

# Evidências atuais do impacto terapêutico dos inibidores da acetilcolinesterase no transtorno cognitivo leve e na demência vascular

Alexandre de Mattos Gomes\*  
Ricardo Koszuoski\*\*

## INTRODUÇÃO

A classe terapêutica dos inibidores da acetilcolinesterase (IACHÉ) produz melhora de sintomas cognitivos, comportamentais e funcionais relacionados às demências hipocolinérgicas, que têm a doença de Alzheimer (DA) como principal representante<sup>1</sup>.

Esses agentes vêm sendo utilizados desde o final da década de 70, quando diversos estudos encontraram na DA uma base neuroquímica de depleção de neurônios colinérgicos no núcleo basal de Meynert e outros que se projetam para a região temporal ífero-mesial, mais especificamente a região hipocampal<sup>2-4</sup>.

Essas drogas estão classificadas como drogas sintomáticas para o tratamento da DA<sup>5</sup>.

Muitas têm sido as drogas testadas com o

intuito de modificar o curso dessa doença, que seriam as chamadas drogas estabilizadoras e modificadoras da doença, mas nenhuma ainda mostrou evidências consistentes de uso para esse fim.

Foram realizados diversos ensaios clínicos com os IACHÉ no tratamento da DA. A tacrina foi a primeira droga a ser testada e clinicamente usada. Essa droga foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 1993 e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 1994. O grande inconveniente dessa droga é a complexa posologia de quatro tomadas diárias e a toxicidade hepática, que fez com que ela caísse em desuso a partir do surgimento dos IACHÉ de gerações mais novas. O donepezil foi o segundo IACHÉ a surgir. Foi aprovado pelo FDA em 1996 e pela ANVISA em 2000. Essa droga tem como vantagem a posologia cômoda de uma tomada ao dia, porém, como tem uma meia-vida muito longa, que pode chegar a até 73 horas, isso é apontado como desvantagem, assim como toda droga de meia-vida longa usada em paciente idoso. A rivastigmina, terceira droga da classe, tornou-se disponível na Europa em 1997 e, em

---

\* Especialista em Geriatria pelo Instituto de Geriatria e Gerontologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS. Médico geriatra, Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE. Geriatra, Grupo Interdisciplinar de Atendimento ao Idoso (GERIAVIDA), Recife, PE.

\*\* Especialista em Geriatria pelo Instituto de Geriatria e Gerontologia, PUCRS, Porto Alegre, RS.

1998, foi liberada pela ANVISA, sendo liberada pela FDA apenas em 2000. Essa droga tem uma vantagem adicional, que é a inibição também da butirilcolinesterase (BuChE). Acredita-se que, à medida que a DA evolui, maior é a participação da BuChE na degradação enzimática da acetilcolina na fenda sináptica. Acredita-se também que a inibição da BuChE possa significar uma diminuição da toxicidade da proteína amilóide nas placas senis. A galantamina é a droga mais recente desse grupo, aprovada pela FDA e pela ANVISA em 2001. A galantamina tem um efeito adicional, que é a atividade moduladora alostérica sobre os receptores nicotínicos, possibilitando o aumento da transmissão colinérgica e um possível efeito neuroprotetor questionável<sup>2</sup>.

Ainda não há evidências sobre a superioridade clínica de um IChE sobre outro, mas estudos nessa perspectiva provavelmente trarão respostas em breve.

Dezenas de ensaios clínicos estão hoje concluídos e comprovam a real eficácia dos IChE para o tratamento da DA em sua fase leve e moderada, porém alguns já trazem evidências da utilidade dessa droga para os pacientes com DA grave, principalmente na esfera dos sintomas comportamentais. No entanto, os órgãos reguladores, atualmente, só liberam o uso dessa classe de droga para DA leve e moderada. Essa classe de medicação está na linha de frente de um ainda escasso arsenal terapêutico que visa tratar sintomaticamente a DA. O tratamento é efetivo em muitos pacientes, mas nem todos respondem. Aqueles que obtêm alguma melhora sintomática mostram uma curva de resposta característica, que demonstra uma melhora nos primeiros 3 meses de tratamento com uma posterior queda, porém menos acentuada que a queda vertiginosa do grupo placebo. Embora muitos ensaios clínicos controlados e randomizados venham embasando o uso dessas drogas, até setembro de 2003 nenhuma análise quantitativa da eficácia desse grupo de drogas para o tratamento da DA tinha sido realizada. Finalmente, houve a publicação de uma meta-análise que trouxe à tona esses dados referentes aos IChE<sup>5</sup>. A partir dessa meta-análise, pôde-se observar que o impacto terapêutico dessas drogas no tratamento da DA é modesto, mas estatisticamente significativo: o número necessário para tratar (NNT) para o benefício de um paciente foi igual a 7 (95% IC 9-16); para a estabilização ou

melhora da doença, o NNT encontrado foi de 12 (95% IC 9-16); para a melhora significativamente marcante, o NNT encontrado foi de 42 pacientes tratados para a resposta de um paciente (95% IC 26-114).

Porém, quando tratamos das condições que afetam a esfera da cognição, nem sempre estamos diante de uma DA, então é importante conhecer e entender as demais entidades mórbidas da cognição humana. O transtorno cognitivo leve (TCL) é uma dessas condições e deve ser diferenciado do comprometimento da memória associado à idade. Este último pode ocorrer mesmo no envelhecimento saudável, uma vez que está muito mais próximo do fisiológico do que do patológico, diferentemente do TCL<sup>6,7</sup>. No comprometimento de memória associado à idade, o indivíduo precisa satisfazer três critérios: ter mais de 50 anos, apresentar queixas de declínio de memória e pelo menos um desvio padrão abaixo da média do adulto jovem na avaliação neuropsicológica. Em alguns estudos populacionais, mais de 50% dos idosos preenchem critérios para o comprometimento de memória associado à idade. Esse aspecto é importante, pois, quando falamos de TCL, estamos nos referindo a uma condição mais próxima do patológico. Para ser caracterizado como TCL, o indivíduo tem que preencher os seguintes critérios: ter queixa de memória corroborada por um informante, ter funções cognitivas gerais preservadas, atividades de vida diária preservadas e, portanto, não ser portador de demência propriamente, e, muito importante, ter pelo menos 1,5 desvio padrão abaixo da média de indivíduos com a mesma idade e nível educacional nas baterias neuropsicológicas adequadas.

Então, o diagnóstico de TCL e sua diferenciação do comprometimento de memória associado à idade requer a utilização de instrumentos de avaliação neuropsicológica, o que torna esse diagnóstico uma prática mais complexa, envolvendo profissionais que dominem as baterias neuropsicológicas validadas para tais fins.

O TCL, principalmente em se tratando do subtipo amnésico, tem uma evolução de 10 a 15% para DA por ano<sup>6</sup>.

Além da DA, uma série de outros tipos de demência podem ser responsáveis pelo comprometimento cognitivo, e um dos tipos comuns de demência não associados a Alzheimer são as demências vasculares, que podem ter um substrato fisiopatológico apenas de doença cérebro-vascular, mas podem também, não

infreqüentemente, apresentar um componente misto com a própria fisiopatologia da DA.

Tendo em vista essa contextualização, uma grande questão que se coloca hoje e que justifica este artigo é saber se os IChE teriam um espectro mais amplo de ação e se, assim, trariam realmente impacto terapêutico no TCL, que, na sua forma amnésica, constitui um tipo de pródromo da DA para um número significativo de pacientes<sup>6-11</sup>. Coloca-se também a questão do real impacto dessa droga no tratamento de um espectro mais amplo de diagnósticos de síndromes demenciais hipocolinérgicas, a exemplo da demência vascular, que mostra cada vez mais evidências neuroquímicas de substrato hipocolinérgico<sup>12,13</sup>.

A justificativa deste trabalho ainda se faz maior quando nos deparamos com uma classe de drogas, os IChE, que são verdadeiramente eficazes no tratamento da DA. Inclusive, quanto mais precocemente se trata essa doença, melhores são os resultados obtidos. Então, sendo o TCL amnésico uma espécie de pródromo da DA<sup>14,15</sup>, o levantamento de estudos que tragam evidências reais sobre a ação dessas drogas para evitar ou diminuir a progressão para Alzheimer tem fortes justificativas, até porque são drogas de alto custo e não isentas de efeitos colaterais. Da mesma forma, faz-se necessário também um levantamento dos dados disponíveis sobre o real impacto dos IChE no tratamento da demência vascular, uma vez que aqui temos um grande desfecho substituto, já que a demência vascular também é hipocolinérgica. Porém, necessitamos trazer à tona os desfechos clínicos a partir dos ensaios clínicos randomizados.

Este trabalho tem por objetivo buscar, nos bancos de dados da literatura médica, as evidências que comprovem ou não o valor dos IChE no tratamento do TCL e da demência vascular.

Em relação ao TCL, busca-se saber se os IChE melhoram os sintomas cognitivos e também se retardam ou interrompem a progressão para DA.

Na demência vascular, o objetivo é buscar evidências concretas do impacto dos IChE nos sintomas cognitivos, funcionais de vida diária e comportamentais nos pacientes que apresentam esse tipo de demência.

## METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de artigos publicados entre 2000 e 2005 nos seguintes

bancos de dados: MEDLINE, Lilacs e *Evidence-Based Medicine Reviews* (EBMR). Foram incluídos os estudos de intervenção com IChE no tratamento de TCL e demência vascular, mas com maior ênfase nos ensaios clínicos randomizados e placebo-controlados com os seguintes termos-chave: *mild cognitive impairment, vascular dementia, cholinesterase inhibitor*.

Foram excluídos desta revisão relatos de casos, estudos observacionais (não-intervencionistas) e cartas ao editor.

## RESULTADOS

No estudo de evidências da eficácia dos IChE para o tratamento de TCL, foi encontrado um pequeno ensaio clínico com o donepezil. Esse foi o primeiro estudo concluído com um IChE para o tratamento do TCL. O ensaio teve um seguimento de 6 meses com 269 pacientes e trouxe como resultado uma melhora muito modesta nas funções cognitivas dos pacientes com TCL; por outro lado, não permitiu avaliar a redução de conversão de TCL para DA. Na avaliação da ADAS-cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognition Component*), os pacientes melhoraram três pontos contra um ponto naqueles que utilizaram placebo ( $p = 0,034$ ). Na auto-avaliação dos pacientes, 14% dos que receberam o donepezil referiram melhora da memória, enquanto que 10% dos que receberam placebo referiram que sua memória tinha piorado. Não houve diferença significativa na pontuação da *Clinicians Global Impression* da *MCI Test* modificada<sup>16</sup>.

Em junho de 2003, foi publicado um estudo de revisão denominado "*The impact of drugs against dementia on cognition in aging and mild cognitive impairment*", que faz um levantamento, no banco de dados MEDLINE, dos parâmetros drogas e cognição. As drogas analisadas foram: donepezil, galantamina, o extrato 761 da ginkgo biloba (EGB-761), memantina e rivastigmina. Essa revisão mostrou que até então não existia nenhum estudo sobre o efeito dessas drogas na cognição de indivíduos com TCL. Um dos estudos encontrados na revisão demonstrou o efeito do donepezil no aumento da quantidade e densidade do sono REM (*rapid eye movement*) nos indivíduos estudados, o que, de acordo com os neurocientistas, pode estar relacionado com uma melhora cognitiva, embora isso seja apenas um desfecho substituto e, mesmo assim, muito frágil na sustentação de evidências científicas.

Um outro estudo, publicado mais recentemente, em abril de 2004, avaliou a preservação da função cognitiva em pacientes com demência de Alzheimer leve tratados com rivastigmina por 12 meses em comparação com aqueles com Alzheimer leve não tratados e TCL não tratados<sup>17</sup>. Onze pacientes com Alzheimer leve foram tratados com rivastigmina por 12 meses, enquanto que 21 não foram tratados; 22 pacientes com TCL também não foram tratados nesse período do seguimento. A medida da atividade da colinesterase no plasma e a avaliação da cognição global, memória episódica, habilidade visuoespacial e atenção foram aferidas nos tempos 0, 3 meses, 6 meses e 12 meses. Ao final de 12 meses, a função cognitiva foi mantida ou levemente melhorada nos pacientes tratados, e aqueles com Alzheimer leve não tratados evoluíram com piora da função cognitiva, enquanto que os pacientes com TCL não tratados apresentaram, ao final de 12 meses, piora cognitiva estatisticamente significativa em 16,4% dos pacientes estudados.

O estudo que vinha sendo aguardado com grande expectativa pela comunidade científica é o MIS (*Memory Impairment Study*)<sup>18,19</sup>. Esse estudo randomizado foi apresentado na 9ª Conferência Internacional sobre Alzheimer e Doenças Correlatas em 2004<sup>18</sup> e publicado agora em 2005 em revista indexada<sup>19</sup>. Foram avaliadas 769 pessoas em um seguimento de 3 anos, comparando o uso de placebo, vitamina E (1.000 UI duas vezes ao dia) e donepezil (10 mg/dia). O desfecho estudado foi a conversão de TCL em DA. Os resultados publicados revelam que, no seguimento dos 36 meses, o risco de progressão para DA foi o mesmo nos três grupos ao final do estudo; porém, nos 12 primeiros meses, o grupo do donepezil teve uma progressão para Alzheimer significativamente menor que o grupo placebo e o grupo da vitamina E.

Os resultados sobre o uso do donepezil na demência vascular trazem uma análise combinada de dois ensaios randomizados que estudaram o uso do donepezil para demência vascular em um seguimento de 24 semanas. Os dois estudos juntos totalizaram 1.219 pacientes com demência vascular provável ou possível pelos critérios da *National Institute for Neurologic Disease and Stroke* (NINDS) e da *Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences* (AIREN). Do total de pacientes, 406 pacientes foram randomizados para receber donepezil a 5 mg/dia e 421 a 10 mg/dia. Os demais pacientes

faziam parte do grupo controle. Houve melhora significativa das funções cognitivas nos dois grupos tratados com donepezil. Analisando a ADAS-cog, o grupo tratado com placebo obteve uma mudança na pontuação média da escala de 0,10, enquanto que o grupo tratado com 5 mg de donepezil obteve uma alteração de 1,89 em relação à pontuação basal, e o grupo tratado com 10 mg/dia, de 2,38 ( $p < 0,001$ )<sup>20,21</sup>.

Em relação à galantamina para tratamento da demência vascular, em 2004 foi publicado o resultado de um ensaio clínico envolvendo 788 pacientes com demência vascular randomizados para receber 8 mg de galantamina duas vezes ao dia, 12 mg de galantamina duas vezes ao dia ou placebo, em um seguimento de 26 semanas<sup>22</sup>. Os pesquisadores encontraram resultados favorecendo os pacientes que receberam tratamento com galantamina. A análise da ADAS-cog mostrou uma diminuição média de 1,8 em relação ao escore basal para aqueles que receberam a galantamina e de 0,3 para o placebo ( $p = 0,001$ ). Além da ADAS-cog, foi encontrada diferença significativa favorecendo outras escalas também analisadas, como a ADCS-ADL (*Alzheimer Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living Inventory*), que avalia atividades de vida diária e que mostrou mudança favorecendo a galantamina. ( $p = 0,783$ ). Para a EXIT-25, escala que avalia funções executivas, também houve favorecimento para os grupos da galantamina ( $p = 0,041$ ).

Embora esse trabalho anterior seja o mais recente com a galantamina, o primeiro grande estudo duplo-cego e randomizado a analisar a eficácia da galantamina em demência vascular provável e demência mista foi o GAL-INT-6<sup>23</sup>. Nesse estudo, 396 pacientes com provável demência vascular ou demência mista foram tratados com 24 mg/dia de galantamina em um período de 6 meses, e 196 pacientes com as mesmas hipóteses diagnósticas receberam placebo. Os desfechos primários foram cognição, avaliada pela ADAS-cog, e função global, avaliada pela CIBIC-plus (*Clinician's Interview-Based Impression of Change-plus*). A galantamina mostrou uma melhor eficácia em relação ao placebo. O grupo da galantamina obteve melhora significativa, com uma eficácia no tratamento traduzida por uma diferença entre o grupo galantamina e o grupo placebo de 2,7 pontos na ADAS-cog ( $p < 0,0001$ ). Na CIBIC-plus, 213 pacientes (74%) do grupo da galantamina permaneceram estáveis ou melhoraram, enquanto apenas 95 pacientes

(59%) do grupo placebo tiveram estabilidade clínica. As atividades de vida diária e os sintomas comportamentais foram desfechos secundários e também melhoraram significativamente no grupo que recebeu intervenção com a galantamina ( $p = 0,002$  e  $p = 0,016$ , respectivamente).

Foi encontrado também um estudo aberto, que foi uma extensão desse estudo anterior com a galantamina. Esse novo estudo visou dar seguimento ao tratamento dos pacientes randomizados para o estudo anterior<sup>24</sup>. Nesse novo seguimento, os pacientes que receberam galantamina e os que receberam placebo anteriormente receberam 24 mg/dia de galantamina por mais 6 meses. O parâmetro primário de eficácia era a mudança na cognição avaliada pela ADAS-cog. As avaliações secundárias incluíam mudanças na habilidade funcional, medida pelo instrumento de avaliação da incapacidade para demência, e mudanças no comportamento, que foram avaliadas pelo inventário neuropsiquiátrico. No 12º mês do estudo, foram observadas melhoras em relação aos valores admissionais no grupo da galantamina, tanto no grupo que recebeu placebo durante a fase do estudo duplo-cego (grupo placebo/galantamina: -0,3 pontos; 95% IC, -1,64 a 1,06) quanto no grupo que já veio da fase anterior em uso da galantamina (grupo galantamina/galantamina: -0,3 pontos; 95% IC, -1,73 a 0,03);  $p = 0,001$ . As melhoras das habilidades funcionais foram demonstradas através das mudanças estatisticamente significativas em relação à pontuação da linha de base do instrumento utilizado para a avaliação da incapacidade para demência (*Disability Assessment for Dementia – DAD*), que mostrou melhora da pontuação tanto no grupo placebo/galantamina (-7,4;  $p = 0,01$ ) quanto no grupo galantamina/galantamina (-3,6;  $p = 0,01$ ). Não houve nenhuma mudança significativa na média dos escores do inventário neuropsiquiátrico.

Em relação aos estudos levantados sobre a eficácia da rivastigmina no tratamento da demência vascular, existe um estudo que data de 2000 e que, na verdade, não testou a rivastigmina na demência vascular propriamente, mas analisou sua eficácia, de modo comparativo, entre pacientes com DA e fator de risco para doenças cardiovasculares e aqueles com DA sem tais fatores de risco<sup>25</sup>.

Esse estudo randomizou 235 pacientes com DA para receber rivastigmina ou placebo, os quais foram analisados para risco vascular pela MHIS (*Modified Hachinski Ischemic Score*)

e classificados em dois grupos: aqueles com MHIS > 0, que significa presença de risco vascular, e aqueles com MHIS = 0, que significa ausência de risco vascular. Em 26 semanas de seguimento, o estudo mostrou que pacientes tratados com rivastigmina tiveram resposta maior que os tratados com placebo, com diferença estatisticamente significativa. No entanto, aqueles que tinham risco vascular (MHIS > 0) tiveram uma maior resposta na pontuação da ADAS-cog que aqueles sem risco vascular ( $p = 0,002$ ).

Já um outro estudo com rivastigmina publicado em abril de 2004, que foi um estudo aberto e comparativo, analisou e comparou o efeito da rivastigmina *versus* aspirina mais nimodipina na demência vascular subcortical<sup>26</sup>. Pacientes com diagnóstico de demência vascular provável receberam 3-6 mg/dia de rivastigmina ( $n = 32$ ) ou aspirina mais nimodipina ( $n = 32$ ). Os pacientes foram avaliados em estudo aberto por 16 meses. Os pacientes tratados com rivastigmina tiveram um maior benefício nos instrumentos usados para avaliar atenção, funções executivas, atividades instrumentais de vida diária e sintomas comportamentais.

## DISCUSSÃO

Os resultados encontrados nesta revisão sobre a eficácia dos IChE em condições pré-mórbidas e doenças da cognição outras que não Alzheimer trouxeram respostas a vários questionamentos que pacientes e familiares impõem aos profissionais de saúde que se deparam, na prática clínica, com as demências vasculares e com o TCL.

Os estudos são intensos nessa linha de pesquisa de medicamentos para o tratamento dos transtornos cognitivos em geral, mas a maior parte dos estudos com IChE é direcionada à DA. Porém, foi possível encontrar, nos bancos de dados pesquisados, uma quantidade significativa de trabalhos que estudam a eficácia desse grupo de drogas no tratamento da demência vascular, da demência mista e do TCL.

O primeiro ensaio clínico com um IChE em pacientes com TCL surgiu em 2003 e avaliou o donepezil, trazendo uma melhora cognitiva pouco significativa. No entanto, o impacto da evidência desse estudo ficou comprometido pelo seu tempo de seguimento muito curto (apenas 6 meses) e pelo pequeno número de pacientes avaliados. Esse estudo também não foi adequadamente desenhado

para avaliar a progressão do comprometimento cognitivo leve para DA<sup>16</sup>.

Em relação ao uso da rivastigmina para tratamento do TCL, o estudo encontrado apenas comparou os pacientes com DA leve tratados com rivastigmina com aqueles com DA leve ou com TCL não tratados com a droga. Então, embora esse estudo tenha sugerido um possível efeito positivo no tratamento do TCL com a rivastigmina, ele não responde aos questionamentos sobre o impacto dessa droga na melhora dos sintomas do TCL e na prevenção de progressão para DA, uma vez que o estudo não utilizou a droga no paciente com TCL e ainda misturou os pacientes com DA leve e com TCL, tornando bastante frágil o poder de evidências<sup>17</sup>.

Embora a literatura científica seja pobre no que tange aos estudos publicados com verdade estatística significativa para responder aos questionamentos sobre IChE no tratamento do TCL, vários são os ensaios clínicos em andamento e ainda não concluídos nesse sentido, inclusive não só com o uso dos IChE, mas também com outras estratégias farmacológicas para tratamento de TCL.

Nesta revisão sobre o impacto dos IChE no TCL, o que os resultados acima apresentados mostram é que o MIS é o único estudo publicado que traz informações mais concretas sobre o efeito de um IChE (donepezil) no tratamento do TCL, pois o tempo do estudo (3 anos) e o número de pacientes estudados (n = 769) trazem maior poder de evidência científica a esse trabalho publicado recentemente, que, conforme citado anteriormente, mostrou uma diminuição na progressão para DA nos primeiros 12 meses, mas sem resposta sustentada após esse período<sup>18,19</sup>. Esse estudo, porém, não responde às dúvidas sobre melhoras sintomáticas, uma vez que não foi desenhado para este fim.

No que tange às demências vasculares e ao impacto dos IChE, alguns estudos trazem evidências robustas, que valorizam o impacto dessas drogas no tratamento das demências vasculares puras ou mistas<sup>27</sup>. Esse é um “terreno” que já vem sendo explorado desde o final da década de 90, mas as principais publicações, citadas aqui neste trabalho, datam do início da década atual. Existem, ainda, várias dessas linhas de pesquisas aguardando publicações. São estudos que visam correlacionar possíveis desfechos clínicos aos achados histopatológicos e de radiologia funcional, que mostram um déficit de até 40% na neurotransmissão colinérgica desses pacientes.

Esses estudos têm reunido cada vez mais resultados que podem respaldar uma possível inclusão dessa classe de drogas, pelos órgãos responsáveis (como o FDA), na lista de drogas para tratamento da demência vascular.

Os três principais inibidores da IChE foram estudados no tratamento da demência vascular.

Em 2000, um estudo com a rivastigmina avaliou pacientes portadores de DA com e sem fatores de risco para doenças cardiovasculares (e não propriamente pacientes com demências vasculares)<sup>25</sup>. Esse estudo mostra que pacientes com DA e fatores de risco para doenças cardiovasculares tinham uma maior resposta na pontuação da ADAS-cog quando tratados com rivastigmina do que pacientes sem tais fatores de risco. Esse foi um estudo estatisticamente significativo, mas na verdade não estudou a rivastigmina no tratamento da demência vascular propriamente dita. Os autores apenas quiseram sugerir que os riscos cardiovasculares podem ser um preditor de resposta aos IChE na DA. Os autores trazem poucas informações para o questionamento feito no objetivo desta revisão. Porém, hoje têm surgido evidências cada vez mais fortes que apontam os riscos cardiovasculares como riscos para demência também do tipo Alzheimer, e não apenas para a demência vascular. Assim, começam a surgir hipóteses sobre uma interseção entre a demência vascular e a demência de Alzheimer, interseção esta que começa nos possíveis fatores etiológicos e pode se estender a mecanismos fisiopatológicos e ao próprio tratamento.

Porém, ainda no que se refere à rivastigmina para o tratamento da demência vascular, um estudo publicado em 2004 mostrou que essa droga foi superior à associação de aspirina e nimodipina no tratamento de demência vascular subcortical<sup>26</sup>. Então, diferentemente do estudo anteriormente citado, esse de 2004 já testa a rivastigmina em pacientes com demência vascular e faz uma comparação com outras estratégias terapêuticas até hoje muito usadas para a patologia. É um estudo que mostra um benefício desse inibidor da acetil e BuChE, porém não devemos perder de vista que o estudo foi aberto e comparativo, não trazendo, assim, as evidências de um estudo randomizado, duplo-cego e placebo-controlado.

Em relação ao donepezil como estratégia terapêutica para a demência vascular, existem evidências mais concretas do valor dessa droga

no tratamento dessa entidade patológica, pois foi apresentada uma análise combinada de dois ensaios clínicos randomizados e com número de pacientes e tempo de seguimento suficientemente grandes onde o uso do donepezil na sua dose otimizada (10 mg/dia) trouxe melhora cognitiva estatisticamente significativa dos pacientes com demência vascular<sup>20</sup>.

No que se refere à galantamina para tratamento da demência vascular, o GAL-INT-6, um grande trabalho publicado em 2002, aponta para uma melhora significativa em relação ao placebo nos desfechos primários estudados, que foram cognição, avaliada pela ADAS-cog, e função global, avaliada pela CIBIC-plus. A extensão desse trabalho por mais 6 meses confirmou uma eficácia sustentada<sup>23,24</sup>.

Entretanto, o GAL-INT-6 apresenta algumas falhas que comprometem seu poder de evidências, pois mistura pacientes com demência vascular e demência mista, o que certamente significa um ponto negativo para a avaliação do uso da galantamina na demência vascular, que é nosso questionamento no objetivo deste trabalho.

Porém, ainda em relação à galantamina, o ensaio clínico randomizado publicado em 2004 foi a maior pesquisa até agora realizada com galantamina em demência vascular<sup>22</sup>. Esse ensaio teve um tempo de seguimento um pouco maior que o citado anteriormente, e o número de pacientes no estudo foi quase o dobro do GAL-INT-6. Porém, o que traz maior força de evidência para esse estudo é a participação exclusiva de pacientes com critérios para demência vascular. O estudo apresenta melhora nas funções cognitivas, de atividades de vida diária e de funções executivas, porém a única esfera que apresentou melhora com significância estatística foi a cognição, avaliada pela pontuação da ADAS-cog.

## CONCLUSÃO

A partir desta revisão sobre o impacto terapêutico dos IChE no TCL e na demência vascular, os profissionais da saúde que lidam com essas duas condições podem obter conclusões relevantes para a prática clínica diária.

Em relação ao TCL, conclui-se que os IChE não impedem a progressão para DA, mas apenas diminuem essa progressão nos primeiros 12 meses de tratamento. Após esse período, o efeito é dissipado. Não existem boas

evidências sobre a melhora sintomática dos pacientes com TCL em uso dos IChE. Alguns estudos mostram um efeito muito modesto na melhora das funções cognitivas, mas são ainda estudos muito pequenos e pouco expressivos. Então, a comunidade científica aguarda a conclusão de estudos maiores e com desenhos adequados para que possam comprovar ou não a real eficácia dessas drogas na sintomatologia cognitiva dos pacientes com TCL.

Em se tratando de demência vascular, pode-se concluir que as evidências favoráveis ao uso dos IChE nessa patologia são mais consistentes. Vários estudos analisaram os três principais tipos de IChE disponíveis no mercado. Os resultados favoráveis desses ensaios clínicos para o tratamento da demência vascular se sustentam em um substrato hipocolinérgico que essa entidade mórbida possui. Então, esses estudos abrem caminho para uma futura aprovação dessas drogas no tratamento da demência vascular e mista por órgãos reguladores.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos a colaboração do Prof. Emílio Moriguchi, MD, PhD, do Instituto de Geriatria e Gerontologia da PUCRS, na orientação dos paradigmas sobre a medicina baseada em evidências aplicados neste trabalho de revisão da literatura médica.

## REFERÊNCIAS

1. Laks J, Engelhardt E, editores. Doença de Alzheimer: diagnóstico e tratamento. São Paulo: Segmento; 2003.
2. Freitas EV, Py L, Neri AL, Cançado FA, Gorzoni ML, Rocha SM. Tratado de geriatria e gerontologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.
3. Cefalu C, Grossberg GT. Diagnóstico e tratamento da demência. *Am Fam Physician Monograph*. 2001;2.
4. Pennanen C, Kivipelto M, Tuomainen S, Hartikainen P, Hanninen T, Hallikainen M, et al. Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*. 2004;25:303-10.
5. Lanctot KL, Herrmann N, Yau KK, Khan LR, Liu BA, LouLou MM, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *CMAJ*. 2003;169:557-64.
6. Petersen RJ. MCI as a useful clinical concept. *Geriatric Times*. 2004;5:30-6.
7. Davis HS, Rockwood K. Conceptualization of mild cognitive impairment: a review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004;19:313-9.
8. Bennet DA, Wilson RS, Schneider JA. Natural history of mild cognitive impairment in older persons. *Neurology*. 2002;59:198-205.
9. Sliwinski M, Lipton R, Buchke H, Wasylshyn C. Optimizing cognitive test norms for detection. In: *Mild cognitive impairment: aging to Alzheimer's disease*. New York: Oxford University Press Inc.; 2002. p. 89-104.

10. Amieva H, Letenneur L, Dartigues JF, Rouch-Leroyer I, Sougen C, Birre F, et al. Annual rate and predictors of conversion to dementia in patients presenting mild cognitive impairment criteria defined according to population-based study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004;18:87-93.
11. Larrieu S, Letenneur L, Orgogozo JM. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurol* 2002;59:1594-9.
12. Pryse-Philips W, Galasko D. Non-Alzheimer dementias. In: Gauthier S, ed. *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease*. 2nd ed. London: Martin Dunitz; 2001.
13. Roman GC. Vascular dementia: distinguishing characteristics, treatment and prevention. *Am Geriatr Soc*. 2003;51(5 Suppl):S296-304.
14. Stephen L, Santa Teresa M. Early recognition, management and treatment of mild cognitive impairment and its relationship to Alzheimer's disease. *Primary Psychiatry*. 2004;11:41-7.
15. Chetelat G, Desgranges B, De La Sayette V, Viader F, Eustache F. At the boundary between normal aging and AD. *Rev Neurol*. 2004;160:55-63.
16. Salloway S, et al. The first study of a cholinesterase inhibitor for the treatment of mild cognitive impairment: a randomized, placebo-controlled, double-blind six month study [abstract]. *Am Acad Neurol*. 55th Annual Meeting; 2003 April 3-7; Honolulu.
17. Almkvist O, Darreh T. Preserved cognitive function after 12 months of treatment with rivastigmine in mild Alzheimer's disease in comparison with untreated AD and MCI patients. *Eur J Neurol*. 2004;106:202-11.
18. Petersen RC, et al. Memory impairment study [abstract]. The 9th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders; 2004 July 17-20; Philadelphia, PA, USA.
19. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med*. 2005;352:2379-88. Epub 2005 Apr 13.
20. Salloway SP. Vascular dementia patients benefit from donepezil treatment: a combined analysis of two randomized trials [abstract]. Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2003 May 22-26; San Francisco, CA.
21. Black S, Roman GC, Geldmacher DS, Salloway S, Burns A, Perdomo C, et al. Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia: positive results of a 24 weeks, multicenter, international, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Stroke*. 2003;34:2323-30.
22. Auchus A. Galantamine confers benefits in patients with pure vascular dementia. 56th Meeting of the American Academy of Neurology; April 27-28, 2004; San Francisco, CA, USA.
23. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CV. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomized trial. *Lancet*. 2002;359:1283-90.
24. Erkinjuntti T, Kurz A, Small GW, Bullock R, Damaraju CV. An open-label extension trial of galantamine in patients with probable vascular dementia and mixed dementia. *Clin Therapeut*. 2003;25:1765-82.
25. Kumar V, Anand R, Messina J, Hartman R, Veach J. Na efficacy and safety analysis of exelon in Alzheimer's disease patients with concurrent vascular risk factors. *Eur J Neurol*. 2000;7:159-69.
26. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Griggio S, Ukmar M, et al. Rivastigmine superior to aspirin plus nimodipine in subcortical vascular dementia: an open, 16-month, comparative study. *Int Clin Pract*. 2004;58:346-53.
27. Bullock R. Cholinesterase inhibitors and vascular dementia: another string to their bow? *CNS Drugs*. 2004;18:79-92.

#### RESUMO

*Introdução: Os inibidores da acetilcolinesterase são uma classe de drogas eficaz no tratamento da demência de Alzheimer leve e moderada, liberados pelos órgãos responsáveis apenas para este fim. Porém, um grande espectro de morbidades cognitivas aguarda evidências concretas do impacto dessas drogas no tratamento dessas outras patologias que não se classificam como demência de Alzheimer. Então, este artigo de revisão tem como objetivo a busca, na literatura médica atualizada, de evidências sobre o impacto dos inibidores da acetilcolinesterase no transtorno cognitivo leve e na demência vascular.*

*Método: O levantamento da literatura médica foi feito nos seguintes bancos de dados: Lilacs, MEDLINE e EBMR.*

*Resultados e conclusões: Os ensaios com inibidores da acetilcolinesterase no tratamento do transtorno cognitivo leve mostram uma melhora muito modesta nos sintomas e ainda são pequenos e com pouco poder de evidência. Estudo recente mostra que a progressão do transtorno cognitivo leve para demência de Alzheimer diminui nos 12 primeiros meses de tratamento, mas não tem uma resposta sustentada. Os ensaios com demência vascular trazem resultados animadores com o uso dessas drogas.*

*Descritores: Inibidores da acetilcolinesterase, transtorno cognitivo leve, demência vascular.*

#### ABSTRACT

*Introduction: Acetylcholinesterase inhibitors constitute an effective class of drugs for the treatment of mild and moderate Alzheimer's disease and are allowed by the responsible agencies for this purpose only. However, concrete evidence is still necessary in what concerns the impact of the use of such drugs to treat a large variety of cognitive disorders not classified as Alzheimer's disease. The aim of this study was to review the medical literature in search for updated evidence of the impact of acetylcholinesterase inhibitors on mild cognitive impairment and vascular dementia.*

*Methods: The literature review was carried out in the Lilacs, MEDLINE and EBMR databases.*

*Results and conclusions: Assays using acetylcholinesterase inhibitors for the treatment of mild cognitive impairment are still small, present little power of evidence, and show only a modest improvement of symptoms. A recent study shows reduced progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease in the first 12 months of treatment, but this effect was not continuous. On the other hand, clinical trials involving patients with*

*vascular dementia show encouraging results associated with the use of these drugs.*

**Keywords:** *Acetylcholinesterase inhibitors, mild cognitive impairment, vascular dementia.*

**Title:** *Current evidence of the impact of acetylcholinesterase inhibitors on mild cognitive impairment and vascular dementia*

#### RESUMEN

**Introducción:** *Los inhibidores de la acetilcolinesterasa son un tipo de droga eficaz en el tratamiento de la demencia de Alzheimer débil a moderada, liberados por los órganos responsables solamente para este fin. Sin embargo, un gran espectro de morbididades cognitivas aguarda evidencias concretas del impacto de esas drogas en el tratamiento de otras patologías que no se clasifican como demencia de Alzheimer. Así, ese artículo de revisión tiene por objetivo la búsqueda, en la literatura médica actualizada, de evidencias sobre el impacto de los inhibidores de la acetilcolinesterasa en el trastorno cognitivo débil y en la demencia vascular.*

**Método:** *La investigación de la literatura médica*

*ha sido realizado en las siguientes bases de datos: Lilacs, MEDLINE y EBMR.*

**Resultados y conclusiones:** *Los ensayos con inhibidores de la acetilcolinesterasa en el tratamiento del trastorno cognitivo débil muestran una mejora muy modesta en los síntomas y todavía son pequeños y con poco poder de evidencia. Estudio reciente muestra que la progresión del trastorno cognitivo débil para demencia de Alzheimer disminuye durante los 12 primeros meses de tratamiento, pero no tiene una respuesta sostenida. Los ensayos con demencia vascular traen resultados animadores con el uso de esas drogas.*

**Palabras clave:** *Inhibidores de la acetilcolinesterasa, trastorno cognitivo débil, demencia vascular.*

**Título:** *Evidencias actuales del impacto terapéutico de los inhibidores de la acetilcolinesterasa en el trastorno cognitivo débil y en la demencia vascular*

**Correspondência:**

Alexandre de Mattos Gomes

Rua Senador Soares Meireles, 71, Casa Amarela

CEP-52070-360 – Recife – PE

E-mail: alexmtt@terra.com.br

Copyright © Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul – SPRS