utilizados foram os habituais nestas formas avançadas, incluindo a “Severe Impairment Battery” para o domínio cognitivo, confirmando-se igualmente o benefício nas avaliações funcionais e globais e no controlo das perturbações do comportamento, particularmente na agitação⁵⁶. Neste estudo foi introduzida uma avaliação fármaco-económica que demonstrou benefícios no tempo despendido pelo cuidador na supervisão e cuidados prestados aos doentes e nos custos sociais totais⁵⁷. Os resultados referidos foram revistos numa meta-análise da “Cochrane”, concluindo-se que o fármaco tinha um impacto clinicamente relevante na redução da deterioração cognitiva aos 6 meses em doentes com DA moderada a severa e um perfil de segurança favorável⁵⁸. A memantina actua selectivamente na retina e cérebro, não sofre metabolismo hepático e é excretada pela urina. Não existem por isso contraindicações sistémicas à sua utilização excepto na insuficiência renal grave (incluindo dialisados) e não está aconselhada em doentes com crises epilépticas. Relativamente aos efeitos adversos centrais os mais frequentes são a insónia, vertigem, cefaleia e agitação/alucinação, podendo estes ser prevenidos parcialmente através de um escalonamento adequado das dosagens. A associação terapêutica com os inibidores das colinesterases foi testada precocemente⁵⁶ e sua segurança e tolerabilidade confirmadas noutros estudos^{59,60}. Demonstrou-se também um benefício desta associação relativamente ao placebo^{56,59} e uma eficácia equivalente à combinação das duas drogas⁶⁰. A memantina está disponível em solução oral e em comprimidos (incluindo formas de libertação prolongada) e está especificamente recomendada pelas principais organizações científicas no tratamento de formas moderadas e severas de doença e também na Norma da Direcção Geral de Saúde 053/2011 de 27/12/2011 (ver Quadro II). As recomendações da NICE são mais restritivas, referindo-se que o uso nas formas moderadas deverá ser restritivo aos doentes que apresentem contraindicações ou intolerância ao uso de inibidores das colinesterases¹². No Quadro II apresenta-se a norma nº 13 da Norma da Direcção Geral de Saúde 053/2011 de 27/12/2011 (dqs@dgs.pt), que orienta a prescrição de memantina no Sistema Nacional de Saúde.

Quadro II. Norma da Direcção Geral de Saúde 053/2011 de 27/12/2011 (nº13) (dqs@dgs.pt)

Norma da Direcção Geral da Saúde “Abordagem Terapêutica das Alterações Cognitivas” (Norma nº13)

“Foram demonstrados benefícios do antagonista dos receptores NMDA para o glutamato, memantina, nos sintomas cognitivos e não cognitivos em pacientes com doença de Alzheimer moderada a grave. Este medicamento deve ser prescrito nestas fases da doença, tendo sempre em conta os benefícios terapêuticos esperados e potenciais problemas de segurança (Nível de evidência A, Grau de recomendação I).

Outros fármacos

No historial já longo de investigação de tratamentos sintomáticos ou estabilizadores, muitos fármacos têm

sido objecto de estudo nestas duas vertentes, embora a maioria dos estudos descritos se enquadre melhor numa perspectiva de tratamento sintomático. Um dos exemplos são os anti-oxidantes, uma categoria heterogénea que inclui diversas moléculas ou associações (selegilina, vitamina E, ácidos gordos poli-insaturados ómega-3, ou suplementos compósitos). A vitamina E (1000U 2id/2anos) e/ou selegilina foram estudadas num ensaio multicêntrico controlado com placebo incluindo doentes em fases moderada a severa da DA. Apesar de se ter demonstrado um impacto positivo modesto nalguns “end points” funcionais tardios e redução da institucionalização no grupo tratado com vitamina E⁶¹ a EFNS considerou não existir evidência robusta de eficácia (grau de certeza de classe I), embora admitindo uma justificação racional para estudos subsequentes. Como já referimos, o estudo desenvolvido em Defeito Cognitivo Ligeiro (ADC-Study)⁴¹ não ficou demonstrado que a vitamina E modificasse o risco de conversão para DA, frustrando as expectativas do seu uso na prevenção da demência. Adicionalmente, uma meta-análise de estudos de vitamina E em várias situações demonstrou que doses ≥ 400 U aumentam o risco de doença vascular periférica e a mortalidade⁶². Relativamente aos ácidos gordos poli-insaturados ómega-3, alguns estudos de suplementação, particularmente com os ácidos docosahexaenoico (DHA) e eicosapentaenoico (EPA), demonstraram benefícios nalguns sub-grupos de doentes com DA (essencialmente nas fases mais precoces de demência) ou em idosos com défice cognitivo ligeiro^{63,64,65}; um estudo recente indica que para além do efeito antioxidante os ómega-3 intervêm nos processos inflamatórios associados aos mecanismos tóxicos da A β ⁶³. Existem também algumas expectativas relativamente às dietas do tipo mediterrânico ou a produtos dietéticos enriquecidos com nutrientes como estratégias de prevenção individuais ou populacionais. Nesta classe de fármacos, está decorrer a investigação do potencial efeito antioxidante do resveratrol na AD, num estudo de fase 2 em que os biomarcadores do LCR são utilizados como indicadores de intervenção terapêutica (NCT01504854).

O extracto Egb 761 da ginkgo biloba demonstrou benefício em medidas cognitivas e de comportamento, em dois de três estudos controlados (embora com metodologias discutíveis), realizados em populações mistas de demência (degenerativa e/ou vascular)^{67,68,69,70} (grau de certeza de classe II). Como recomendação foi sugerida uma melhor avaliação de eficácia em estudos mais robustos (grau de certeza de classe I). Foi entretanto publicado o resultado de um estudo de grande dimensão com idosos em que se tentava evidenciar um efeito neuroprotector – reduzir o número de casos incidentais de demência; não se alcançou o objectivo, sendo mesmo o resultado mais desfavorável no grupo de estudo⁷⁰.

A terapêutica hormonal com intenção sintomática ou preventiva foi também avaliada em estudos prospectivos controlados. O benefício dos estrogénios no funcionamento cognitivo em mulheres com DA pós-menopausa não foi confirmado em vários estudos (grau de certeza de classe

III) e uma meta-análise concluiu que a terapêutica hormonal de substituição com estrogénios não tem indicação neste objectivo (grau de certeza de classe I). O “Women’s Health Initiative Memory Study” não demonstrou também efeito protector ou preventivo de demência (estrogénios e progesterona), evidenciando-se mesmo um aumento do risco para demência⁷¹ (grau de certeza de classe I).

Várias classes de anti-inflamatórios (esteróides, não esteróides, inibidores da Cox-2) foram estudados, após evidência em estudos epidemiológicos de uma redução do risco de DA na exposição crónica a estes fármacos⁷². Demonstrou-se realmente um benefício discreto para a indometacina, embora com uma taxa significativa de efeitos secundários e de abandonos no grupo de estudo⁷³ (grau de certeza de classe I). O inibidor da Cox-2, rofecoxib, não foi eficaz na redução da progressão da DA (grau de certeza de classe I)⁷⁴ e, recentemente, também foi testado no DCL (prevenção de conversão para demência); verificou-se uma taxa mais elevada de progressão no grupo de estudo, embora com eventuais enviesamentos por erros metodológicos (grupos disparem no MMSE, genotipagem e medicação concomitante)⁷⁵.

Dois estudos em que estatinas foram utilizadas no tratamento da hipercolesterolemia indicaram uma redução da prevalência da DA^{76,77}. Estudos subsequentes com a pravastatina⁷⁸, com a atorvastatina^{79,80}, com a sinvastatina⁸¹ e uma revisão destes estudos da “Cochrane”⁸² não confirmaram essas primeiras observações e a EFNS concluiu não haver evidências suficientes que recomendem o uso desta classe de fármacos na redução do risco da DA (grau de certeza de classe II). Entretanto estão em desenvolvimento ensaios clínicos com a pitavastatina nas fases ligeiras a moderadas da DA (PIT-ROAD – NCT008442920) e com a sinvastatina no DCL-amnésico (SIMaMCI – NCT00939822). Nesta área dos fármacos utilizados na prevenção cardio-vascular refere-se a investigação também com resultados negativos do ramipril (um inibidor da enzima de conversão da angiotensina - ECA). O estudo foi efectuado especificamente em doentes que possuíam história familiar de DA e não se observaram efeitos a nível da cognição nem a nível dos biomarcadores do LCR⁸³.

A huperzina-A é um fármaco com acção mista (modula a produção de A β , tem propriedades anti-oxidantes e anti-apoptóticas e é um protector da mitocondria). Está aprovada e comercializada na China para utilização em fases ligeiras a moderada de DA e entra na composição de algumas dietas, mas não existem publicações de resultados de eficácia em ensaios randomizados fora da China e desconhecem-se as doses ideais de utilização. O dimebom (latrepirdina) foi utilizado inicialmente na Rússia como anti-histamínico (este efeito é comum a outros fármacos investigados na DA) mas parece ser também um fármaco com acção mista (além do efeito anti-histamínico, inibe as colinesterases, é antagonista dos receptores NMDA do glutamato e tem um efeito neuroprotector a nível da mitocondria). Num estudo de fase 2 desenvolvido naquele país em doentes com demência ligeira a moderada, apresentou resultados muito promissores (resultados favoráveis em todos os

outcomes sintomáticos primários)⁸⁴. No entanto estes resultados não foram confirmados num estudo posterior de fase 3 (CONNECTION study)⁸⁵ o que fez abortar os estudos subsequentes em que era testado o seu efeito em associação com o donepezilo (NCT00829374) e a memantina (NCT00912288). Outro fármaco com acção mista também investigado na DA foi rosiglitazona; trata-se de um antidiabético oral que reduz a resistência à insulina, mas também parece melhorar o “uptake” de glicose cerebral, promover a biogénese e metabolismo mitocondrial e também associa acção anti-inflamatória. Estudos exploratórios revelaram uma eficácia diferenciada nos pacientes portadores da APOE ϵ 4⁸⁶; no entanto os resultados de um estudo multicêntrico mais robusto, que incluiu centros portugueses não confirmou a sua eficácia e surgiram paralelamente dúvidas quanto à segurança da sua utilização na Diabetes. De referir que a insulina (intranasal) também foi investigada preliminarmente na DA e no DCL⁸⁷ estando a decorrer um estudo de fase 2 com uma forma de insulina longa em doentes com DCL (NCT01595646).

Para encerrar este capítulo, referem-se os fármacos que actuam nos processos de neurogénese e neuroplasticidade. Nesta classe fármacos referem-se os inibidores 9A da fosfodiesterase que parecem actuar na sinaptogénese através das vias de sinalização do GMP cíclico. O PF-04447943 é composto em fase de investigação mais avançada, tendo completado um estudo de fase 2 (NCT00930059). O NGF é um factor de crescimento essencial à sobrevivência e plasticidade dos neurónios que compõem os núcleos colinérgicos basais essenciais nos processos mnésicos, os quais, como é sabido degeneram precocemente na DA. A possibilidade de veicular o NGF a estas células foi primeiramente investigada através da infusão intraventricular. Os resultados foram animadores em termos de eficácia, mas os efeitos secundários (cefaleia e perda de peso) inviabilizaram a prossecução desta via de administração⁸⁸. Um método alternativo utilizado foi a injeção intracerebral de fibroblastos autólogos geneticamente modificados para produzir NGF; mais uma vez os resultados na cognição foram favoráveis mas 2/8 doentes sofreram hemorragias cerebrais como consequência do processo de implantação⁸⁹. Para obviar a estes incidentes metodológicos desenvolveram-se vectores virais que se encontram actualmente em fase de implementação, em estudos de fase 1 (CERE-110, NCT00876863 e NCT00087789). Mais recentemente foi igualmente completado um estudo de fase 1 com 9 doentes tratados com “stem cells” do cordão umbilical (NCT01297218)⁹⁰. A propósito destas terapêuticas mais invasivas e não farmacológicas, referimos brevemente que foram completados ou estão a decorrer alguns ensaios clínicos com estimuladores cerebrais profundos (Deep Brain Stimulation – DBS) em doentes de Alzheimer. O caso de sucesso inicialmente reportado referia-se a uma doente com obesidade mórbida submetida a estimulação hipotalâmica bilateral para tratamento daquela doença. Os resultados inesperados na capacidade de memória, com explicação ainda actualmente obscura, impulsionaram o desenvolvimento desta

forma de tratamento sintomático relativamente controversa, até porque não está perfeitamente definida a localização mais favorável. Nos ensaios notificados verifica-se uma grande dispersão de localizações, desde o hipotálamo, ao fornix, aos núcleos colinérgicos basais ou associações destas localizações.

Como se depreende facilmente desta revisão dos tratamentos com potencial para melhorar os sintomas nucleares (cognitivos) da doença, a grande maioria dos compostos referenciados não conseguiram alcançar os objectivos essenciais definidos pela FDA ou a sua investigação foi suspensa por motivos de segurança. Alguns são promissores mas estão ainda longe da etapa de comercialização. Esta realidade reflecte-se na escassez de fármacos disponíveis para utilização na prática clínica e no número ainda mais restrito de compostos recomendados pelas autoridades reguladoras nacionais e organizações científicas. No Quadro III são salientadas as recomendações actuais da EFNS relativamente ao uso e expectativas dos fármacos que ultrapassaram o crivo extremamente selectivo dos ensaios clínicos.

Quadro III. Recomendações da EFNS para o tratamento da Doença de Alzheimer

- O tratamento com IChEs (donepezil, galantamina ou rivastigmina) deve ser considerado no momento do diagnóstico de DA, tomando em consideração o benefício terapêutico esperado e as potenciais questões de segurança (Nível A). Uma expectativa realista dos efeitos terapêuticos e dos potenciais efeitos secundários deve ser discutida com o doente e os cuidadores (Norma de Boa Prática).
- Em doentes com DA moderada a severa, o tratamento com memantina pode ser considerado, sozinho ou em combinação com IChEs, tomando em consideração a expectativa dos efeitos benéficos e as questões de segurança (Nível A). Expectativas realistas do efeito terapêutico e dos potenciais efeitos adversos devem ser discutidas com o doente e os cuidadores (Norma de Boa Prática).
- O *follow-up* regular dos doentes deve ser assegurado e considerado como uma parte integrante da intervenção e tem como objectivo a monitorização da resposta ao tratamento e progressão, recomendando-se a utilização de escalas específicas (ex. MMSE) (Norma de Boa Prática).
- A Aspirina não deve ser utilizada como tratamento para DA (Nível A), embora possa ser usada nestes doentes quando existir uma indicação específica (ex. prevenção de eventos cardiovasculares). A Vitamina E não deve ser utilizada como tratamento para DA (Nível A).
- Actualmente não há evidência suficiente para afirmar o benefício da utilização de outros fármacos, incluindo fármacos anti-inflamatórios, nootrópicos (ex. piracetam e nicergoline), selegilina, estrogénios, pentoxifilina ou estatinas e as evidências são inconsistentes para EGb 761 e cerebrolisina no tratamento na prevenção da DA (Nível A).
- A estimulação cognitiva ou reabilitação pode ser considerada nas fases ligeiras a moderadas da DA (Norma de Boa Prática). A terapia ocupacional pode melhorar a capacidade funcional dos doentes e atrasar a necessidade de cuidados informais (Nível A).

Terapêuticas de estabilização (“disease modifying”)

A investigação e implementação de estratégias que interferem directamente nos mecanismos primários de neurodegenerescência e, particularmente, as abordagens (várias) que procuram controlar a produção, deposição ou remoção dos depósitos patológicos (as proteínas tau-hiperfosforilada e A β) representam um potencial de estabilização, prevenção ou mesmo de cura. Este novo objectivo de investigação teve um enorme impacto na definição do alvo terapêutico, redireccionando a atenção para as fases mais precoces da doença (DCL e demência ligeira) e na concepção e metodologia da investigação farmacológica. Um dos maiores avanços neste campo, foi a incorporação nos ensaios clínicos dos biomarcadores imagiológicos (Ressonância Magnética com volumetria, FDG-PET e PIB-PET) e sobretudo do LCR (doseamento das proteínas β -amilóide, tau, p-tau e outras) que entretanto se têm também afirmado como elementos fundamentais no diagnóstico precoce¹⁵. Nos ensaios clínicos os biomarcadores são utilizados com o objectivo de enriquecer as amostras, seleccionando os doentes que apresentam evidências biológicas da doença, para controlar o efeito dos fármacos a nível dos seus alvos terapêuticos e monitorizar o seu impacto no processo patológico de neurodegenerescência [91]. Por outro lado, embora os objectivos primários para avaliação de eficácia nos ensaios clínicos continuem a ser os mesmos (escalas cognitivas, funcionais e globais) existe actualmente uma maior exigência na standardização e rigor de aplicação destes instrumentos e estão a ser utilizadas escalas construídas de raiz e especificamente dirigidas às dimensões funcionais da demência (ADCS-ADL - Alzheimer’ disease Cooperative Study - Activities of Daily Living)⁹². De referir que mesmo utilizando estas metodologias mais rigorosas, nenhum ensaio clínico permitiu até ao momento demonstrar que a actuação estratégica nos mecanismos básicos da doença tem um impacto efectivo na estabilização da doença e na modificação do seu perfil natural. Será necessário cumprir estes requisitos essenciais para que os compostos testados possam ser finalmente transpostos para a prática clínica⁹³.

Fármacos que intervêm na formação, deposição e “clearance” da proteína β -amilóide (terapia amilóide)

A proteína β -amilóide forma-se a partir de uma proteína precursora (PPA), existindo vias alternativas de proteólise as quais não conduzem obrigatoriamente à formação da proteína patológica. Na designada via não amilodogénica a PPA sofre uma clivagem pela α -secretase a nível membranar, gerando 2 fragmentos não amiloidogénicos. Na denominada via amiloidogénica a PPA é processada pela enzima β -secretase (BACE) e o fragmento gerado (fragmento β -CTF) é posteriormente clivado pela enzima γ -secretase, levando à formação da proteína β -amilóide, a qual, após fibrilhação e agregação vai ser incorporada nas placas senis (ver Figura 1). Encontram-se em fase de ensaio clínico, fármacos que actuam nestas diversas etapas do processamento da amilóide, desde a formação, passando pela fibrilhação, deposição e “clearance”.

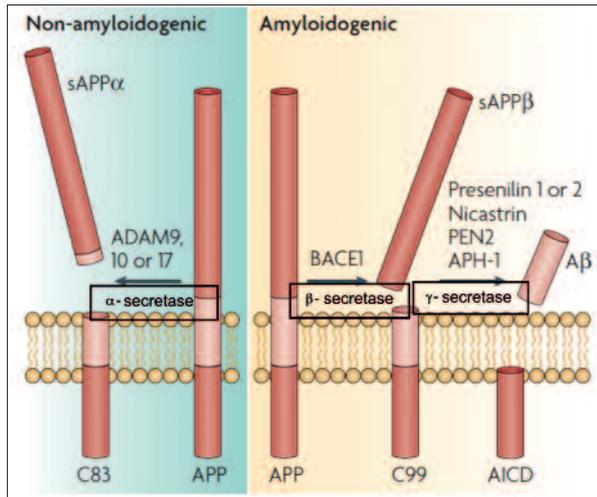


Figura 1. Metabolismo da proteína precursora da β-amilóide (vias não amiloidogénica (α-secretase) e amiloidogénica (β-secretase + γ-secretase). Adaptado de: LaFerla F et al, *Nature Rev.* 2008.

Inibidores da enzima β-secretase (BACE) e da γ-secretase (GSI) são fármacos que ao intervirem na via amiloidogénica poderão contribuir para contrariar o processo de degenerescência neuronal; relativamente aos inibidores da BACE, os primeiros compostos testados em doentes (LY2811376 e LY2886721) foram descontinuados por efeitos tóxicos, nomeadamente a nível hepáticos^{94,95}. O composto MK-8931 é a molécula em estadios mais avançados de investigação: ultrapassou as fases 1 e 2 de estudo (NCT01496170)⁹⁶ e estão a decorrer ensaios clínicos de fase 3 com inclusão de doentes com formas ligeiras a moderadas de DA (NCT01739348); os compostos PF-05297909, AZD3293 e HPP854 estão a iniciar a investigação em voluntários (estudos de fase 1-NCT01462851, NCT01795339 e NCT01482013, respectivamente). Os inibidores da γ-secretase (GSI) foram considerados hipoteticamente mais seguros, dado que a γ-secretase tem como único substrato a PPA; no entanto, a investigação contrariou estas expectativas: o semagacestat (LY450139) alcançou a fase 3 de investigação mas, infelizmente, este ensaio acabou por ser suspenso em Agosto 2010 por efeitos adversos⁹⁷; a investigação de outro inibidor, o ELND006, foi igualmente interrompida por hepatotoxicidade⁹⁷ e outro composto similar, o avagacestat (BMS-708163) foi igualmente suspenso na fase 2 de estudo por ineficácia (NCT00890890)⁹⁹. Resta o composto PF-3084014 que está actualmente em investigação em ensaios de fase 1. Mantêm-se algumas expectativas relativamente a alguns modeladores da γ-secretase (GSM), apesar do primeiro composto estudado (tarenflurbil) não ter demonstrado eficácia¹⁰⁰, o composto CHF5074 completou as fases 1 e 2 de ensaio (NCT01203384, NCT01303744) e está em desenvolvimento um estudo de fase 3 em doentes com DCL; os compostos MGSE2212 (NCT01221259) e EV-0962 (NCT01661673) estão actualmente em fase 1 e fase 2 de ensaio clínico.

Inibidores da agregação da Aβ: O tramiprosate (3APS) foi o primeiro inibidor da agregação da Aβ a ser investigado; um estudo de fase 2 com doentes em estadios ligeiros¹⁰¹,

confirmou a sua capacidade para reduzir especificamente os níveis da Aβ-42 no LCR, no entanto estudos de fase 3 não demonstraram eficácia e a sua investigação foi interrompida. Outro composto deste grupo é o PBT1 (clioquinol), um quelante conhecido há vários anos e com utilização em infecciosologia, que se descobriu inibir a oligomerização da Aβ. Os resultados de um estudo não controlado com a inclusão de 20 doentes revelaram um aumento transitório da proteína tau no LCR a sugerir um efeito citotóxico, embora sem efeitos adversos reportados¹⁰²; actualmente a sua investigação está essencialmente dirigida para cancro da próstata. Outros compostos similares, nomeadamente o PBT2¹⁰³, o ELND005¹⁰⁴ ou o PQ912¹⁰⁵ (inibidor da glutaminyl cyclase) apresentaram as mesmas propriedades de reduzir os fragmentos mais tóxicos Aβ a nível do LCR em estudos de fase 1 e 2, mas desconhece-se ainda o curso desta investigação.

Imunoterapia com Aβ:

O objectivo primário desta forma de tratamento é promover a clearance das formas solúveis e agregadas de Aβ, prevenindo assim a formação dos agregados amiloidogénicos no cérebro (placas senis). Podem utilizar-se métodos de imunização activa (vacinas) ou passiva (administração de anticorpos humanizados) e a remoção final dos depósitos pode ser efectuada por solubilização após ligação de anticorpos (Acs) localmente gerados, opsonização da Aβ com remoção posterior pela micróglia ou extração da Aβ por anticorpos plasmáticos. ("sink hypothesis"). Como é bem conhecido, a primeira abordagem experimental do género utilizando o peptídeo amilóide (imunização activa ou vacina) em animais transgénicos teve resultados muito animadores. Comprovou-se a eficácia deste mecanismo demonstrando-se uma remoção efectiva dos depósitos de amilóide nos cérebros dos animais tratados e confirmou-se o impacto clínico da experiência, uma vez que os animais vacinados melhoraram o seu desempenho em provas de memória¹⁰⁶. Este sucesso impulsionou investigação similar em doentes de Alzheimer utilizando o peptídeo NA-1792(QS-21), no entanto os ensaios tiveram que ser interrompidos pela ocorrência de casos de meningoencefalite asséptica aparentemente mediada por células-T citotóxicas dirigidas ao NA-1792. Este efeito adverso grave ocorreu em 6% dos doentes tratados, incluindo alguns casos fatais^{107,108} e não se comprovou que nos outros doentes a vacinação tivesse impacto na progressão da doença¹⁰⁹. Verificou-se ainda que nem todos os doentes tratados desenvolveram títulos elevados de anticorpos, e os resultados no LCR foram relativamente inesperados uma vez que os níveis de Aβ1-42 não se modificaram, embora se obtivesse uma redução dos títulos da proteína tau¹¹⁰. Para evitar estes efeitos citotóxicos, as vacinas desenvolvidas posteriormente têm como alvo comum e específico as células B embora os veículos de inoculação e os adjuvantes sejam diferentes. Dos ensaios a decorrer salientam-se as vacinas ACC-001 e V-950 que têm como alvo o fragmento N-terminal da Aβ. O ACC-001 completou a fase 2 de estudo (NCT00479557) e estão a decorrer 2

novos ensaios com DCL e DA ligeira (NCT01227564, NCT01284387). A CAD-106 é composta por um pequeno fragmento peptídico ($A\beta_{1-6}$) associado a um vector viral e completou-se recentemente um estudo de fase 2 (NCT01097096).

A imunoterapia ou Imunização Passiva é outra estratégia de *clearance* da amiloide em que se utilizam anticorpos monoclonais ou imunoglobulinas policlonais dirigidas à $A\beta$. Vários destes anticorpos monoclonais foram ou estão a ser testados actualmente. O Bapineuzumab, é um anticorpo dirigido à região N-terminal da $A\beta$ cuja investigação foi abortada após estudos de fase 3 por ineficácia^{111,112}. O solanezumab liga-se especificamente à fracção solúvel da $A\beta$. Dois ensaios multicêntricos de fase 3 (NCT00905372, NCT00904683) completaram o recrutamento e os resultados preliminares são pela primeira vez positivos em doentes com formas ligeira a moderadas de DA¹¹³. Está entretanto a decorrer um estudo de fase 3 em fases mais ligeira (NCT01900665). O gantenerumab (R1450 ou RO4909832) é um fármaco similar¹¹⁴ que já ultrapassou a fase 1 de estudo (NCT00531804, NCT01656525), estando a decorrer um ensaios clínicos de fase 3 em fases prodrómicas de DA (NCT01224106). O solanezumab o gantenerumab e também crenezumab (um anticorpo monoclonal dirigido especificamente a monómeros, oligómeros e fibrilhas de $A\beta$). (MABT5102A)¹¹⁵ estão a ser estudados em portadores de mutações autossómicas dominantes de DA (NCT01760005 e NCT01397578) esperando-se que demonstrem eficácia na prevenção ou pelo menos no retardar das manifestações clínicas. Referem-se ainda neste grupo o ponezumab (PF-04360365) com afinidade para o fragmento C-terminal da $A\beta_{40}$ (com investigação abortada), o GSK9337776 (NCT01424436, NCT00459550) e o BAN2401 (este com afinidade para as protofibrilhas) (NCT01230853) (NCT01767311), ambos com estudos de fase 1 completados e outros ensaios projectados.

Como referimos, a imunização passiva endovenosa com imunoglobulinas policlonais (IVIg) é uma estratégia já utilizada noutras doenças auto-imunes com sucesso. Na AD utilizaram anticorpos anti- $A\beta$ obtidos a partir de dados saudáveis. Existem diversos estudos, com resultados bastante controversos, tanto em termos de impacto a nível de biomarcadores do LCR e plasma, como de eficácia clínica^{116,117,118}. O estudo provavelmente mais relevante (fase 3 e formas moderadas) (NCT00818662) não confirmou os dados prévios de eficácia e foi descontinuado¹¹⁹. Está actualmente a decorrer um estudo de fase 3 com a associação IVIg e plasmaferese (NCT01561053).

Fármacos que intervêm na fosforilação ou na agregação da proteína Tau

A proteína tau, na sua forma fisiológica fosforilada liga-se à tubulina e estabiliza os microtúbulos. Na DA, a proteína sofre um processo de hiperfosforilação, dando origem a agregados intracelulares – as tranças neurofibrilares. A tau é portanto uma proteína chave na fisiopatologia da doença de Alzheimer e um alvo terapêutico importante,

utilizando basicamente duas estratégias de intervenção: modulação da fosforilação da tau através da cinase GSK3 e a inibição da agregação ou dissolução dos agregados citotóxicos. O valproato de sódio e o lítio são inibidores reversíveis da GSK3 e ambos foram investigados em estudos de fase 3 no tratamento da DA. Os resultados com o valproato de sódio foram negativos^{120,121} e o tratamento com lítio por 10 semanas, num estudo randomizado e controlado também não demonstrou eficácia nem houve modificação das concentrações da t-tau ou p-tau no LCR¹²² embora, os doseamentos baixos de lítio neste fluido (muito abaixo dos esperados para inibir a GSK3) sugeriram que o fármaco pode não ter atingido o alvo terapêutico. Num estudo mais longo e com randomização de doentes com DCL observou-se efectivamente um decréscimo nas concentrações da p-tau (mas não da t-tau) no LCR na comparação com o placebo¹²³.

Estão em desenvolvimento alguns inibidores da GSK. O que se encontra em fase de investigação mais avançada é o tideglusib (NP031112), tendo-se completado estudos de fase 2 (NCT01350362) em doentes com DA, mas ainda sem divulgação dos resultados. Relativamente às estratégias de inibição da agregação ou dissolução dos agregados citotóxicos de tau, depois do insucesso pouco conhecido do azul de metileno – rember (eficácia insuficiente? Formulação não adequada?), um derivado deste composto em formulação oral (LMTX) está em fase 3 de estudo em doentes com DA ligeira (NCT01689233). Existem também algumas expectativas e foram desenvolvidos estudos com a nicotinamida (a forma activa da Vitamina B3) nos mesmos estádios de doença (NCT00580931).

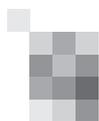
Conclusões

Nos últimos 20 anos foram desenvolvidos esforços extraordinários no sentido de melhorar o tratamento da DA. Um bom indicador deste envolvimento dos investigadores, indústria farmacêutica e doentes é o número (1392) de ensaios clínicos registados no *site* oficial www.clinicaltrials.gov. Os resultados são ainda modestos, se considerarmos o objectivo primário de estabilizar a doença e o número de fármacos disponíveis. Os tratamentos sintomáticos aprovados têm benefícios confirmados na cognição, funcionalidade e qualidade de vida do doente/cuidadores e impacto nos custos assistenciais. Relativamente a uma hipotética intervenção mais sustentada, foram desenvolvidos novos paradigmas de investigação clínica em que os alvos terapêuticos são os mecanismos básicos de neurodegenerescência. A sua implementação nos ensaios clínicos mais recentes, abre perspectivas aos tratamentos de prevenção e de estabilização nos estádios mais precoces de doença. O futuro dirá se esta estratégia individualizada com fármacos que actuam em alvos patológicos muito específicos tem sucesso. Admite-se, contudo, que as doenças complexas e multifactoriais como a Doença de Alzheimer poderão necessitar de abordagens direccionadas a múltiplas vertentes do metabolismo e da neurotransmissão (“multi-target-therapies”), ou seja, uma associação racional de terapêuticas. ■

Referências

1. Ferri C P, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005;366:2112-17.
2. World Health Organization. World health report 2003: Shaping the future. [consult. March 2014]. Disponível em [www:<URL: http://www.who.int/whr/2003/en/whr03_en.pdf>](http://www.who.int/whr/2003/en/whr03_en.pdf).
3. Jellinger KA. Recent advances in our understanding of neurodegeneration. *J Neural Transm* 2009;116:1111-62.
4. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurology* 2010;9:119-28.
5. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurology* 2007;6:734-46.
6. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2011;7:263-69.
7. Birks, J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD005593.
8. Doody RS, Stevens JC, Beck C, Dubinski RM. 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.
9. Waldemar G, Dubois B, Emre M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol* 2007;14:1-26.
10. Horta J, O'Brien JT, Gainottic G., Pirttila T., Popescu BO, Rektorova I et al. on Behalf of the EFNS Scientist Panel on Dementia EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2010;17:1236-48.
11. California Workgroup on Guidelines for Alzheimer's Disease Management. Guideline for Alzheimer's disease management. *Chicago (IL): Alzheimer's Association* 2008; Apr. 61 p.
12. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. London (UK) 2011 (Technology appraisal TA 217). [Consult. March 2014]. Disponível em [www:<URL: http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byID&o=13419>](http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byID&o=13419).
13. Verdelho, A. Recomendações para o diagnóstico da Doença de Alzheimer e de outras doenças associadas a demência: Orientações da EFNS. *Sinapse* 2008; Suppl 8: 68-93.
14. Santana, I. Recomendações Terapêuticas para o Tratamento da Demência. Cunha, L., Santana, I., Guerreiro, M., Firmino, H., Almeida, A.Reis, S. Novartis-Portugal 2009.
15. Vellas B, Andrieu S, Sampaio C, Wilcock G for the European Task Force Group. Disease-modifying trials in Alzheimer's disease: a European task force consensus. *Neurol* 2007;6:56-62.
16. Bowen DM, Smith CB, White P, Davison AN. Neurotransmitter-related enzymes and indices of hypoxia in senile dementia and other abiotrophies. *Brain* 1976;99:459-96.
17. Sims NR, Bowen DM, Smith CCT, Flack RH, Davison AN, Snowden JS. Glucose metabolism and acetylcholine synthesis in relation to neuronal activity in Alzheimer's Disease. *Lancet* 1980;1:333-6.
18. Nordberg A. Biological markers and the cholinergic hypothesis in Alzheimer's Disease. *Acta Neurol Scand* 1992;suppl 39:54-8.
19. Cummings JL, Kaufer D. Neuropsychiatric aspects of Alzheimer's disease: the cholinergic hypothesis revisited. *Neurology* 1996;50:876-83.
20. Davis KL, Thal, LJ, Gamzu ER, Davis CS, Woolson RF, Gracon SI et al. A double-blind, placebo-controlled, multicentre study of tacrine for Alzheimer's disease. The Tacrine Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1992;327:1253-9.
21. Rogers SL, Friedhoff, LT. Efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The Donepezil Study Group. *Dementia* 1996;7:293-303.
22. Corey-Bloom J, Anand R, Veach J. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmin tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychopharmacol* 1998;1:55-65.
23. Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W. Galantamine in AD: a 6 month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The Galantamine USA-1 Study Group. *Neurology* 2000;54:2261-8.
24. Klein J. Phenserine. *Expert Opin Investig Drugs* 2007;16:1087-97.
25. Hock C, Maddalena A, Heuser I. et al. Treatment with the selective muscarinic agonist talsaclidine decreases cerebrospinal fluid levels of total amyloid beta-peptide in patients with Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2000;920:285-91.
26. Hock C, Maddalena A, Raschig A. Müller-Spahn F, Eschweiler G, Hager K et al. Treatment with the selective muscarinic m1 agonist talsaclidine decreases cerebrospinal fluid levels of A beta 42 in patients with Alzheimer's disease. *Amyloid* 2003;10:1-6.
27. Nitsch R.M., Deng M., Tennis M., Schoenfeld D. & Growdon J.H. The selective muscarinic M1 agonist AF102B decreases levels of total Abeta in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2000;48:913-8.
28. Prickaerts J, Van Goethem NP, Chesworth R., Shapiro G, Boess FG, Methfessel C et al. EVP-6124, a novel and selective alpha7 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, improves memory performance by potentiating the acetylcholine response of alpha7 nicotinic acetylcholine receptors. *Neuropharmacology* 2012;62:1099-110.
29. Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S, Ding C. A 5 month, randomized, placebo controlled trial of galantamine in AD. The Galantamine USA-10 Study Group. *Neurology* 2000;54:2269-76.
30. Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Subbiah P, Whalen E, Donepezil MSAD Study Investigators Group. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;57:613-620.
31. Trinh NH, Hoblyn J, Mohanty S, Yaffe K. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis. *Journal of the American Medical Association* 2003;289:210-16.
32. Jones R. W., Soininen H., Hager K, Aarsland D, Passmore P, Murthy A et al. A multinational, randomized, 12-week study comparing the effects of donepezil and galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19(1):58-67.
33. Aguglia E., Onor M.L., Saina M, Maso E. An open-label, comparative study of rivastigmine, donepezil and galantamine in a real-world setting. *Curr Med Res Opin* 2004;20(11):1747-52.
34. Harry R. D. and Zakzanis K. K. A comparison of donepezil and galantamine in the treatment of cognitive symptoms of Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Hum Psychopharmacol* 2005;20(3):183-7.
35. Lopez-Pousa S., Turon-Estrada A., Garre-Olmo J., Pericot-Nierga I, Lozano-Gallego M, Vilalta-Franch M et al. Differential efficacy of treatment with acetylcholinesterase inhibitors in patients with mild and moderate Alzheimer's disease over a 6-month period. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005;19(4):189-95.
36. Bullock R, Touchon J, Bergman H, Gambina G, He Y, Rapatz G, Nagel J. Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period. *Current Medical Research Opinion* 2005;21:1317-27.
37. Winblad B, Cummings J, Andreasen N, et al. A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease – rivastigmine patch versus capsule. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;22:456-67.
38. Clegg A, Bryant J, Nicholson T, McIntyre L, De Broe S, Gerard K et al. Clinical and cost effectiveness of donepezil rivastigmine and galantamine for Alzheimer's disease: a rapid and systematic review. *Health Technology Assessments* 200; 5:1-137.
39. Cummings J, Froelich L, Black SE, Bakchine S, Bellelli G, Molinuevo JL et al. Randomized, double-blind, parallel-group, 48-week study for efficacy and safety of a higher-dose rivastigmine patch (15 vs. 10 cm²) in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012;33(5):341-53.
40. Farlow MR, Grossberg GT, Sadowsky CH, Meng X, Somogyi M. A 24-week, randomized, controlled trial of rivastigmine patch 13.3 mg/24 h versus 4.6 mg/24 h in severe Alzheimer's dementia. *CNS Neurosci Ther* 2013;19(10):745-52.
41. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S et al. Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005;352:2379-88.
42. Feldman HH, Ferris S, Winblad B, Sfikas N. Effect of rivastigmine on delay to diagnosis of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment: the InDDEX study. *Lancet Neurol*. 2007;6(6):501-12.
43. Winblad B, Gauthier S, Scinto L, Feldman H, Wilcock GK, Truyen L et al. Safety and efficacy of galantamine in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology* 2008;70:2024-35.
44. Bullock R, Touchon J, Bergman H, Gambina G, He Y, Rapatz G et al. Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period. *Current Medical Research Opinion* 2005;21:1317-27.
45. Burns A., Spiegel R., Quarg P. Efficacy of rivastigmine in subjects with moderately severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19:243-9.
46. Kurz A, Farlow M., Quarg P, Spiegel R. Disease stage in Alzheimer disease and treatment effects of rivastigmine. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004;18:123-8.
47. Feldman H., Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Hux M, Xu Y et al. Economic evaluation of donepezil in moderate to severe Alzheimer disease. *Neurology* 2004;63:644-50.
48. Galasko D., Kershaw PR, Schneider L, Zhu Y, Tariot PN.. Galantamine maintains ability to perform activities of daily living in patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1070-6.

49. Winblad B, Kilander L, Eriksson S, Minthon L, Båtsman S, Wetterholm AL, et al. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *The Lancet* 2006;367:1031-32.
50. De Felice FG, Velasco PT, Lambert MP, Viola K, Fernandez SJ, Ferreira ST, et al. Abeta oligomers induce neuronal oxidative stress through an N-methyl-D-aspartate receptor-dependent mechanism that is blocked by the Alzheimer drug memantine. *J Biol Chem* 2007; 282:11590-601.
51. Brito-Moreira J, Paula-Lima AC, Bomfim TR, Oliveira FB, Sepúlveda FJ, De Mello FG, et al. Abeta oligomers induce glutamate release from hippocampal neurons. *Curr Alzheimer* 2011;Res 8:552-62.
52. Ferreira IL, Bajouco LM, Mota SI, Auberson YP, Oliveira CR, Rego AC. Amyloid beta-peptide 1-42 disturbs intracellular calcium homeostasis through activation of GluN2B containing N-methyl-d-aspartate receptors in cortical cultures. *Cell Calcium* 2012;51:95-106.
53. Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, Ott BR, Graham SM, Olin JT et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:704-15.
54. Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14:135-46.
55. Reisberg B, Doody R, Stoffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ. Memantine Study Group. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *New Eng J Med* 2003;348:1333-41.
56. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *J Amr Med Assoc* 2004;291:317-24.
57. Wimo A, Winblad B, Stöfler A, Wirth Y, Möbius HJ. Resource utilisation and cost analysis of memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Pharmacoeconomics* 2003;21:327-340.
58. Areosa Sastre A, Sherriff F, McShane R. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jul 20;(3):CD003154. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD003154.
59. Hartmann S and Möbius HJ. Tolerability of memantine in combination with cholinesterase inhibitors in dementia therapy. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18:81-5.
60. Dantoine, T, Auriaconbe S, Sarazin M, Becker H, Pèrè J-J, Bourdeix I. Rivastigmine monotherapy and combination therapy with memantine in patients with moderately severe Alzheimer's disease who failed to benefit from previous cholinesterase inhibitor treatment. *Int J Clin Pract* 2006;60:110-8.
61. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR, Schafer K, Grundman M et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatments for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *New Eng J Med* 1997; 336:1216-22.
62. Miller ER III, Pastor-Barrisus R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E.. Meta-analysis: high dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Annals Int Med* 2005;142:37-46.
63. Chiu CC, Su KP, Cheng TC, Liu HC, Chang CJ, Dewey ME et al.: The effects of omega-3 fatty acids monotherapy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a preliminary randomized double-blind placebo-controlled study. *Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:1538-44.
64. Yuorke-Mauro K, McCarthy D, Bailey-Hall E, Nelson EB, Blackwell A, MIDAS-Investigators. Results of MIDAS trial; effects of docosahexaenoic acid physiological and safety parameters in age-related cognitive decline. *Alzheimers Dement* 2009; Supp11(5): 84.
65. Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jonhagen M, Cederholm T, Basun H, Faxén-Irving G, Garlind A et al. Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegaAD study: A randomized double-blind trial. *Arch Neurol* 2006; 63:1402-408.
66. Hjorth E, Zhu M, Toro VC, Vedin I, Palmblad J, Cederholm T et al. Omega-3 Fatty Acids enhance phagocytosis of Alzheimer's Disease-related Amyloid-42 by human microglia and decrease inflammatory markers. *Journal of Alzheimer's Disease* 2013;35: 697-713.
67. Kanowski S, Herrmann WM, Stephan K, Wierich W, Horr R. Proof of efficacy of the of the ginkgo biloba for dementia special extract EGB 761 in outpatients suffering from mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type or multi-infarct dementia. *Pharmacopsychiatry* 1996;29:47-56.
68. Le Bars PL, Katz MM, Berman N, Itil TM, Freedman AM, Schatzberg AF. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. North American EGB Study Group. *J Amr Med Assoc* 1997;278:1327-32.
69. Van Dongen M, Van Rossum E, Kessels A, Sielhorst H, Knipschild P. Ginkgo for elderly people with dementia and age-associated memory impairment. *J Clin Epid* 2003;56(4):367-76.
70. DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Ives DG, Saxton JA et al; Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) Study Investigators. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300(19):2253-62. Erratum in: *JAMA.* 2008 Dec 17;300(23):2730.
71. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289:2651-62.
72. McGeer PL, Schultz M, McGeer EG. Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies. *Neurology* 1996;43:1609-11.
73. Rogers J, Kirby LC, Hempelman SR, Berry DL, McGeer PL, Kaszniak AW et al. Clinical trial of indomethacin in Alzheimer's disease. *Neurology* 1993;43:1609-11.
74. Reines SA, Block GA, Morris JC, Liu G, Nessler ML, Lines CR et al. Rofecoxib: no effect on Alzheimer's disease in a 1-year, randomized, blinded, controlled study. *Neurology* 2004;62:66-71.
75. Thal LJ, Ferris SH, Kirby L, Block GA, Lines CR, Yuen E et al. A randomized, double-blind study of rofecoxib in patients with mild cognitive impairment. *Neuropsychopharm.* 2005;30(6):1204-15.
76. Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA. Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000;356:1627-31.
77. Wolozin B, Kellman W, Rousseau P, Celesia GG, Siegel G. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 2000;57:1439-43.
78. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM et al. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
79. Sparks DL, Sabbagh MN, Connor DJ, Lopez J, Launer LJ, Petanceska S et al. Atorvastatin therapy lowers circulating cholesterol but not free radical activity in advance of identifiable clinical benefit in the treatment of mild-to-moderate AD. *Curr Alzheimer Res* 2005;2:343-53.
80. Feldman HH, Doody RS, Kivipelto M, Sparks DL, Waters DD, Jones RW et al. Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease: LEADe. *Neurology* 2010;74:956-64.
81. Carlsson CM, Gleason CE, Hess TM, Moreland KA, Blazel HM, Kosciak RL et al. Effects of simvastatin on cerebrospinal fluid biomarkers and cognition in middle-aged adults at risk for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2008;13(2):187-97.
82. Scott HD, Laake K. Statins for the prevention of Alzheimer's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001; issue 3. art. no.: CD003160. DOI: 10.1002/14651858. CD003160.
83. Wharton W, Stein, JH, Korczak S, Sachs J, Olson SR, Zetterberg H., et al. The effects of ramipril in individuals at risk for Alzheimer's disease: results of a pilot clinical trial. *J Alzheimers Dis* 2012;32:147-56.
84. Doody RS, Gravelova SI, Sano M, Thomas RG, Aisen PS, Bachurin SO et al. Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behaviour and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2008;372:207-15.
85. Medivation. Pfizer and Medivation announce results from two phase 3 studies in dimebon (atrepirdina) Alzheimer's disease clinical development program 2010.
86. Watson GS, Cholerton BA, Reger MA, Baker LD, Plymate SR, Asthana S et al. Preserved cognition in patients with early Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment during treatment with rosiglitazone: a preliminary study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13:950-58.
87. Craft S, Baker LD, Montine TJ, Minoshima S, Watson GS, Claxton A, et al. Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial. *Arch Neurol* 2012;69: 29-38.
88. Eriksdotter JM, Nordberg A, Amberla K, Backman L, Ebendal T, Meyerson B et al. Intracerebroventricular infusion of nerve growth factor in three patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998; 9: 246-57.
89. NsGene. Advanced encapsulated cell biodelivery product for Alzheimer's disease successfully implanted in six patients (2008).
90. Seo, SW. et al. in Alzheimer's Association International Conference 2013 (Boston, U.S.A., 2013).
91. Vellas B, Andrieu S, Sampaio C, Coley Nand Wilcock G, et al. Endpoints for trials in Alzheimer's disease: a European task force consensus. *Lancet Neurol.* 2008 May; 7; 5: 436-50.
92. Galasko D, Bennett D, Sano M, Ernesto C, Thomas R, Grundman M et al. An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. The Alzheimer's disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997;11(Suppl2): S33-39
93. Mangalalache F, Solomon A, Winblad B, Mecocci P, Kivipelto M. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *Lancet Neurol* 2010; 9: 702-16.
94. May PC, et al. in Meeting of the Society for Neuroscience 2012 (New Orleans, 2012).
95. Portelius E. et al. in 11th International Conference on Alzheimer's & Parkinson's diseases Suppl. 1 (Neurodegen Dis Florence, Italy 2013).
96. Forman MS et al. in Alzheimer's Association International Conference 2013 (Boston, U.S.A., 2013).
97. Doody RS, et al. A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2013;369:341-50.



98. Hopkins CR. ACS chemical neuroscience molecule spotlight on ELND006: another gamma-secretase inhibitor fails in the clinic. *ACS Chem Neurosci* 2011;2:279-80.
99. Coric V, et al. in Alzheimer's Association International Conference 2013 (Boston, U.S.A., 2013).
100. Green RC, Schneider LS, Amato DA, Beelen AP, Wilcock G, Swabb EA et al. Effect of tarenflurbil on cognitive decline and activities of daily living in patients with mild Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302:2557-64.
101. Aisen PS, Saumier D, Briand R, Laurin J, Gervais E, Tremblay P, et al. A Phase II study targeting amyloid-beta with 3APS in mild-to-moderate Alzheimer disease. *Neurology* 2006;67:1757-63.
102. Regland B, Lehmann W, Abedini I, Blennow K, Jonsson M, Karlsson I, et al. Treatment of Alzheimer's disease with clioquinol. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001;12:408-14.
103. Lannfelt L, Blennow K, Zetterberg H, Batsman S, Ames D, Harrison J, et al. Safety, efficacy, and biomarker findings of PBT2 in targeting Abeta as a modifying therapy for Alzheimer's disease: a phase IIa, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:779-86.
104. Salloway S, Sperling R, Keren R, Porsteinsson AP, van Dyck CH, Tariot PN et al. A phase 2 randomized trial of ELND005, scyllo-inositol, in mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology* 2011;77:1253-62.
105. Black R., et al. in Alzheimer's Association International Conference 2013 (Boston, U.S.A., 2013).
106. Schenk D, Barbour R, Dunn W, Gordon G, Grajeda H, Guido T et al. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 1999; 8,400:173-7.
107. Schenk D. Amyloid- β immunotherapy for Alzheimer's disease: the end of the beginning. *Nature Reviews Neuroscience* 2002;3:824-28.
108. Nicoll JA, Wilkinson D, Holmes C, Steart P, Markham H, Weller RO. Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide: a case report. *Nat Med*. 2003 Apr; 9:448-52.
109. Holmes C, Boche D, Wilkinson D, Wilkinson D, Yadegarfar G, Hopkins V, Bayer A et al. Long-term effects of A β 42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *The Lancet* 2008; 372:216-223.
110. Gilman, S, Koller M, Black RS, Jenkins L, Griffith SG, Fox NC, et al. Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology* 2005; 64:1553-62.
111. Salloway, R. et al. in EFNS 70 (*Eur J Neurol, Stockholm* 2012).
112. Sperling, R. et al. in EFNS 70 (*Eur J Neurol Stockholm* 2012).
113. Carlson, C. et al. in Alzheimer's Association International Conference 2013 (Boston, U.S.A., 2013).
114. Delrieu J, Ousset PJ & Vellas B. Gantenerumab for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Biol Ther* 2012;12:1077-86.
115. Mullard A. Sting of Alzheimer's failures offset by upcoming prevention trials. *Nat Rev Drug Discov* 2012;11:657-60.
116. Dodel, R.C. et al. Intravenous immunoglobulins containing antibodies against beta-amyloid for the treatment of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1472-4.
117. Relkin, NR, Szabo P, Adamiak B, Burgut T, Monthe C, Lent RW et al. 18-Month study of intravenous immunoglobulin for treatment of mild Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* 2009;30:1728-36.
118. Dodel R, Rominger A, Bartenstein P, Barkhof F, Blennow K, Förster S, et al. Intravenous immunoglobulin for treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding trial. *Lancet Neurol* 2013;12:233-43.
119. Relkin, N. in Alzheimer's Association International Conference 2013 (Boston, U.S.A, 2013).
120. Tariot PN, Aisen PS. Can lithium or valproate untangle tangles in Alzheimer disease? *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 919-21.
121. Tariot PN, Aisen PS, Cummings J, et al. The ADCS valproate neuroprotection trial: primary efficacy and safety results. *Alzheimers Dement* 2009; 5 (suppl1): pag 84-85.
122. Hampel H, Ewers M, Bürger K, Annas P, Mörtberg A, Bogstedt A, et al. Lithium trial in Alzheimer's disease: a randomized, single-blind, placebo-controlled, multicenter 10-week study. *J Clin Psychiatry* 2009; 70, 922-31.
123. Forlenza OV, Diniz BS, Radanovic M, Santos FS, Talib LL, Gattaz WF. Disease-modifying properties of long-term lithium treatment for amnesic mild cognitive impairment: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* (2011); 198: 351-6

Rivastigmina no tratamento da demência da doença de Parkinson *Rivastigmine for the treatment of Parkinson's disease dementia*

João Massano^{1,2,3}

1-Serviço de Neurologia, Hospital Pedro Hispano/ULS Matosinhos, Portugal; 2-Departamento de Neurociências Clínicas e Saúde Mental, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal; 3-Departamento de Neurociências Clínicas, Hospital CUF Porto, Portugal

Resumo

Introdução: Na doença de Parkinson existe uma elevada prevalência de demência, que é cumulativa ao longo do curso da doença. A demência na doença de Parkinson (DDP) implica incapacidade adicional significativa, com perda de autonomia e alterações comportamentais problemáticas.

Objectivos: Revisão e síntese dos dados científicos publicados em relação aos resultados da utilização clínica da rivastigmina na DDP.

Desenvolvimento: Foi publicado em 2004 o ensaio clínico EXPRESS, controlado, aleatorizado, com dupla ocultação, que mostrou a eficácia na DDP da rivastigmina em cápsulas até 12 mg/dia relativamente ao placebo nos domínios cognitivo, comportamental e funcional. A fase aberta deste estudo mostrou benefícios a longo prazo do tratamento com rivastigmina na DDP. A maioria dos eventos adversos associados à rivastigmina foi de natureza colinérgica e implicou abandonos da terapêutica. No ensaio clínico IDEAL, aleatorizado, com dupla ocultação e desenho *double dummy* o sistema transdérmico (ST) de rivastigmina mostrou ter eficácia comparável às cápsulas nas doses mais elevadas, na Doença de Alzheimer. A tolerabilidade foi semelhante entre o ST e o placebo, e superior à das cápsulas. Um ensaio aberto aleatorizado recentemente publicado comparou a segurança a longo prazo da rivastigmina em cápsulas (12 mg/dia) e ST (9,5 mg/24h) no tratamento da DDP, demonstrando segurança comparável de ambas as formulações, tendo sido observada uma incidência maior de efeitos colinérgicos com as cápsulas e o surgimento de eritema cutâneo numa pequena parte dos doentes tratados com ST.

Conclusões: Os dados científicos disponíveis apontam inequivocamente no sentido de que a rivastigmina é um fármaco eficaz e seguro no tratamento da DDP. A literatura suporta a utilidade clínica das cápsulas (até 12 mg por dia) e sistema transdérmico (9,5mg/24h) na DDP, com claras vantagens de tolerabilidade da formulação mais recente, com excepção do eritema, que implica abandono da terapêutica num pequeno número de casos. A rivastigmina pode ser considerada um fármaco de tratamento de primeira linha no tratamento da DDP, sendo o ST uma formulação vantajosa do ponto de vista clínico.

Abstract

Introduction: There is a high prevalence of dementia in Parkinson's disease, which is cumulative along disease course. Parkinson's disease dementia (PDD) causes additional significant disability, with loss of independence and troublesome behavioral disorders.

Aim: Review and synthesis of published scientific data regarding the clinical results of rivastigmine in PDD.

Results: The EXPRESS trial was published in 2004; this was randomized, controlled, double-blind trial that demonstrated the efficacy of rivastigmine capsules (up to 12 mg/day) in PDD, concerning cognition, behavioral and activities of daily living. The open label extension phase of this trial showed clinical long term benefits of rivastigmine in PDD. Most adverse events associated with rivastigmine were cholinergic, and caused interruption of therapy in some cases. The IDEAL trial, a randomized, double blind, double dummy trial enrolling Alzheimer's disease patients only, demonstrated that the rivastigmine transdermal patch and the capsules were equally effective at the higher dosages. Tolerability was similar to patch and placebo, and much better than to capsules. A recently published randomized open label study compared the long-term safety of rivastigmine capsules (12 mg/day) and patch (9.5 mg/24h) in PDD, showing that safety was similar for both formulations, but a higher incidence of cholinergic adverse events was seen with capsules, and skin erythema was noticed in a small portion of patients treated with the transdermal patch.

Conclusion: Available scientific data suggest that rivastigmine is an effective and safe drug for the treatment of PDD. Literature supports the clinical usefulness of both capsules (up to 12 mg/day) and transdermal patch (9.5 mg/24h), with additional benefits with the latter concerning tolerability, with the exception of erythema, which leads to treatment discontinuation in a small portion of cases. Rivastigmine is a leading drug in the treatment of PDD, and transdermal patch is a clinically valuable option.

Informações:

Artigo de Revisão,
publicado em Sinapse,
SUPLEMENTO 1, Volume 14,
Número 1, Maio de 2014.
Versão eletrónica em
www.spneurologia.com
© 2014 Sociedade Portuguesa
de Neurologia. Todos os direitos reservados.

Palavras-chave:

Doença de Parkinson
Demência
Rivastigmina
Acetilcolina
Acetilcolinesterase
Inibidores das colinesterases
Ensaio clínico

Key-words:

Parkinson disease
Dementia
Rivastigmine
Acetylcholine
Acetylcholinesterase
Cholinesterase inhibitors
Clinical trial

Correspondência com o autor:

João Massano
Serviço de Neurologia
Hospital Pedro Hispano/ULS
Matosinhos
Rua Dr. Eduardo Torres s/n,
4464-513 Senhora da Hora,
Matosinhos, Portugal
jmassano@med.up.pt

Introdução

A demência tende a ocorrer tardiamente no curso da doença de Parkinson (DP), mas uma proporção significativa de doentes apresenta défices cognitivos desde as fases motoras iniciais da doença^{1,2}. A prevalência da demência na doença de Parkinson (DDP) aumenta à medida que a doença progride e pode atingir 80% dos doentes ao fim de 20 anos de evolução clínica³. A demência traz uma sobrecarga adicional para os doentes e cuidadores, numa doença intrinsecamente onerosa, uma vez que se associa a diminuição da qualidade de vida, perda de autonomia e aumento do risco de institucionalização e de morte na DP².

O fenótipo e as alterações neuropatológicas da DDP apresentam muitas características semelhantes à Demência com corpos de Lewy, outra sinucleinopatia^{2,4}. Do ponto de vista neuroquímico os sintomas cognitivos e comportamentais têm sido correlacionados com graves défices de neurotransmissão colinérgica na DDP^{2,5}, o que resultou naturalmente na hipótese de que os inibidores das colinesterases poderiam revelar-se clinicamente úteis nesta situação.

Este artigo tem como objectivos rever e sintetizar pragmaticamente os dados científicos publicados sobre a utilização clínica da rivastigmina na DDP, nomeadamente eficácia, tolerabilidade e segurança.

Metodologia

Foi feita uma pesquisa bibliográfica electrónica na PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), usando a expressão de busca “((Parkinson disease dementia) OR Parkinson disease[MeSH Terms]) AND rivastigmine”, usando como único filtro a data de publicação e definindo apenas o valor máximo desta (28/02/2014). A pesquisa retornou 107 artigos, que foram individualmente escrutinados no sentido de determinar se o tema tratado no artigo era pertinente. O autor pesquisou ainda manualmente o seu arquivo bibliográfico pessoal a fim de rastrear a existência de outros artigos úteis para o texto em questão. Numa primeira fase foram excluídas publicações com dados duplicados. Foram ainda excluídos os estudos que tivessem incluído um número baixo de participantes, pelas limitações estatísticas inerentes (4 publicações entre 2001 e 2006, com número de doentes incluídos entre 5 e 28). Foram identificadas 3 publicações relevantes veiculando dados originais sobre o uso da rivastigmina no tratamento da DDP.

Resultados: rivastigmina no tratamento da demência da doença de Parkinson

1) Dados provenientes de ensaios clínicos com dupla ocultação

Em 2004 foi publicado no *The New England Journal of Medicine* o ensaio clínico EXPRESS, controlado, multicêntrico e multinacional, conduzido sob dupla ocultação (6). Neste ensaio, que durou 24 semanas, Emre e colaboradores incluíram indivíduos com DP e demência ligeira a moderadamente grave, definida por pontuações entre 10 e

24 no *Mini Mental State Examination* (MMSE). Dos 541 doentes incluídos e aleatorizados na razão de 2 para 1, respectivamente para os grupos de fármaco activo (rivastigmina 3 a 12 mg por dia em cápsulas por via oral) e comparador (placebo), completaram o estudo 410 indivíduos. As características clínicas e demográficas basais dos dois grupos eram similares.

A eficácia das intervenções foi medida através de vários instrumentos, no sentido de investigar efeitos cognitivos, comportamentais e funcionais. As variáveis de eficácia primárias foram a variação dos valores entre a linha de base e as 24 semanas na sub-escala cognitiva da *Alzheimer's Disease Assessment Scale* (ADAS-cog) e na escala *Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinical Global Impression of Change* (ADCS-CGIC). As variáveis de eficácia secundária foram a variação dos valores entre a linha de base e as 24 semanas na *Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living* (ADCS-ADL), *Neuropsychiatric Inventory* de 10 itens (NPI-10), MMSE, testes de atenção da *Cognitive Drug Research* (CDR), Teste de Fluência Verbal (TFV) e Teste de Desenho do Relógio de 10 pontos (TDR-10).

Em relação à tolerabilidade e segurança foram registados os eventos adversos e feita monitorização laboratorial, electrocardiográfica, dos sinais vitais e do peso corporal; a *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* parte III (UPDRS-III) foi avaliada inicialmente, às 16 e 24 semanas, de forma a monitorizar mudanças nos sintomas de parkinsonismo.

A análise de eficácia incluiu 501 doentes, tendo sido excluídos 27 doentes no grupo da rivastigmina e 13 no grupo placebo. A taxa de abandonos (*dropout*) do estudo foi de 24,2% (n=131), sobretudo por eventos adversos (17,1% no grupo da rivastigmina, 7,8% no grupo placebo). A dose média diária de rivastigmina foi de 8,6 mg; no final do estudo 55,5% dos doentes tomava 9 a 12 mg de rivastigmina por dia, 21,0% tomava 6-9 mg/dia, 22,9% tomava 3-6 mg/dia e 0,6% tomava menos de 3 mg/dia.

Às 24 semanas verificaram-se diferenças significativas a favor da rivastigmina, nos seguintes parâmetros:

- ADAS-cog: melhoria de 2,1 pontos ou 8,8% (grupo placebo piorou 0,7 pontos ou 2,9%)
- ADCS-CGIC (p=0,007)
- ADCS-ADL (p=0,02), NPI-10 (p=0,02), MMSE (p=0,03), testes de atenção da CDR (p=0,009), TFV (p<0,001) e TDR-10 (p=0,02)

Os eventos adversos (EA) foram maioritariamente ligeiros ou moderados. A percentagem de EA graves foi semelhante nos dois grupos; foram registadas 11 mortes, 4 no grupo da rivastigmina e 7 no grupo placebo. Os EA observados foram maioritariamente de natureza colinérgica, nomeadamente náuseas (29% no grupo da rivastigmina, 11,2% no grupo placebo) e vômitos (16,6% e 1,7%). Estes EA foram os que mais contribuíram para os abandonos do estudo. Os sintomas de parkinsonismo foram reportados como EA mais frequentemente no grupo da rivastigmina, sobretudo o tremor, que causou o abandono de 1,7% de doentes neste grupo (nenhum no grupo placebo). Não se

verificaram diferenças no valor total da UPDRS-III entre os 2 grupos.

Foi organizada uma fase de extensão do ensaio com todos os doentes selecionados para tratamento activo (7), de forma a verificar os efeitos a longo prazo do tratamento com rivastigmina cápsulas na DDP. Foram incluídos 334 doentes, dos quais 273 completaram o estudo. Às 48 semanas verificou-se que os doentes tratados com rivastigmina desde a fase de ocultação mantiveram os benefícios na ADAS-cog e que os doentes que mudaram de placebo para rivastigmina beneficiaram de uma melhoria cognitiva média semelhante à dos doentes tratados com rivastigmina desde o início do ensaio. O perfil de EA foi comparável ao da fase de dupla ocultação.

Nesta análise prospectiva, os investigadores do estudo EXPRESS tentaram ainda verificar a utilidade específica da rivastigmina nos doentes com DDP e alucinações visuais (AV). Na DDP estas tendem a ser bem formadas, geralmente assumindo formas humanas ou de animais, mas podem surgir apenas como vultos inespecíficos e serem bastante fugazes; podem ser bastante perturbadoras para os doentes e contribuir para o surgimento de ansiedade e agitação (2). O estudo incluiu 188 doentes com AV (118 sob rivastigmina, 70 sob placebo) e 348 doentes sem AV (239 e 109). Verificou-se benefício clínico da rivastigmina em ambos os grupos, mas o efeito parece mais acentuado no grupo com AV (7).

Assim, o estudo EXPRESS veio mostrar que os doentes com DDP tratados com rivastigmina melhoram moderada mas significativamente em relação aos tratados com placebo nos domínios cognitivo, funcional e comportamental. A magnitude desta melhoria nos outcomes primários parece comparável à observada na Doença de Alzheimer^{8,9}. No entanto, há uma incidência significativamente maior de EA no grupo tratado com rivastigmina em cápsulas, sobretudo de natureza colinérgica, o que está de acordo com o mecanismo de ação do fármaco. Neste contexto, uma percentagem significativa de doentes não atingiu as doses mais elevadas e mais eficazes do fármaco, o que sugere que, se este fosse melhor tolerado, tal poderia resultar em doses médias mais elevadas e porventura em taxas de retenção de tratamento mais favoráveis.

Os resultados do estudo IDEAL, posteriormente divulgados e que incluiu doentes de Alzheimer apenas, vieram mostrar que é possível aumentar bastante a tolerabilidade à rivastigmina, nomeadamente em relação aos EA colinérgicos, se for utilizado um sistema transdérmico (ST) de libertação controlada – a incidência destes EA no grupo tratado com rivastigmina transdérmica foi sobreponível à do grupo placebo e significativamente inferior à da rivastigmina em cápsulas, tendo sido objectivada eficácia semelhante nos grupos com doses mais elevadas de ambas as formulações (cápsulas 12 mg/dia e ST 9,5 mg/24h) (10). Este ensaio clínico, de desenho robusto, veio contribuir decisivamente para a percepção de uma eventual utilidade clínica do ST de rivastigmina no tratamento da DDP. Com base nestes dados, a rivastigmina transdérmica foi aprovada pela *Food and Drug Administration* nos Estados Unidos para

o tratamento da DDP ligeira a moderada (http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/022083lbl.pdf).

Até à data não foram publicados ensaios clínicos controlados, aleatorizados e com dupla ocultação comparando a formulação transdérmica e as cápsulas administradas por via oral na DDP, mas há dados importantes a ter em conta, abordados em seguida.

2) Dados provenientes de estudos abertos

Dez anos depois da publicação do estudo EXPRESS, Emre e colaboradores divulgaram os resultados de um estudo aberto, prospectivo, aleatorizado, multicêntrico e multinacional que incluiu doentes com DDP (11). Durou 76 semanas e o objectivo principal foi avaliar a segurança e o efeito sobre os sintomas motores, a longo prazo, da rivastigmina (cápsulas 12 mg/dia e ST 9,5 mg/24h) em doentes com DP e demência ligeira a moderadamente grave (MMSE 10 a 26 na fase de screening). Foram aleatorizado 583 doentes, 295 para as cápsulas e 288 para ST; os dois grupos apresentavam características basais semelhantes. Os outcomes primários do estudo foram de segurança: EA pré-definidos devido a agravamento dos sintomas motores da DP (incluindo quedas) e taxa de abandono da terapêutica devido a EA pré-definidos potenciais com as cápsulas. Foram também tidas em conta várias medidas de segurança secundárias, incluindo abandono devido a EA pré-definidos com o ST, frequência de EA e EA graves, valor na UPDRS-III, estadiamento segundo escala de Hoehn & Yahr, testes de função respiratória, incidência de hipotensão ortostática, entre outras. Outras medidas de secundária avaliaram a eficácia das intervenções (*Mattis Dementia Rating Scale* ou MDRS, escala ADCS-ADL e NPI-10).

A incidência de EA devido ao agravamento dos sintomas motores da DP (sobretudo tremor) foi 36,1% no grupo das cápsulas, o que provocou o abandono de 4,4% dos doentes. A incidência de EA devido ao agravamento dos sintomas motores da DP foi semelhante no grupo do ST (31,9%), mas houve menos doentes a experienciar tremor que no grupo das cápsulas. No grupo do ST 2,4% dos doentes abandonaram o tratamento devido ao agravamento motor. A proporção de doentes que sofreu pelo menos um EA ou que abandonou o tratamento devido a EA foi semelhante nos dois grupos. Os doentes reportaram náuseas em 40,5% dos casos com as cápsulas e 8,3% com o ST, vômitos em 15,3% versus 2,8% e diarreia em 9,2% vs. 5,6%, respectivamente. A incidência de quedas foi semelhante nos 2 grupos (17,1% vs. 20,1%). Verificou-se eritema no local da aplicação do ST em 13,9% dos doentes tratados com esta formulação (0% no grupo das cápsulas), portanto o segundo EA mais frequente neste grupo; na maioria das situações o eritema foi ligeiro e a taxa de abandono devido a este EA foi de 1,4%. A aderência do ST foi boa; 68,2% a 80,2% dos cuidadores reportaram que este estava completamente colado das 8 às 76 semanas.

Não houve diferenças entre os 2 grupos às 76 semanas em relação ao valor de UPDRS-III, estadiamento Hoehn & Yahr, hipotensão ortostática (tendência para menor incidência no grupo ST), função respiratória e dose total diária

ria de levodopa. O declínio na UDPRS-III foi o esperado para este lapso temporal na DP. O número de mortes durante o estudo foi igual em ambos os grupos.

Verificaram-se melhorias em ambos os grupos na MDRS e NPI-10 às 24 e 52 semanas, com deterioração progressiva do benefício. Verificou-se deterioração progressiva nos valores da ADCS-ADL em ambos os grupos em todos os períodos de avaliação. Na análise *intention to treat, last observation carried forward* (ITT-LOCF) houve uma melhoria estatisticamente significativa a favor das cápsulas às 24 e 76 semanas para a MDRS, às 52 e 76 semanas para a ADCS-ADL e às 24 e 76 semanas para o NPI-10. A análise *per protocol* não mostrou diferenças entre os 2 grupos. Uma sub-análise dos dados mostrou que não há diferenças entre os 2 grupos se o valor de MMSE for superior a 21 (demência mais ligeira), mas favorece as cápsulas no capítulo da eficácia se o valor for igual ou inferior a 21 (demência mais grave). Os autores especularam que a área sob a curva e concentração máxima no caso das cápsulas serão mais elevadas que com o ST, sendo a estimulação colinérgica suficiente em ambos os casos para obter melhorias nos doentes com demência mais ligeira, mas apenas as cápsulas terão essa capacidade nos casos mais graves devido às suas propriedades farmacocinéticas intrínsecas. A ser correcta esta hipótese, seria interessante testar uma formulação de ST capaz de fornecer fármaco em maiores concentrações plasmáticas, com potenciais vantagens na tolerabilidade em relação às cápsulas, o que seria uma adição muito interessante ao limitado arsenal terapêutico actualmente disponível para a DDP.

Conclusões

Os dados científicos publicados mostram que a rivastigmina é um medicamento eficaz no tratamento da DDP, com ganhos em vários aspectos clínicos nucleares. O perfil de segurança do medicamento tem-se mostrado muito satisfatório. A tolerabilidade parece ser menor que a do placebo, à custa sobretudo de EA colinérgicos, mas o único ensaio clínico aleatorizado e com dupla ocultação e desenho *double dummy*, conduzido apenas na Doença de Alzheimer, mostrou que a tolerabilidade do ST é comparável ao placebo e superior às cápsulas. Um ensaio aberto de longo prazo demonstrou que a rivastigmina é segura na DDP, tanto em cápsulas como em ST, com vantagens de eficácia para as cápsulas na população ITT-LOCF mas não numa análise *per protocol*. Ou seja, os dados originais

mais robustos actualmente publicados mostram que a rivastigmina é um fármaco útil no tratamento da DDP.

Mas será que a evidência publicada está de acordo com a prática clínica? A rivastigmina está disponível no mercado português há já vários anos – as cápsulas desde 1999 e o ST desde 2008 – pelo que existe já longa experiência clínica em várias síndromes demenciais, com ou sem aprovação terapêutica oficial (Alzheimer, corpos de Lewy, Parkinson, vascular). Na minha opinião, salvaguardando uma ausência de análise aprofundada de dados objectivos, pode dizer-se que os resultados dos estudos feitos na Doença de Alzheimer e na DDP parecem encontrar paralelo na prática clínica: em geral há melhorias clínicas modestas mas pragmaticamente importantes nos doentes tratados, que parecem mais evidentes naqueles que conseguem atingir doses mais elevadas (Massano, dados observacionais não publicados). No entanto, uma percentagem significativa de doentes sofre efeitos adversos colinérgicos, e uma proporção destes vê-se forçado a abandonar o medicamento – em todo o caso, os efeitos colinérgicos parecem ocorrer com frequência bastante menor nos doentes tratados com ST. No entanto, alguns doentes desenvolvem eritema e/ou prurido cutâneo local com o ST, sendo que parte destes abandonam o tratamento por este motivo. É indispensável minimizar este risco fornecendo as instruções correctas ao doente e ao cuidador: rotatividade na escolha do local de aplicação, acompanhada de cuidados de higiene e hidratação cutânea adequados.

Parece razoável assumir que a administração de rivastigmina poderá trazer benefícios mais marcados se for usada a formulação transdérmica, dado que os EA colinérgicos poderão ser menores, sendo possível administrar doses mais elevadas numa proporção maior de casos, e atingir maiores taxas de adesão à terapêutica. Esta opinião foi já expressa também por outros autores (12,13). A rivastigmina é um fármaco de primeira linha no tratamento da DDP e o ST é uma formulação vantajosa na prática clínica.

Declaração de conflitos de interesses

O autor atuou como consultor e/ou recebeu patrocínios para deslocações a reuniões científicas/formativas das empresas Bial, Boehringer Ingelheim, Grünenthal, Ipsen, Novartis e Tecnifar. Recebeu bolsa de investigação do Centro de Investigação Clínica do Centro Hospitalar São João (não relacionada com o presente trabalho). ■

Bibliografia

1. Massano J, Bhatia KP. Clinical approach to Parkinson's disease: features, diagnosis, and principles of management. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2(6):a008870.
2. Meireles J, Massano J. Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease: clinical features, diagnosis, and management. *Front Neurol* 2012;3:88.
3. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008;23(6):837-44.
4. Taipa R, Pinho J, Melo-Pires M. Clinico-pathological correlations of the most common neurodegenerative dementias. *Front Neurol* 2012;3:68.
5. Bohnen NI, Kaufer DI, Ivancic LS, et al. Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease: an in vivo positron emission tomographic study. *Arch Neurol* 2003;60(12):1745-8.
6. Emre M, Aarsland D, Albanese A, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351(24):2509-18.
7. Poewe W, Wolters E, Emre M, et al; EXPRESS Investigators. Long-term benefits of rivastigmine in dementia associated with Parkinson's disease: an active treatment extension study. *Mov Disord* 2006;21(4):456-61.
8. Clegg A, Bryant J, Nicholson T, et al. Clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, and galantamine for Alzheimer's disease. A systematic review. *Int J Technol Assess Health Care* 2002;18(3):497-507.
9. Doody RS, Stevens JC, Beck C 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(9):1154-66.
10. Winblad B, Grossberg G, Frölich L, et al. IDEAL: a 6-month, double-blind, placebo-controlled study of the first skin patch for Alzheimer disease. *Neurology* 2007;69(4 Suppl 1):S14-22.
11. Emre M, Poewe W, De Deyn PP, et al. Long-term safety of rivastigmine in parkinson disease dementia: an open-label, randomized study. *Clin Neuropharmacol* 2014;37(1):9-16.
12. Cummings J, Winblad B. A rivastigmine patch for the treatment of Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia. *Expert Rev Neurother* 2007;7(11):1457-63.
13. Chitnis S, Rao J. Rivastigmine in Parkinson's disease dementia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2009;5(8):941-55.

ARTIGO DE REVISÃO

Papel dos anti-demenciais nos sintomas neuropsiquiátricos da Doença de Alzheimer

The role of anti-dementia drugs in neuropsychiatric symptoms of Alzheimer's Disease

Cláudia Guarda

Serviço de Neurologia, Hospital Garcia de Orta, Almada

Informações:

Artigo de Revisão,
publicado em Sinapse,
SUPLEMENTO 1, Volume 14,
Número 1, Maio de 2014.
Versão eletrónica em
www.spneurologia.com
© 2014 Sociedade Portuguesa
de Neurologia. Todos os direi-
tos reservados.

Palavras-chave:

Inibidores da colinesterase
Memantina
Anti-demenciais
Sintomas neuropsiquiátricos
Demência
Doença de Alzheimer

Key-words:

Cholinesterase inhibitors
Memantine
Anti-dementia drugs
Neuropsychiatric symptoms
Dementia
Alzheimer's disease

Correspondência

com o autor:

Cláudia Guarda
Serviço de Neurologia
Hospital Garcia de Orta
Avenida Torrado da Silva,
2801-951 Almada, Portugal
cguarda@gmail.com

Resumo

A Doença de Alzheimer é caracterizada por deterioração cognitiva e incapacidade funcional progressiva. Os sintomas comportamentais e psicológicos são muito prevalentes causando importante sofrimento ao doente e cuidadores. Para os clínicos que tratam esta patologia estas alterações são um desafio, pelas dificuldades no seu tratamento e controlo. Não existem fármacos recomendados para os sintomas neuropsiquiátricos, mas os anti-demenciais aprovados para o tratamento da Doença de Alzheimer parecem ter efeitos benéficos no seu manejo.

Abstract

Alzheimer's Disease is characterized by cognitive decline and functional impairment. The behavioural and psychological symptoms are highly prevalent and cause important distress to the patient and caregiver. To the physician that treats this pathology, these changes are a challenge, for the difficulties in their treatment and control. There is no recommended therapy for neuropsychiatric symptoms, but the approved anti-dementia drugs seem to have beneficial effects in their management.

Introdução

Cerca de 35,6 milhões de pessoas sofrem de demência no mundo inteiro, sendo que os números tendem a dobrar em cada 20 anos, com estimativas de 65.7 milhões de doentes em 2030 e 115.4 milhões em 2050. Este aumento será á custa, predominantemente, dos países com baixo e médio rendimento e a maioria destes doentes vai ter Doença de Alzheimer (DA)¹. Em Portugal a prevalência e incidência é desconhecida, sendo que as estimativas se baseiam em extrapolações dos países europeus. Um estudo com base populacional feito entre 2003 e 2008 descreveu uma prevalência global de demência em 2,7%, numa população urbana e rural do norte do país².

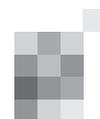
A DA é uma doença neurodegenerativa que causa deterioração cognitiva progressiva e declínio funcional. Os sintomas psicológicos e comportamentais são, no entanto, muito comuns surgindo em qualquer ponto da evolução da doença, sendo muito difíceis de lidar, pelos cuidadores

e profissionais de saúde, causando também sofrimento ao próprio doente³.

O objectivo deste artigo é rever os sintomas neuropsiquiátricos e o papel que os anti-demenciais podem desempenhar na sua modulação e tratamento.

Sintomas neuropsiquiátricos na Doença de Alzheimer

Durante o decurso da demência, quase universalmente, os doentes desenvolvem pelo menos um sintoma comportamental ou psicológico^{4,5}. Também denominados de sintomas neuropsiquiátricos, estes têm sido descritos, estudados e abordados de diferentes formas e com diferentes definições na literatura disponível, por raramente cumprirem critérios de diagnóstico de uma entidade patológica psiquiátrica³. Por este motivo, actualmente, tenta-se abordá-los por uma terminologia descritiva ou englobar em síndromes comportamentais. Assim, geral-



mente consegue-se classificar as alterações neuropsiquiátricas mais frequentes em hiperactividade ou agitação, perturbações do humor, apatia e psicose^{5,6}.

A hiperactividade ou agitação vai ser caracterizada por agressão verbal ou física contra ao próprio, outras pessoas ou objectos, resistência aos cuidados e comportamento social inapropriado. A sua prevalência varia entre 20% a 80%^{7,8}, sendo que surge isolada ou pode ocorrer com psicose ou depressão⁹. O início súbito de agitação deve ser presumido estar relacionado com factores desencadeantes, como síndrome confusional agudo, devido nomeadamente a intercorrências infecciosas e metabólicas.

As perturbações do humor mais comuns são predominantemente dentro do espectro da depressão, como a tristeza, choro fácil, irritabilidade, com uma prevalência de cerca de 40-70%, sendo frequente a co-ocorrência de ansiedade. Os sintomas do tipo maníaco, como elação do humor, são raros (cerca de 6%), sendo que não têm grande aumento ao longo da evolução da DA^{10,11}.

A apatia afecta cerca de 40-70% dos doentes com DA e consiste na falta de iniciativa, interesse ou prazer, com resposta afectiva limitada^{10,11}.

Na psicose os sintomas mais habituais são os delírios, ideação persecutória, paramnésias reduplicativas e alucinações. A prevalência de ideias delirantes nos doentes com DA varia entre 9% a 63% (mediana 36%) e a das alucinações entre 4% a 41% (mediana de 18%)¹².

Estes sintomas variam consideravelmente entre doentes e durante a evolução da doença, aumentando usualmente em número e intensidade com a gravidade da demência. Estão relacionados com menor qualidade de vida, maior rapidez da progressão da demência e existe alguma evidência para a possibilidade de aumentarem a mortalidade destes doentes¹³. Devido a estes comportamentos serem disruptivos acarretam relevante sobrecarga dos cuidadores, tornando-se o principal motivo para institucionalização do doente, com maiores custos directos dos cuidados^{13,14}. Estes sintomas são, frequentemente, os que produzem mais sofrimento para os doentes e cuidadores, e são desafiantes para os profissionais de saúde em termos do seu manejo¹⁵.

Tratamento dos sintomas neuropsiquiátricos

Nos doentes que apresentem sintomas neuropsiquiátricos de gravidade ligeira a moderada, que não sejam perturbadores para o doente e que não se repercutam no seu funcionamento, poderá ser considerado não os tratar especificamente¹³.

A educação dos cuidadores torna-se essencial no conhecimento destes sintomas, para os poder reconhecer precocemente e antecipá-los em determinados contextos, para agirem de forma mais tolerante para o doente¹⁶. Também assim mais cedo procuram o apoio dos profissionais de saúde para intervenção ser mais ajustada e cuidadora³. De salientar que estes comportamentos são comumente desencadeados por não se compreender as necessidades dos doentes, pela existência de factores agravantes, como problemas médicos (infecções, altera-

ções metabólicas e dor) e por ambientes desadequados, como por exemplo existência de excesso de estímulos¹⁷.

As medidas não farmacológicas e estratégias psicoterapêuticas têm o potencial de poder reduzir a frequência e gravidade dos sintomas comportamentais dos doentes com demência^{18,19}. A escolha da técnica depende do sintoma alvo e devem ser sempre usadas como primeira linha de abordagem. Será, no entanto, em muitas situações inevitável o uso de medicação psicotrópica¹⁷. Nestes estão incluídos fármacos como anti-depressivos, estabilizadores do humor, benzodiazepinas e também neurolépticos. Os estudos realizados com estes fármacos, têm resultados discordantes, mas são frequentemente incontornáveis na abordagem dos sintomas neuropsiquiátricos. De salientar que o seu uso é *off-label* e estão associados a importantes efeitos secundários, nomeadamente os neurolépticos que acarretam aumento da mortalidade cardiovascular nos doentes com demência. A escolha destes fármacos deve ser orientada de acordo com o sintoma principal que se pretende tratar³.

Os anti-demenciais têm indicação para o seu uso durante toda a evolução da DA, sendo que pertencem a duas classes farmacológicas: anti-colinesterásicos e a memantina. Várias análises sugerem o seu efeito positivo nos sintomas neuropsiquiátricos, no entanto, existem também estudos que não demonstram benefício. Infelizmente a maioria dos dados são obtidos como medidas secundárias ou como análises post-hoc o que torna por vezes difícil avaliar a real eficácia destes fármacos.

Anti-demenciais no tratamento dos sintomas neuropsiquiátricos

A base neurobiológica das alterações do comportamento não estão completamente esclarecidas, no entanto diversas investigações têm revelado potenciais substratos para os mesmos. Assim, foi descrito que a disfunção do córtex límbico e paralímbico se associa a diferentes sintomas comportamentais em doentes com DA²⁰, enquanto que a atrofia do lobo occipital correlaciona-se com a presença de alucinações visuais²¹. A hipoperfusão do lobo frontal e temporal está relacionado com a apatia, delírio e agressão^{22,23,24}, parecendo também haver uma conexão entre a hipoperfusão do córtex orbitofrontal e a apatia, desinibição, irritabilidade e euforia^{25,26}. As semelhanças entre os sintomas neuropsiquiátricos da DA com a toxicidade dos anti-colinérgicos, bem como a distribuição anatómica dos defeitos de acetilcolina na DA, associam as alterações colinérgicas com os distúrbios comportamentais^{27,28}. É fundamental mais investigação para perceber melhor a fisiopatologia dos sintomas comportamentais, a importância das alterações da acetilcolina na sua génese, para clarificar como os inibidores da colinesterase poderão afectar o comportamento. Tem sido sugerido que estes podem ter a capacidade de melhorar o defeito colinérgico e/ou estabilizar ou aumentar a perfusão cerebral^{29,30,31}.

A memantina é um antagonista do receptor N-metil-D-aspartato (RNMDA), não sendo totalmente conhecido os mecanismos pelos quais exerce os seus efeitos positivos

na cognição e capacidades funcionais na DA. Existem estudos que demonstram alterações do metabolismo da glicose nos lobos frontais, parietais e temporais dos doentes com DA, que têm agitação, ansiedade ou delírio, sendo sugerido como alvo hipotético para o efeito da memantina no comportamento, ao modularem os receptores RNMDA^{32,33,34}.

Os inibidores da colinesterase são o donepezilo, galantamina e rivastigmina, estando aprovados para os estadios ligeiro a moderado da DA, com o donepezilo também aprovado no estadio grave. São por isso recomendados como tratamento de primeira linha em todas as fases da doença³⁵. Nos ensaios clínicos estes fármacos demonstraram efeitos positivos na melhoria dos sintomas cognitivos e também funcionais e em termos das actividades de vida diária. A memantina tem indicação no tratamento da DA na fase moderada a grave. Os estudos de monoterapia mostraram benefícios cognitivos e funcionais³⁶.

Existem diversos estudos clínicos randomizados controlados com placebo que utilizaram o Inventário Neuropsiquiátrico, para avaliar os efeitos dos inibidores da colinesterase no comportamento, principalmente para o donepezilo, seguido da galantamina^{37,38,39}. Num estudo com donepezilo os doentes receberam o fármaco durante 12 semanas, na fase de estudo aberto e depois foram aleatorizados para receber donepezilo 10 mg por dia ou placebo durante outras 12 semanas. Na fase de estudo aberto existiu uma significativa descida no total do Inventário Neuropsiquiátrico, na semana 6 e 12 comparando com o início do estudo ($p < 0.0001$). Na semana 12 todos os sintomas comportamentais individuais, incluindo agitação, ansiedade, apatia, depressão e delírio, com exceção da elação, melhoraram em relação á avaliação inicial ($p < 0.005$). Os doentes que foram posteriormente aleatorizados para donepezilo mantiveram a melhoria, enquanto que aqueles mantidos em placebo tiveram um agravamento dos sintomas comportamentais, levando a uma diferença de 6.2 pontos na semana 24 (diferença de tratamento $p = 0.02$). A sobrecarga dos cuidadores também piorou no grupo placebo, tendo melhorado nos cuidadores de doentes que receberam o donepezilo (diferença de tratamento $p = 0.01$)³⁷.

A eficácia da galantamina em reduzir os sintomas comportamentais foi avaliada nos doentes com DA ligeira a moderada, em dois ensaios clínicos randomizados e com controlo com placebo. O primeiro avaliou a eficácia do tratamento com as três dosagens de galantamina, comparando com placebo, aos cinco meses. O Inventário Neuropsiquiátrico manteve-se semelhante á fase inicial do estudo nas dosagens de 16 mg/dia e 24 mg/dia, tendo aumentando na dosagem de 8 mg/dia (média de + 2,3 pontos) e no grupo placebo (média de + 2 pontos)³⁸.

Noutro ensaio com dose flexível de galantamina durante três meses a dosagem de 24 mg/dia, 32 mg/dia ou placebo não resultaram na mudança significativa do Inventário Neuropsiquiátrico³⁹. A não existência de efeitos comportamentais neste estudo deveu-se provavelmente a ser tão curto e por terem sido excluídos doentes com problemas comportamentais.

A eficácia do donepezilo e galantamina foi comparada directamente durante 52 semanas em doentes com DA ligeira a moderada⁴⁰. Apesar do comportamento ser um objectivo secundário e não ter sido publicado, os autores referiram não ter havido alteração no Inventário Neuropsiquiátrico.

Outro estudo de longo prazo com donepezilo, com cerca de quatro anos de duração, em DA ligeira a moderada, também não encontrou diferenças na média do Inventário Neuropsiquiátrico, entre os doentes tratados e os que estavam a receber placebo⁴¹. No entanto, este estudo tinha diversas limitações nomeadamente a amostra não ter poder suficiente, ter diversos períodos de retirada da medicação e ter tido uma elevada taxa de abandono⁴².

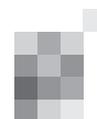
Uma meta-análise de 2003 dos ensaios randomizados controlados com placebo investigando os efeitos funcionais e comportamentais dos inibidores da colinesterase na DA ligeira a moderada (donepezilo, galantamina e metrifonato) mostrou uma diferença pequena, mas estatisticamente significativa, entre os grupos tratados e placebo. Os autores concluíram, que por esta razão, os inibidores da colinesterase deviam ser a primeira opção terapêutica nos sintomas comportamentais⁴³. Posteriormente em 2008 outra meta-análise, avaliou a eficácia dos inibidores da colinesterase, donepezilo, rivastigmina e galantamina, encontrando também benefício destes fármacos nos sintomas comportamentais, no estadio ligeiro a moderado, sendo que os efeitos não se pareciam estender ao estadio grave⁴⁴.

O donepezilo também foi avaliado num ensaio com doentes com DA moderada a grave que utilizou o Inventário Neuropsiquiátrico. Ocorreu melhoria de 4.6 pontos após três meses de tratamento, enquanto que o grupo placebo teve agravamento em cerca de um ponto (diferença de tratamento $p = 0.0005$). Os efeitos foram na apatia, depressão/disforia e ansiedade⁴⁵.

Num estudo com monoterapia para DA moderada a grave a memantina não evidenciou benefício relativamente ao placebo no controlo dos sintomas comportamentais. Ao fim de 7 meses ambos os grupos demonstraram agravamento comportamental, apesar de no grupo da memantina ser menos pronunciado³⁶. Uma meta-análise e duas análises combinadas indicou que a memantina confere benefício no tratamento da agitação e agressão ao longo de três a seis meses de tratamento^{46,47,48}.

Em doentes em estadio moderado a grave já medicados com donepezilo foi adicionado memantina ou placebo, com a duração de seis meses. No grupo com os dois fármacos o inventário neuropsiquiátrico estava semelhante ao início do estudo, enquanto no braço do placebo com donepezilo houve agravamento (diferença de tratamento $p = 0.002$)⁴⁹. Numa análise post-hoc os domínios que melhoraram foi agitação/agressão, irritabilidade/labilidade e alterações da ingestão alimentar, favorecendo o grupo da memantina ($p < 0.045$)⁴⁹.

Farrimond et al procederam a uma meta-análise e revisão sistemática da associação dos inibidores da colinesterase e memantina cujos resultados sugerem um benefício



pequeno, mas significativo nas medidas cognitivas e também comportamentais na DA⁵⁰. Embora não seja conclusivo os resultados sugerem que a combinação do inibidor da colinesterase e memantina pode trazer benefícios adicionais, ao uso destes isolados.

Apesar de não estar aprovado, foi realizado um estudo da memantina em doentes com DA em estadio ligeiro a moderado, tendo os doentes sido aleatorizados para memantina ou placebo. Ao fim de 24 semanas evidenciou-se melhoria do total do Inventário Neuropsiquiátrico a favor da memantina ($p=0.011$)⁵¹.

Outra meta-análise foi realizada comparando os estudos com donepezilo e memantina em monoterapia controlados com placebo. Foi encontrado benefício nos sintomas neuropsiquiátricos com o donepezilo, mas não com a memantina⁵².

Um estudo de corte transversal com 217 doentes medicados com inibidores da colinesterase com ou sem associação com a memantina evidenciou-se melhoria dos sintomas neuropsiquiátricos avaliado com Inventário Neuropsiquiátrico⁵³.

Cumbo et al desenharam um estudo aberto, prospectivo, longitudinal, aleatorizado, com quatro braços em paralelo durante 12 meses. A gravidade dos sintomas neuropsiquiátricos foi avaliado no início do estudo e no final com o Inventário Neuropsiquiátrico e *Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease* (BEHAVE-AD). Incluíram 177 doentes com DA ligeira a moderada, sendo que 48 doentes foram medicados com memantina, 42 com donepezilo, 46 com rivastigmina e 41 com galantamina. Verificou-se a existência de resposta favorável dos sintomas neuropsiquiátricos para todos os grupos, quer em termos dos totais das escalas utilizadas, mas também nos itens comportamentais isolados. A melhoria no Inventário Neuropsiquiátrico no final do estudo foi estatisticamente significativa para memantina, donepezilo, rivastigmina, mas não para a galantamina (68,8% na memantina, 61,9%, no donepezilo, 67,7% na rivastigmina e 56,1% na galantamina). Na análise das subescalas do BAHAVE-AD houve diferença significativa para o grupo da rivastigmina na agressão, ansiedade e fobias e no grupo da galantamina para a agressão⁵⁴.

O donepezilo também foi estudado em doentes institucionalizados, prospectivamente, com comparação com placebo e utilizando o Inventário Neuropsiquiátrico. No primeiro estudo, doentes em todos os estadios foram incluídos e havia uso de fármacos concomitante. Não houve diferenças no total do Inventário Neuropsiquiátrico entre o grupo tratado e o grupo placebo, mas na análise individual dos itens houve diferença estatisticamente significativa para agitação/agressão ($p=0.04$)⁵⁵. Noutro estudo em doentes com DA grave institucionalizados com fármacos psicotrópicos associados, não houve diferenças entre o grupo tratado com donepezilo e o placebo no total do Inventário Neuropsiquiátrico⁵⁶.

A rivastigmina foi estudada num ensaio aberto, durante 52 semanas, em doentes institucionalizados e o comportamento era um objectivo primário. Ao fim de 26

semanas, 46% dos doentes tinham redução de 30% ou mais do total do Inventário Neuropsiquiátrico e melhorias significativas foram observadas na maioria dos domínios⁵⁷.

Noutro estudo aberto multicêntrico, em doentes com DA moderada a grave em instituições, 173 doentes receberam medicação com rivastigmina. Verificou-se melhoria no Inventário Neuropsiquiátrico ao fim de 26 semanas de tratamento em 59% dos doentes. Dos doentes com sintomas no início do ensaio, 49% tiveram redução clinicamente significativa dos sintomas comportamentais. Apesar das limitações do estudo pelo seu desenho aberto, não ter comparação com placebo, este sugere o benefício da rivastigmina nos sintomas neuropsiquiátricos na DA moderada a grave⁵⁸.

O benefício dos inibidores da colinesterase nos doentes institucionalizados parece ser menor que nos doentes em comunidade. As explicações para esta falta de eficácia podem ser devidas ao uso concomitante de fármacos psicotrópicos que causam benefício no grupo placebo e o próprio Inventário Neuropsiquiátrico não ser tão sensível para este tipo de doentes¹⁷. Por estas razões é difícil avaliar o verdadeiro impacto destas medicações neste contexto. Um estudo retrospectivo realizado em doentes com demência em estadio moderado a grave institucionalizados (em que cerca de 40% eram DA) recrutou 178 doentes, em que 62 descontinuaram o tratamento com os inibidores da colinesterase e 116 mantiveram. A interrupção do tratamento ao final de 3 meses e 9 meses dos inibidores da colinesterase associou-se a aparecimento de sintomas comportamentais, nomeadamente agressividade. Este estudo sugere que a suspensão dos inibidores da colinesterase pode ter efeitos deletérios no comportamento⁵⁹.

Discussão

Os sintomas comportamentais na DA aumentam de frequência e gravidade com a evolução da doença, sendo dos principais motivos para sobrecarga do cuidador e institucionalização do doente. Como tal o seu controlo com medidas não farmacológicas e/ou farmacológicas poderá desacelerar a progressão dos sintomas e como tal melhorar a qualidade de vida dos doentes e cuidadores e mantê-los na comunidade durante mais tempo^{60,61}.

Ensaio clínico randomizado, controlado com placebo e prospectivos apresentam benefício com os inibidores da colinesterase dos sintomas neuropsiquiátricos, nos diversos estadios da doença. A memantina também mostrou que isoladamente ou em associação com o donepezilo tem efeitos positivos no comportamento destes doentes. Nos doentes institucionalizados os inibidores da colinesterase e a memantina não têm efeitos tão convincentes, devido à resposta existente ao placebo e concomitância de medicação psicotrópica e à possível falta de sensibilidade do Inventário Neuropsiquiátrico na avaliação destes doentes. No entanto a sua interrupção parece se associar a agravamento dos sintomas comportamentais.

Apesar da análise dos estudos mostrar efeitos modestos, não temos muitas vezes a noção do real impacto dos

anti-demenciais na modificação dos sintomas neuropsiquiátricos para o doente e cuidadores. Tal deve-se ao próprio desenho dos estudos não permitir esta avaliação, não estar inserida avaliação de qualidade de vida e finalmente não haver definição de qual a descida significativa nas escalas de comportamento.

Finalmente os anti-demenciais são sempre indicados na DA, em qualquer fase da doença e são relativamente

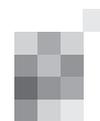
bem tolerados, especialmente quando comparados com outra medicação psicotrópica. Devem, por isso, ser sempre equacionado como fármacos de primeira linha no controlo de sintomas comportamentais, quer de forma isolada ou eventualmente concomitantemente. A associação tem sido descrita como benéfica na DA moderada a grave, quer em termos cognitivos, funcionais, globais, mas também comportamentais⁶³. ■

Bibliografia

1. INTERNATIONAL, A. D. (2009). Prevalence and overview – WORLD ALZHEIMER REPORT 2009.
2. Nunes B, Silva R, Cruz V. Prevalence and pattern of cognitive impairment in rural and urban populations from Northern Portugal. *BMC Neurol*. 2010 Jun 11;10:42.
3. Burke A, Hall G, Tariot Pierre. The Clinical Problem of Neuropsychiatric Signs and Symptoms in Dementia. *CONTINUUM*. 2013, Apr; 19(2):382–396.
4. Steinberg M, Shao H, Zandi P, et al. Point and 5-year period prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia: the Cache County Study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23:170–177.
5. Aalten P, de Vugt ME, Lousberg R, et al. Behavioral problems in dementia: a factor analysis of the neuropsychiatric inventory. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003; 15:99–105.
6. Aalten P, Verhey FR, Boziki M, et al. Neuropsychiatric syndromes in dementia. Results from the European Alzheimer Disease Consortium: part I. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;25(1):1-8.
7. Tractenberg RE, Weiner MF, Patterson MB, et al. Comorbidity of psychopathological domains in community-dwelling persons with Alzheimer's disease. *Geriatr Psychiatry Neurol*. 2003 Jun; 16(2):94-9.
8. Ryu SH, Katona C, Rive B, Livingston G. Persistence of and changes in neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease over 6 months: the LASER-AD study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005 Nov; 13(11):976-83.
9. Jeste DV, Meeks TW, Kim DS, Zubenko GS. Review Research agenda for DSM-V: diagnostic categories and criteria for neuropsychiatric syndromes in dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2006 Sep; 19(3):160-71.
10. Lyketsos C, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick A, et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA*. 2002;288(12), 1475–1483.
11. Steinberg M, Shao H, Zandi P, et al. Point and 5-year period prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia: the Cache County Study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008 February; 23(2): 170–177.
12. Ropacki SA, J. D. (s.d.). Review Epidemiology of and risk factors for psychosis of Alzheimer's disease: a review of 55 studies published from 1990 to 2003. *Am J Psychiatry*. 2005 Nov; 162(11):2022-30.
13. Dilip V Jeste, Dan Blazer, Daniel Casey, et al. ACNP White Paper: update on use of antipsychotic drugs in elderly persons with dementia. *Neuropsychopharmacology* (2008) 33, 957–970.
14. Moore MJ, Zhu CW, Clipp EC. Informal costs of dementia care: estimates from the national longitudinal caregiver study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2001;56B:S219–28.
15. Alzheimer's Association. Behavioral and psychiatric Alzheimer's symptoms. Alzheimer's Association fact sheet. Available from www.alz.org/Resources/FactSheets/fs_behavioralandpsychiatric.pdf. Accessed September 15, 2006.
16. Ray WA, Taylor JA, Meador KG, et al. Reducing antipsychotic drug use in nursing homes: a controlled trial of provider education. *Arch Intern Med* 1993;153:713–21.
17. Beier M. Treatment Strategies for the Behavioral Symptoms of Alzheimer's Disease: Focus on Early Pharmacologic Intervention. *Pharmacotherapy* 2007;27(3):399–411.
18. Cohen-Mansfield J. Nonpharmacologic interventions for inappropriate behaviors in dementia: a review, summary, and critique. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001;9:361–81.
19. Desai AK, Grossberg GT. Recognition and management of behavioral disturbances in dementia. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2001;3:93–109.
20. Shinosaki K, Nishikawa T, Takeda M. Neurobiological basis of behavioral and psychological symptoms in dementia of the Alzheimer type. *Psychiatry Clin Neurosci* 2000;54:611–20.
21. Holroyd S, Shepherd ML, Downs JH III. Occipital atrophy is associated with visual hallucinations in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000;12:25–8.
22. Craig A, Cummings J, Fairbanks L, et al. Cerebral blood flow correlates of apathy in Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 1996;53:1116–20.
23. Nakano S, Yamashita F, Matsuda H, et al. Relationship between delusions and regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;21:16–21.
24. Lanctot K, Herrmann N, Nadkarni N, et al. Medial temporal hypo-perfusion and aggression in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2004; 61:1731–7.
25. Mega M, Dinov I, Lee L, et al. Orbital and dorsolateral frontal perfusion defect associated with behavioral response to cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000;12:209–18.
26. Benoit M, Clairot S, Koulibaly P, et al. Brain perfusion correlates of the apathy inventory dimensions of Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19:864–9.
27. Cummings JL, Kaufer D. Neuropsychiatric aspects of Alzheimer's disease: the cholinergic hypothesis revisited. *Neurology* 1996;47:876–83.
28. Pinto T, Lanctot K, Herrmann H. Revisiting the cholinergic hypothesis of behavioral and psychological symptoms in dementia of the Alzheimer's type. *Ageing Research Reviews* 10 (2011) 404– 412
29. Staff RT, Gemmell HG, Shanks MF, Murray AD, et al. Changes in the rCBF images of patients with Alzheimer's disease receiving donepezil therapy. *Nucl Med Commun* 2000;21:37–41.
30. Nakano S, Asada T, Matsuda H, et al. Donepezil hydrochloride preserves regional cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 2001;42: 1441–5.
31. Venneri A, Shanks MF, Staff RT, et al. Cerebral blood flow and cognitive responses to rivastigmine treatment in Alzheimer's disease. *Neuroreport* 2002;13:83–7.
32. Sultzer DL, Mahler ME, Mandelkern MA, et al. The relationship between psychiatric symptoms and regional cortical metabolism in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995;7:476–84.
33. Sultzer DL, Brown CV, Mandelkern MA, et al. Delusional thoughts and regional frontal/temporal cortex metabolism in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2003;160:341–9.
34. Johnson J, Kotermanski S. Mechanism of action of memantine. *Current Opinion in Pharmacology* 2006, 6:61–67.
35. Doody RS, Stevens JC, Beck C, 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.
36. Reisberg B, Doody R, Stoffler A, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003;348:1333–41.
37. Holmes C, Wilkinson D, Dean C, et al. The efficacy of donepezil in the treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease. *Neurology* 2004;63:214–19.
38. Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, et al. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. *Neurology* 2000;54:2269–76.
39. Rockwood K, Mintzer J, Truyen L, et al. Effects of a flexible galantamine dose in Alzheimer's disease: a randomised, controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:589–95.
40. Wilcock G, Howe I, Coles H, et al. A long-term comparison of galantamine and donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 2003;20:777–89.
41. Courtney C, Farrell D, Gray R, et al. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004;363:2105–15.
42. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. [Cochrane review]. In: The Cochrane Library, Issue 1, 2006.
43. Trinh NH, Hoblyn J, Mohanty S, Yaffe K. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis. *JAMA* 2003;289:210–16.
44. Campbell N, Ayub A, Boustani MA, Fox C, Farlow M, Maidment I, Howards R: Impact of cholinesterase inhibitors on behavioral and psychological symptoms of Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Clin Interv Aging* 2008; 3: 719–728.
45. Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Subbiah P, Whalen E. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;57:613–20.
46. Ballard C, Gauthier S, Cummings J, et al. Management of agitation and aggression associated with Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2009; 5: 245–255.
47. Gauthier S, Loft H, Cummings J. Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: a pooled data analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23:537–545.
48. Wilcock GK, Ballard CG, Cooper JA, Loft H: Memantine for agitation/aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of 3 studies. *J Clin Psychiatry* 2008;69: 341–348.
49. Cummings J, Schneider E, Tariot PN, et al. Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment. *Neurology* 2006;67:57–63.
50. Farrimond L, Roberts E, McShane R. Memantine and cholinesterase inhibitor combination therapy for Alzheimer's disease: a systematic review. *BMJ Open* 2012;2:e000917. doi:10.1136/bmjopen-2012-000917
51. Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:704–15.
52. Lockhart I, Orme M, Mitchell S. The Efficacy of Licensed-Indication Use of Donepezil and Memantine Monotherapies for Treating Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia in Patients with Alzheimer's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra* 2011;1:212–227
53. Oliveira F, Bertolucci P, Chen E, Smith M. Pharmacological modulation of cognitive and behavioral symptoms in patients with dementia due to Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 336 (2014) 103–108
54. Cumbo E, Ligori L. Differential Effects of Current Specific

Treatments on Behavioral and Psychological Symptoms in Patients with Alzheimer's Disease: A 12-Month, Randomized, Open-Label Trial. *Journal of Alzheimer's Disease* 39 (2014) 477-485

55. Tariot PN, Cummings JL, Katz IR, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease in the nursing home setting. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:1590-9.
56. Winblad B, Kilander L, Eriksson S, et al. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Lancet* 2006;367:1057-65.
57. Aupperle P, Koumaras B, Chen M, et al. Long-term effects of rivastigmine treatment on neuropsychiatric and behavioral disturbances in nursing home residents with moderate to severe Alzheimer's disease: results of a 52-week open-label study. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1605-12.
58. Cummings JL, Koumaras B, Chen M, Mirski D; Rivastigmine Nursing Home Study Team. Effects of Rivastigmine Treatment on the Neuropsychiatric and Behavioral Disturbances of Nursing Home Residents with Moderate to Severe Probable Alzheimer's Disease: A 26-Week, Multicenter, Open-Label Study. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2005 Sep;3(3):137-48.
59. Daiello L, Ott B, Lapane K, et al. Effect of Discontinuing Cholinesterase Inhibitor Therapy on Behavioral and Mood Symptoms in Nursing Home Patients With Dementia. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2009 Apr;7(2):74-83.
60. Lopez O, Becker J, Wisniewski S, et al. Cholinesterase inhibitor treatment alters the natural history of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:310-14.
61. Geldmacher D, Provenzano G, McRae T, Mastey V, Leni JR. Donepezil is associated with delayed nursing home placement in patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:937-44.
62. Gauthier S, Molinuevo JL. Benefits of combined cholinesterase inhibitor and memantine treatment in moderate-severe Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2013 May;9(3):326-31.



ARTIGO DE REVISÃO

Rivastigmina no tratamento da Doença de Alzheimer - Resultados da formulação transdérmica de 13,3 mg

Rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease - 13.3 mg patch outcomes

Camila Nóbrega

Assistente Hospitalar de Neurologia, Serviço de Neuropsiquiatria e Demências, Centro Hospitalar Psiquiátrico de Lisboa

Resumo

Os inibidores da acetilcolinesterase constituem a primeira linha de tratamento na Doença de Alzheimer. Entre estes, conta-se a rivastigmina que está actualmente recomendada no tratamento das formas ligeira e moderada da doença. Pretende-se fazer uma revisão sumária sobre a utilização da rivastigmina nesta doença, focando a evidência existente sobre a sua eficácia, segurança e tolerabilidade na dose de 13,3 mg/24h em formulação transdérmica.

Abstract

Cholinesterase inhibitors constitute the first line of treatment for Alzheimer's disease. Rivastigmine is a cholinesterase inhibitor approved for the symptomatic treatment of mild-to-moderate stages of the disease. The objective of this paper is to briefly review rivastigmine use in Alzheimer's disease, focusing evidence for the efficacy, safety and tolerability of a higher dose (13.3 mg/24h) of the rivastigmine patch.

Informações:

Artigo de Revisão,
publicado em Sinapse,
SUPLEMENTO 1, Volume 14,
Número 1, Maio de 2014.
Versão eletrónica em
www.spneurologia.com
© 2014 Sociedade Portuguesa
de Neurologia. Todos os direi-
tos reservados.

Palavras-chave:

Doença de Alzheimer
Inibidores da acetilcolinesterase
Rivastigmina
Rivastigmina transdérmica
13,3 mg

Key-words:

Alzheimer's disease
Cholinesterase inhibitors
Rivastigmine
13.3 mg rivastigmine transder-
mal patch

Correspondência com o autor:

Camila Nóbrega
Serviço de Neuropsiquiatria e
Demências
Centro Hospitalar
Psiquiátrico de Lisboa
Avenida do Brasil,
1749-002 Lisboa, Portugal
camila.r.nobrega@gmail.com

Introdução

Apesar de décadas de investigação da fisiopatologia e potenciais alvos de tratamento para a Doença de Alzheimer (DA), a primeira linha de tratamento continua a basear-se na correlação entre a baixa actividade colinérgica cortical medida em cérebros pós-mortem e o grau de deterioração cognitiva observado em vida^{1,2}. Em ensaios clínicos controlados com placebo, os inibidores da acetilcolinesterase (AChI) tacrina, donepezilo, rivastigmina e galantamina demonstraram ser eficazes a atrasar a aparente progressão clínica da doença³⁻⁷. Estudos de extensão dos ensaios iniciais demonstraram que esse efeito perdura além do primeiro ano de tratamento⁸⁻¹³, sendo progressivamente atenuado com a evolução da doença^{14,15}. Estudos observacionais posteriores vieram contudo demonstrar um benefício a longo prazo – o atraso na admissão em lar dos doentes tratados face aos não tratados, levantando, pela primeira vez, a hipótese do papel

modificador dos AChI na história natural da doença¹⁴⁻¹⁶.

O primeiro AChI a ser investigado, a tacrina, apesar de eficaz demonstrou efeitos adversos significativos¹⁷ o que levou ao seu abandono. Os AChIs mais recentes, entre os quais a rivastigmina, são mais específicos em termos de farmacodinamia e apresentam um baixo risco de efeitos adversos⁴⁻⁶.

A rivastigmina em revisão

A rivastigmina é um inibidor pseudo-irreversível da acetilcolinesterase e da butirilcolinesterase. Este efeito é mais marcado sobre a acetilcolinesterase no sistema nervoso central¹⁸, e em particular, naquela presente no córtex e hipocampo¹⁹. O seu metabolismo é essencialmente hepático mas independente do sistema do citocromo P450 e tem uma baixa taxa de ligação às proteínas plasmáticas²⁰. Estas duas características contribuem para o baixo risco de interacção farmacológica verificado e para a segu-

rança do fármaco em doentes idosos e polimedicados²¹. Tem uma semivida de 2h apesar de produzir uma inibição enzimática de aproximadamente 10h e estas características não são modificadas pela existência de insuficiência renal ou hepática²⁰.

Desde a introdução da rivastigmina no mercado no ano 2000 com indicação para o tratamento da DA em fase ligeira a moderada, múltiplos ensaios clínicos foram conduzidos. Uma revisão sistemática e meta-análise verificou um efeito benéfico e estatisticamente significativo nas funções cognitivas e desempenho nas actividades de vida diária, com melhores resultados para as dosagens mais elevadas (6 a 12 mg/dia). Os efeitos adversos mais comuns incluem náuseas, vômitos, diarreia, anorexia, cefaleias, síncope, dor abdominal e tonturas e são tanto mais frequentes quanto maior a dose diária utilizada. Foi verificado contudo, que as formulações transdérmicas (4,6 mg e 9,5 mg), mantendo a eficácia da formulação oral, associam-se, significativamente, a menor incidência de efeitos adversos²².

A rivastigmina 13,3 mg em formulação transdérmica

Tendo em conta que a eficácia da rivastigmina demonstrou ser dependente da dose e até à data sem evidência de efeito de tecto^{23,24}, estima-se que doses superiores possam produzir maior benefício sintomático. Os efeitos adversos têm sido a principal limitação à utilização de doses mais altas. Com a minimização dos mesmos por meio das formulações transdérmicas, doses crescentes de rivastigmina têm vindo a ser testadas. Recentemente, foi disponibilizada a rivastigmina na dose de 13,3 mg, em formulação transdérmica.

Uma extensão do estudo OPTIMA²⁵ procurou determinar se doentes com DA de gravidade ligeira a moderada medicados com 9,5 mg de rivastigmina transdérmica e com evidência de deterioração cognitiva e funcional, beneficiavam de um aumento de dose para 13,3 mg.

Foram incluídos 567 doentes provenientes de 147 centros dos Estados Unidos, Canadá, Itália, Alemanha, França, Suíça e Espanha. Duzentos e oitenta doentes foram aleatoriamente alocados à dose de 13,3 mg e 287 mantiveram a dose de 9,5 mg. Entre estes, 207 e 203 doentes, respectivamente, completaram as 48 semanas de tratamento. A população elegível para a análise da intenção-de-tratar foi de 265 doentes no braço das 13,3 mg e 271 no braço das 9,5 mg. A análise de segurança compreendeu todos os doentes incluídos. As medidas primárias de eficácia foram o desempenho nas actividades de vida diária (*Instrumental Activities of Daily Living - Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living, ADCS-IADL*) e o desempenho cognitivo (*Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale, ADAS-cog*). A este nível, ambos os grupos de tratamento demonstraram declínio cognitivo e funcional desde o início do estudo. Este declínio foi menos acentuado nos doentes medicados com rivastigmina 13,3 mg. Na IADL, o menor declínio foi notório às 16, 24, 32 e 48 semanas e, em todos os momentos de forma estatisticamente significativa. Nas funções

cognitivas o menor declínio foi notório em todos os momentos de avaliação, contudo apenas estatisticamente significativo na semana 24.

Foi avaliado ainda o tempo para o declínio funcional, com tendência para ser mais prolongado no grupo de tratamento com 13,3 mg. Às 48 semanas, a proporção de doentes com declínio funcional foi maior no grupo tratado com 9,5 mg (81,2%) comparado com o grupo tratado com 13,3 mg (77,0%). Estas observações não atingiram contudo significância estatística. As alterações neuropsiquiátricas documentadas pelo Inventário Neuropsiquiátrico (NPI) não foram diferentes entre os grupos de tratamento.

Na análise de segurança, a ocorrência de efeitos adversos foi maior no grupo tratado com 13,3 mg, sendo a maior diferença nos efeitos gastrointestinais (29,3% vs 19,1%). Esta diferença diluiu-se ao longo do tratamento e após a semana 24 deixou de existir.

Os autores concluem que a nova dose de 13,3 mg demonstra benefício adicional em doentes que apresentem declínio cognitivo e funcional sob a dose de 9,5 mg. Acrescente-se que os melhores resultados obtidos a nível da repercussão funcional da doença podem ter tradução clínica significativa tanto para os doentes como para os cuidadores, já que esta medida correlaciona-se com o nível de sobrecarga do cuidador.

Uma subanálise dos resultados obtidos na ADAS-cog²⁶ demonstrou que o maior benefício (menor declínio) ocorreu nos domínios da memória (13,3 mg: 2,7±0,47 vs 9,5 mg: 3,8±0,47), de forma estatisticamente significativa nas semanas 12, 24 e 48. Neste âmbito, a capacidade de seguir comandos, a orientação e o reconhecimento de palavras foram as provas que demonstraram menor declínio em todos os momentos de avaliação, o que, pela natureza das provas, poderá ter uma repercussão prática no funcionamento diário. O tamanho do efeito foi maior nos doentes com DA em fase ligeira quando comparados com os doentes em fase moderada. Por oposição, o declínio verificado no domínio da linguagem não apresenta diferenças entre os grupos tratados. Esta subanálise coloca de forma mais clara qual o benefício cognitivo da rivastigmina, que parece ser mediado sobretudo pelo efeito nos processos dependentes da memória e não da linguagem.

A rivastigmina na fase severa da Doença de Alzheimer

Na Europa, apenas um medicamento está indicado para o tratamento da fase severa da DA, a memantina (um antagonista dos receptores NMDA do glutamato). Nos Estados Unidos, além desta, o donepezilo também tem esta indicação. Dada a limitação de opções terapêuticas e a já referida eficácia dependente da dose da rivastigmina, Farlow et al.²⁷ conduziu um estudo para determinar a eficácia, segurança e tolerabilidade da rivastigmina transdérmica na dose 13,3 mg numa população de doentes com DA em fase severa. Foram incluídos 716 doentes e aleatoriamente alocados a rivastigmina transdérmica de 13,3 mg (n = 356) ou de 4,6 mg (n = 360). O estudo teve a duração de 24 semanas e completaram o estudo 64,3% dos doentes

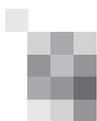
no braço de maior dosagem e 65% dos doentes alocados à dose de 4,6 mg. As medidas primárias de eficácia foram a *Severe Impairment Battery (SIB)* e a *AD Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale – Severe Impairment Version (ADCS-ADL-SIV)*. As medidas secundárias foram a *ADCS - Clinical Global Impression of Change (ADCS-CGIC)* e o NPI de 12 itens. A pontuação no SIB diminuiu em ambos os grupos de tratamento ao longo do estudo, contudo verificou-se menor deterioração na semana 16 e semana 24 no grupo tratado com rivastigmina transdérmica de 13,3 mg (diferença de 4,9 pontos em ambos os momentos com valor de $p < 0,0001$, quando comparada com a rivastigmina transdérmica de 4,6 mg). No funcionamento diário (ADCS-ADL-SIV) verificou-se igualmente uma deterioração em ambos os grupos de tratamento mas em menor grau no grupo tratado com a maior dosagem (diferença de 1 ponto na semana 16 ($p=0,049$) e de 1,2 pontos na semana 24 ($p=0,025$). A significância clínica destes resultados é corroborada pelas medidas de impressão clínica (ADCS-CGIC), em que uma maior proporção de doentes tratados com 13,3 mg foram incluídos nos grupos “sem alteração” ou com melhoria ($p=0,0023$). Não se verificaram diferenças na incidência de sintomas neuropsiquiátricos (NPI) entre os grupos de tratamento. Relativamente à segurança e tolerabilidade, não se verificaram diferenças na ocorrência global de efeitos adversos entre os grupos, mas com maior incidência de efeitos gastrointestinais no grupo tratado com a maior dosagem. Os autores sugerem manter-se o benefício da medicação colinomimética mesmo em estádios avançados da doença, com impacto no desempenho das actividades de vida diária e aparentemente, clinicamente relevante.

Não se pode deixar de notar a ausência de comparação com a dosagem intermédia de 9,5 mg, ficando por esclarecer se estes resultados não teriam sido obtidos já com esta dosagem. Os autores argumentam que a opção pela dosagem de 4,6 mg visou a utilização de um comparador activo de baixa dosagem que permitisse avaliar completamente a eficácia da dose mais alta. Contudo, dado que a formulação oral em doses equivalentes à transdérmica de 4,6 mg demonstrou eficácia nas fase ligeiras a moderadas da doença²⁸, os autores acabam por referir que esta opção pode ter mascarado a extensão da eficácia da dosagem de 13,3 mg. Face a estas observações, é lícito questionar a não utilização de um placebo e avaliação das diferentes dosagens do medicamento.

Por outro lado, a ausência de estudos comparativos com os fármacos de referência nesta fase da doença, a memantina, ou sendo um estudo americano, o donepezilo, não permite saber qual o valor relativo destes resultados. Não obstante, este estudo levou a que, nos Estados Unidos, fosse aprovada a utilização da rivastigmina transdérmica na dose de 13,3 mg/24h na DA em fase severa.

Conclusão

Em suma, os inibidores da acetilcolinesterase constituem uma opção incontornável no tratamento da Doença de Alzheimer. A rivastigmina demonstra um efeito dependente de dose, havendo benefício adicional com as dosagens mais elevadas, sem prejuízo significativo da tolerabilidade. Apesar do benefício parecer manter-se em fases avançadas da doença, ainda carece de estudos que validem a sua utilização na fase severa da doença. ■



Bibliografia

1. Perry E.K., The cholinergic hypothesis-ten years on, *Br. Med. Bull.*, 42 (1986) 63-69.
2. Fibiger, H.C., Cholinergic mechanisms in learning, memory and dementia: a review of recent evidence, *Trends Neurosci.*, 14 (1991) 973-981.
3. Farlow M, Gracon SI, Hershey LA, et al. A controlled trial of tacrine in Alzheimer's disease. The Tacrine Study Group. *JAMA* 1992;268:2523-9.
4. Rogers SL, Friedhoff LT. The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The Donepezil Study Group. *Dementia* 1996;7:293-303.
5. Rosler M, Anand R, Cicin-Sain A, et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomized controlled trial. *BMJ* 1999;318:633-8.
6. Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, et al. A 5 month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. *Neurology* 2000;54:2269-76.
7. Qizibash N, Whitehead A, Higgins J, et al. Cholinesterase inhibition for Alzheimer's disease: a meta-analysis of the tacrine trials. *JAMA* 1998;280:1777-82.
8. Rogers SL, Friedhoff LT. Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: an interim analysis of the results of a US multicentre open label extension study. *Eur Neuropsychopharmacol* 1998;8:67-75.
9. Winblad B, Engedal K, Soininen HS, et al. A 1 year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2001;57:489-95.
10. Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, et al. Galantamine in AD. A 6 month, randomized, placebo-controlled trial with a 6 month extension. *Neurology* 2000;54:2261-8.
11. Mohs RC, Doody RS, Morris JC, et al. A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology* 2001;57:481-8.
12. Doody RS, Geldmacher DS, Gordon B, et al. Open-label, multicenter, phase 3 extension study of the safety and efficacy of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 2001;58:427-33.
13. Rogers SL, Doody RS, Pratt RD, et al. Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: final analysis of a US multicenter open-label study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000;10:195-203.
14. Salmon DP, Thal LJ, Butters N, et al. Longitudinal evaluation of dementia of the Alzheimer type: a comparison of three standardized mental status examinations. *Neurology* 1990;40:1225-30.
15. Lopez OL, Becker JT, Wisniewski S, Saxton J, Kaufer DI, DeKosky ST. Cholinesterase inhibitor treatment alters the natural history of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:310-314.
16. Knopman D, Schneider L, Davis K, et al. Long-term tacrine (Cognex) treatment: effects on nursing home placement and mortality. *Neurology* 1996;47:166-77.
17. Watkins PB, Zimmerman HJ, Knapp MJ, Gracon SI, Lewis KW. Hepatotoxic effects of tacrine administration in patients with Alzheimer's disease. *JAMA*. 1994 Apr 6;271(13):992-8.
18. Kennedy JS, Polinsky RJ, Johnson B, Loosen P, Enz A, Laplanche R, Schmidt D, Mancione LC, Parris WC, Ebert MH. Preferential cerebrospinal fluid acetylcholinesterase inhibition by rivastigmine in humans. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1999;19:513-21.
19. Polinsky RJ. Clinical pharmacology of rivastigmine: A new generation acetylcholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease. *Clinical Therapeutics* 1998;20(4):634-646.
20. Jann MW. Rivastigmine, a new-generation cholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease. *Pharmacotherapy* 2000;20:1-12.
21. Grossberg GT, Stahelin HB, Messina JC, Anand R, Veach J. Lack of adverse pharmacodynamic drug interactions with rivastigmine and twenty-two classes of medications. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2000;15:242-7.
22. Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD001191.
23. Anand R, Messina J, Hartman R. Dose-response effect of rivastigmine in the treatment of Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychopharmacol* 2000;2:68-72.
24. Grossberg GT, Olin JT, Somogyi M, Meng X. Dose effects associated with rivastigmine transdermal patch in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract* 2011;65:465-471.
25. Cummings J, Froelich L, Black SE, Bakchine S, Bellelli G, Molinuevo JL, Kressig RW, Downs P, Caputo A, Strohmaier C. Randomized, double-blind, parallel-group, 48-week study for efficacy and safety of a higher-dose rivastigmine patch (15 vs. 10 cm²) in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;33(5):341-53.
26. Alva G, Isaacson R, Sadowsky C, Grossberg G, Meng X, Somogyi M. Efficacy of higher-dose 13.3 mg/24 h (15 cm²) rivastigmine patch on the Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale: domain and individual item analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014 Feb 18. In press doi: 10.1002/gps.4080.
27. Farlow MR, Grossberg GT, Sadowsky CH, Meng X, Somogyi M. A 24-week, randomized, controlled trial of rivastigmine patch 13.3 mg/24 h versus 4.6 mg/24 h in severe Alzheimer's dementia. *CNS Neurosci Ther*. 2013 Oct;19(10):745-52.
28. Agid Y, Dubois B, International Rivastigmine Investigators, Anand R, Gharabawi G. Efficacy and tolerability of rivastigmine in patients with dementia of the Alzheimer type. *Curr Ther Res* 1998;59:837-845.

www.spneurologia.com

Órgão oficial de:

Sociedade Portuguesa de Neurologia
Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demências
Grupo de Estudos de Esclerose Múltipla
Sociedade Portuguesa do Acidente Vascular Cerebral
Liga Portuguesa Contra a Epilepsia
Secção da Neurologia do Comportamento da SPN
Sociedade Portuguesa de Cefaleias
Sociedade Portuguesa de Doenças do Movimento
Sociedade Portuguesa de Estudos de Doenças Neuromusculares
Sociedade Portuguesa de Neurocirurgia
Sociedade Portuguesa de Neuropatologia
Sociedade Portuguesa de Neuropediatria

Versão electrónica: www.spneurologia.com

Indexada nas bases bibliográficas:

EMBASE / Excerpta Medica Database (Elsevier)

EMBASE.com (Elsevier)

SCOPUS (Elsevier)

www.indexmp.com

Com o apoio de:



ISSN: 1645-281X