

Demência reversível e quedas associadas ao biperideno

Reversible dementia and falls associated with biperiden

JULIO CÉSAR RIGO¹

JULIANA FERRARI DE OLIVEIRA RIGO²

BRENO CEZAR FARIA³

VITORINO MODESTO DOS SANTOS⁴

Resumo

As drogas anticolinérgicas podem causar efeitos adversos, mais frequentemente nos pacientes idosos. Relatamos um caso de demência reversível e quedas, associadas ao uso de biperideno. A paciente, com 82 anos, foi admitida em lar geriátrico devido a quedas frequentes no domicílio, acentuado déficit cognitivo, tremores de extremidades ao movimento e perda de autonomia. Na verdade, era portadora de tremor essencial, que foi confundido com doença de Parkinson e tratado com biperideno; posteriormente, desenvolveu déficit cognitivo que foi erroneamente diagnosticado como demência do tipo Alzheimer.

Após submeter-se à avaliação especializada, foi suspensa a droga anticolinérgica e houve reversão completa do quadro demencial; o tremor essencial foi controlado com uso de propranolol.

Ao avaliar um paciente com déficit cognitivo, o clínico deve descartar possíveis causas de demência reversível, em especial, o grupo das iatrogênicas.

Palavras-chaves: Biperideno, demência reversível, drogas anticolinérgicas, idoso, quedas.

Abstract

Anticholinergic drugs may cause adverse effects, more often in the aged patients. We describe a case of reversible dementia and falls, associated with the use of biperiden. The patient was an 82-year old woman, admitted in a geriatric home because of frequent falls at home, progressive cognitive deficit and tremor of extremities with movement, in addition to remarkable loss of autonomy. As a matter of fact, she presented an essential tremor, which was mistakenly diagnosed as Parkinson disease and treated with biperiden; furthermore, she developed a drug-induced cognitive deficit, erroneously interpreted as Alzheimer disease.

After submitted to the specialized evaluation, the anticholinergic drug was discontinued and there was a complete improvement of cognition changes; the essential tremor is under control with use of propranolol.

When evaluating a patient with cognitive deficit, the clinician must discard possible causes of reversible dementia, especially the iatrogenic group.

Key-words: Biperiden, reversible dementia, anticholinergic drugs, aged, falls.

Recebido: 26/09/2005 - Aceito: 06/12/2005

1 Especialista em Geriatria e Gerontologia pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

2 Mestranda em Hepatologia pela Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, RS.

3 Especialista em Clínica Médica pelo Hospital das Forças Armadas (HFA), Brasília, DF.

4 Professor da Universidade Católica de Brasília e Preceptor de Clínica Médica do HFA.

Trabalho do Lar Geriátrico, Porto Alegre-RS, Universidade Católica de Brasília (UCB) e Hospital das Forças Armadas (HFA), Brasília-DF.

Correspondência para: Dr. Vitorino Modesto dos Santos. SMPW, Quadra 14, Conjunto 2, Lote 7, Casa A. Setor de Mansões Park Way – 71745-140 – Brasília – DF. Fone: (61) 3330-2666; fax: (61) 3233-1599; e-mail: vitorinomodesto@gmail.com

Introdução

Com o aumento da longevidade, também no Brasil tem aumentado a prevalência das doenças de Alzheimer e de Parkinson (Chaimowicz *et al.*, 2000). O uso continuado de grande número de medicamentos, incluindo os psicoativos, tem sido bastante freqüente entre idosos e constitui importante causa intrínseca de quedas, com conseqüências físicas, psicológicas e sociais, que limitam sua autonomia (Chaimowicz *et al.*, 2000; Fabrício *et al.*, 2004). Portanto, a prevenção de quedas no domicílio melhora a qualidade de vida e contribui para preservar a independência dos idosos.

A literatura sobre benefícios e efeitos adversos dos anticolinérgicos em geral e de biperideno em particular, foi revista pelos autores (base de dados LILACS e MEDLINE). O biperideno é uma droga anticolinérgica utilizada para tratar manifestações extrapiramidais, quer da doença de Parkinson, quer secundárias ao uso de antipsicóticos (Brocks, 1999). Para uso oral, a dose diária recomendada é de 2 a 4 mg; a biodisponibilidade média é de 29%, com meia-vida de 18,4 a 24,3 horas e pico de concentração sérica entre 1 e 1,5 hora (Brocks, 1999). No rol de efeitos colaterais do biperideno incluem-se manifestações cardiovasculares (bradicardia e hipotensão ortostática), gastrintestinais (obstipação e xerostomia), geniturinárias (retenção urinária), oftalmológicas (turvação visual) e neuropsiquiátricas (agitação, alterações do sono REM, coréia, desorientação, euforia e tontura). A hipotensão postural, as tonturas e o déficit visual, isoladamente ou em conjunto, favorecem a ocorrência de quedas, que propiciam fraturas e aumentam a necessidade de institucionalização (Fabrício *et al.*, 2004).

O biperideno, quando associado com amantadina, rimantadina, fenotiazínicos, narcóticos, antidepressivos tricíclicos e antihistamínicos, pode causar síndrome colinérgica central ou periférica. Além de acentuar a ação de betabloqueadores, antagoniza a ação de drogas anticolinesterásicas utilizadas para estabilizar a demência tipo Alzheimer leve a moderada (Sicras e Rejas-Gutiérrez, 2004). Seu emprego no tratamento do tremor da doença de Parkinson pode ser tão eficaz quanto drogas dopaminérgicas, no entanto, o mesmo não ocorre com o controle da bradicinesia e da rigidez (Schrag *et al.*, 1999).

De forma reversível, algumas condições clínicas e uso de medicamentos podem associar-se com sintomas demenciais. Embora constituam causas raras de demência, seu diagnóstico precoce permite que medidas adequadas revertam o declínio cognitivo (Gallucci Neto *et al.*, 2005).

Os autores relatam um caso de demência iatrogênica reversível, associada com uso inadequado de biperideno, na tentativa de tratar uma paciente portadora de tremor essencial, inicialmente confundido com o tremor da doença de Parkinson.

Relato do caso

Professora branca, aposentada, 82 anos, viúva, trazida pela irmã para internação em lar geriátrico de longa permanência. Morou com o esposo, portador de demência do tipo Alzheimer, de quem cuidou até sua morte, há sete meses. A cuidadora, com quem agora morava, relatou importante perda de autonomia, com déficit cognitivo, instabilidade da marcha e quedas freqüentes. Havia referência aos diagnósticos de demência do tipo Alzheimer, parkinsonismo, depressão maior, hipertensão arterial e osteoporose. Há cerca de um ano, foi observado esquecimento, acentuado tremor de extremidades e perda de praxias, que pioraram após o falecimento do marido. Desde então, chorava muito, com episódios de desorientação e quedas freqüentes no domicílio, ocasionando fratura de colo do fêmur direito, com prótese no quadril. Permaneceu internada por 16 dias e, após a alta, não retornou ao domicílio, devido à falta de autonomia e piora cognitiva progressiva, com perda nas atividades da vida diária (AVD) e nas atividades instrumentais da vida diária (AIVD), permanecendo internada em lar geriátrico durante um mês.

No domicílio, era assistida por uma cuidadora, mas, devido ao custo da assistência, após 30 dias foi conduzida a outro lar geriátrico. Usava biperideno (6 mg ao dia) há um ano para controle do tremor e fluoxetina (20 mg ao dia) há oito meses, devido aos sintomas depressivos. A aplicação das escalas para acesso geriátrico resultou em AIVD: 0/8, AVD: 2/6, mini-mental (MMSE): 15/30 e escala de equilíbrio e marcha de Berg: 15/56; e, devido ao comprometimento cognitivo, não foi utilizada a escala de depressão geriátrica de Yesavage (GDS). Estava emagrecida, corada, hidratada, confusa e desorientada no tempo e espaço. Temperatura 36,3°C. Coração rítmico, 86 bpm, pressão arterial 170 x 80 mmHg. Pulmões e abdome sem alterações. Tremor orofacial e nas mãos, ao movimento e incapacidade de segurar objetos. Força 5, bilateral e proporcionada, reflexo palmo-mentoniano negativo e reflexos profundos normais. Pupilas normais. Sinal de Romberg presente. Marcha impossibilitada, com bengala ou andador, devido à instabilidade e queda do corpo para trás. Sem alterações laboratoriais relevantes. A densitometria óssea mostrou T: -3,01 no colo do fêmur e T: -2,54 em L4; e a tomografia computadorizada de crânio foi normal. Diagnósticos estabelecidos: demência reversível e instabilidade da marcha devidas ao uso de biperideno em dose elevada (Brocks, 1999), tremor essencial, hipertensão arterial e osteoporose. Foi suspenso o uso de biperideno, mantendo-se a fluoxetina devido a choro freqüente e apatia compatíveis com quadro depressivo; além de associar hidroclorotiazida (12,5 mg) e propranolol (60 mg), para controle da hipertensão arterial e do tremor essencial, observado nos membros superiores, surgindo ao movimento e desaparecendo com o repouso, acometendo também a face. Em 30 dias, houve melhora da marcha, do equilíbrio e do quadro

cognitivo, com AIVD: 6/8, AVD: 6/6, MMSE: 30/30, *clock test*: 8/10, escala de Berg: 50/56 e GDS: 3/15. Após três meses, já com total independência, obteve alta e recebeu orientações para usar adequadamente os medicamentos e sobre os cuidados quanto à prevenção de quedas no domicílio.

Discussão

A paciente octogenária, usava dose elevada de biperideno e desenvolveu importante déficit cognitivo, com quedas freqüentes, ocasionando fratura do quadril, além de perda da autonomia física e psíquica (Fabrício *et al.*, 2004).

A ocorrência de fratura neste caso está de acordo com os registros da literatura sobre as principais conseqüências de quedas sofridas por idosos no domicílio (Chaimowicz *et al.*, 2000; Fabrício *et al.*, 2004).

Os dados disponíveis na literatura indicam que drogas anticolinérgicas devem ser evitadas em pacientes idosos, pois seus efeitos indesejáveis são mais freqüentes, principalmente, devido a diferenças farmacodinâmicas e farmacocinéticas peculiares a esse grupo etário (Carnahan *et al.*, 2004; Hori *et al.*, 2005).

Efeitos adversos comuns ao uso de anticolinérgicos em pacientes idosos incluem alterações cognitivas e distúrbios do equilíbrio. O mecanismo de ação do biperideno se relaciona com a inibição de receptores colinérgicos estriatais no sistema nervoso central, o que explicaria o comprometimento cognitivo descrito em idosos que usam a droga (Brocks, 1999; Hori *et al.*, 2005). Além de relatos sobre esse parafenol (Gill *et al.*, 2005; Kurlan e Como, 1988; Nishiyama *et al.*, 1993), a hipótese é favorecida pela constatação de demência do tipo Alzheimer, associada com redução da atividade colinérgica no sistema nervoso central (Hori *et al.*, 2005; Kurlan e Como, 1988; Santos, 2005). Mecanismos colinérgicos têm papel relevante nos processos neurodegenerativos da doença de Alzheimer,

como as placas senis e os emaranhados neurofibrilares (Forlenza e Gattaz, 1998).

Anticolinérgicos têm sido utilizados no tratamento da doença de Parkinson. Embora essas drogas sejam mais eficazes que placebos, na monoterapia e em associações, alterações psiquiátricas e cognitivas ocorrem com maior freqüência no grupo de pacientes tratados com anticolinérgicos (Katzenschlager *et al.*, 2002).

O tremor, que é a alteração do movimento mais comum na população adulta (Vieira, 2005), favoreceu a incapacidade funcional da paciente, por interferir nas ações do cotidiano. A exemplo deste relato, antes de se iniciar o tratamento de um indivíduo com tremor, é indispensável estabelecer sua verdadeira etiologia.

Além de não haver suficiente evidência quanto ao benefício de anticolinérgicos para tratamento do tremor na doença de Parkinson (Katzenschlager *et al.*, 2002; Vieira, 2005), essas drogas não estão indicadas para controlar o tremor essencial, que deve ser tratado com betabloqueadores, primidona ou gabapentina (Vieira, 2005). Embora no parkinsonismo, o tremor possa ser postural, a paciente apresentava um tremor de ação determinado por atividade de músculos sincrônicos, na eletromiografia (Mattos, 1998).

Quanto à demência, embora na maioria dos casos se trate de condições crônicas e irreversíveis, ao investigar um desses casos, o clínico deve descartar causas potencialmente reversíveis, pois sua correção propiciará melhor qualidade de vida aos pacientes, preservando sua autonomia e independência (Fabrício *et al.*, 2004).

Além disso, o tratamento de sintomas depressivos contribui para a melhora dos distúrbios cognitivos em pacientes idosos (Karlavish e Clark, 2003).

Uma limitação no presente caso, seria a ausência das dosagens de atividade anticolinérgica no soro para correlacionar com a evolução clínica da paciente (Hori *et al.*, 2005), porém, estas determinações não têm constado nos relatos de caso.

Referências bibliográficas

- BROCKS, D.R. - Anticholinergic drugs used in Parkinson's disease: An overlooked class of drugs from a pharmacokinetic perspective. *J Pharmaceut Sci* 2:39-46, 1999.
- CARNAHAN, R.M.; LUND, B.C.; PERRY, P.J.; CHRISCHILLES, E.A. - The concurrent use of anticholinergics and cholinesterase inhibitors: rare event or common practice? *J Am Geriatr Soc* 52:2082-7, 2004.
- CHAIMOWICZ, F.; FERREIRA, T.J.X.M.; MIGUEL, D.F.A. - Use of psychoactive drugs and related falls among older people living in a community in Brazil. *Rev Saúde Pública* 34:631-5, 2000.
- FABRÍCIO, S.C.C.; RODRIGUES, R.A.P.; COSTA JR., M.L.C. - Causas e conseqüências de quedas de idosos atendidos em hospital público. *Rev Saúde Pública* 30:93-9, 2004.
- FORLENZA, O.V.; GATTAZ, W.F. - Influência de mecanismos colinérgicos nos processos neurodegenerativos relacionados à formação de amilóide e à fosforilação da proteína tau. *Rev Psiquiatr Clin* 25:114-7, 1988.
- GALLUCCI-NETO, J.; TAMELINI, M.G.; FORLENZA, O.V. - Diagnóstico diferencial das demências. *Rev Psiquiatr Clin* 32:119-30, 2005.

- GILL, S.S.; MAMDANI, M.; NAGLIE, G. *et al.* - A prescribing cascade involving cholinesterase inhibitors and anticholinergic drugs. *Arch Intern Med* 165:808-13, 2005.
- HORI, K.; FUNABA, Y.; KONISHI, K. *et al.* - Assessment of pharmacological toxicity using serum anticholinergic activity in a patient with dementia. *Psychiatry Clin Neurosci* 59:508-10, 2005.
- KARLAWISH, J.H.T.; CLARK, C.M. - Diagnostic evaluation of elderly patients with mild memory problems. *Ann Intern Med* 138:411-9, 2003.
- KATZENSCHLAGER, R.; SAMPAIO, C.; COSTA, J.; LEES, A. - Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 3. Art. No.: CD003735. DOI: 10.1002/14651858.
- KURLAN, R.; COMO, P. - Drug-induced alzheimerism. *Arch Neurol* 45:356-7, 1988.
- MATTOS, J.P. - Diagnóstico diferencial dos tremors. *Arq Neuropsiquiatr* 56:320-3, 1998.
- NISHIYAMA, K.; MIZUNO, T.; SAKUTA, M.; KURISAKI, H. - Chronic dementia in Parkinson's disease treated by anticholinergic agents. Neuropsychological and neuroradiological examination. *Adv Neurol* 60:479-83, 1993.
- SANTOS, F.S. - Mecanismos fisiopatológicos do delirium. *Rev Psiq Clin* 32:104-12, 2005.
- SCHRAG, A.; SCHELOSKY, L.; SCHOLZ, U.; POEWE, W. - Reduction of Parkinsonian signs in patients with Parkinson's disease by dopaminergic versus anticholinergic single-dose challenges. *Mov Disord* 14:252-5, 1999.
- SICRAS, A.; REJAS-GUTIÉRREZ, J. - Patrón de persistencia de tratamientos anticolinesterásicos en la demencia de tipo Alzheimer: análisis comparativo retrospectivo del donepecilo, la rivastigmina y la galantamina. *Rev Neurol* 39:312-6, 2004.
- VIEIRA, S. - Tremores. *Rev Port Clin Geral* 21:61-7, 2005.