

# Apatia na doença de Alzheimer

## Apathy in Alzheimer's disease

Antônio Lúcio Teixeira-Jr,<sup>1</sup> Paulo Caramelli<sup>1,2</sup>

### Resumo

Apatia é a mais comum síndrome neuropsiquiátrica na doença de Alzheimer, afetando entre 30 e 60% dos pacientes. Pode ser definida como perda de motivação e se manifesta com alterações afetivas, cognitivas e comportamentais, determinando, respectivamente, redução da resposta emocional, perda de autocrítica e retração social. Nesse artigo, são apresentadas as características clínicas da síndrome apática e suas perspectivas terapêuticas. Conclui-se que há uma superposição considerável entre apatia e depressão na doença de Alzheimer, mas ambas as condições são consideradas síndromes independentes. Intervenções farmacológicas para apatia incluem psicoestimulantes, como o metilfenidato, agentes dopaminérgicos e inibidores de colinesterase; mas os resultados são controversos e não há tratamento estabelecido.

**Descritores:** Doença de Alzheimer; Comorbilidade; Apatia; Depressão; Terapia combinada

### Abstract

Apathy is the most common neuropsychiatry syndrome in Alzheimer's disease affecting 30-60% of patients. It can be defined as a loss of motivation and manifests in affect, cognition and behavioral changes, determining blunted emotional response, lack of insight and social retraction, respectively. In this paper, the clinical features and the therapeutic perspectives of apathy are presented. There is considerable overlap between apathy and depression in Alzheimer's disease, but both are considered discrete syndromes. Pharmacological interventions for apathy include psychostimulants, such as methylphenidate, dopaminergic agents and cholinesterase inhibitors, but the results are controversial and there is no established treatment.

**Keywords:** Alzheimer's disease; Comorbidity; Apathy; Depression; Combined modality therapy

<sup>1</sup> Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte (MG), Brasil

<sup>2</sup> Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo (SP), Brasil

### Correspondência

Paulo Caramelli  
Rua Alvarenga Peixoto, 711 #703  
30180-120 Belo Horizonte, MG, Brasil  
Fax: (31) 3292-8994  
Email: caramelp@usp.br

## Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência, esta definida como uma síndrome clínica caracterizada pelo declínio progressivo em múltiplos domínios cognitivos, como memória, linguagem, gnose, praxia e funções executivas, comprometendo o funcionamento social e ocupacional do indivíduo.<sup>1</sup> Em recente estudo epidemiológico realizado na cidade de Catanduva, no interior do estado de São Paulo, a DA, isoladamente, foi responsável por 55,1% dos casos de demência acima dos 64 anos de idade, enquanto a DA associada à doença cérebro-vascular, por 14,4%.<sup>2</sup> A demência vascular, isoladamente, correspondeu a 9,3% dos casos e outras demências primárias, como demência frontotemporal e demência com corpos de Lewy, a 2,6% e 1,7%, respectivamente.<sup>2</sup>

Reconhece-se atualmente que, além de alterações cognitivas exigidas para seu diagnóstico, a DA apresenta uma série de sintomas comportamentais e psicológicos.<sup>1</sup> Vários estudos avaliaram esses sintomas neuropsiquiátricos na DA, estimando a frequência entre 50 a 80%, conforme a metodologia e o instrumento empregados.<sup>3</sup> Destaca-se o trabalho de Lyketsos et al., que avaliaram 362 pacientes com demência na comunidade, encontrando sintomas neuropsiquiátricos em 75% dos casos.<sup>4</sup> As síndromes mais frequentes foram apatia (36%), depressão (32%) e agitação/agressividade (30%). Mais recentemente, em estudo populacional realizado em São Paulo, no qual foram avaliados 41 pacientes com DA, a apatia foi a alteração neuropsiquiátrica mais prevalente, sendo identificada em 56,1% dos pacientes, seguida de sintomas depressivos, em 48,8%.<sup>5</sup>

Trabalhos realizados em ambientes clínicos confirmaram a elevada prevalência de sintomas neuropsiquiátricos na DA. Por exemplo, Weiner et al. investigaram retrospectivamente a ocorrência de sintomas neuropsiquiátricos em 100 pacientes com DA definida (diagnóstico por exame anátomo-patológico).<sup>6</sup> Encontraram que 75% dos casos exibiram esses sintomas, principalmente apatia (51%). Interessantemente, observaram também que a presença de sintomas neuropsiquiátricos correlacionava-se com menor sobrevivência do paciente com DA.<sup>6</sup>

A apatia é a síndrome neuropsiquiátrica mais frequente na DA. O objetivo do presente trabalho é apresentar as características clínicas dessa síndrome e suas perspectivas terapêuticas.

### Apatia: clínica e diagnóstico diferencial

O significado contemporâneo do termo apatia remonta à psicopatologia do início do século XX, aproximando-o do conceito de abulia.<sup>7</sup> Assim, define-se apatia como perda de interesse ou motivação.<sup>3,8-11</sup>

Marin propõe a distinção entre a apatia sintoma, que pode acompanhar estados confusionais ou transtornos do humor, e a apatia síndrome.<sup>8-9</sup> Esta última compreende alterações afetivas, comportamentais e cognitivas. Em relação aos sintomas afetivos, o paciente com DA e apatia exibe comumente atenuação ou ausência de respostas emocionais a estímulos ambientais. O comportamento pode mostrar-se esquivo, com desinteresse em realizar atividades diversas, como exercitar-se, interagir socialmente e, mesmo, efetuar as atividades da vida diária. Nesse sentido, o paciente com apatia demanda muito de seus cuidadores, o que representa um fator de risco para institucionalização. Não é incomum o cuidador interpretar erroneamente o comportamento apático do doente como “preguiça” ou mesmo como uma atitude desafiadora, o que acentua a insatisfação do cuidador. Do ponto de vista cognitivo,

a apatia correlaciona-se com alterações da função executiva, interferindo, por exemplo, na fluência verbal.<sup>10</sup>

A prevalência pontual de apatia na DA varia significativamente nos estudos, encontrando-se entre 20 e 80% (média estimada em 60%), o que reflete, em grande parte, diferenças metodológicas na identificação da síndrome.<sup>6-7,11</sup> Essa discrepância pode estar associada também à gravidade da DA na população estudada, uma vez que a ocorrência de apatia pode correlacionar-se com o grau de déficit cognitivo.<sup>7,10-12</sup> Outros fatores relacionados à frequência de apatia na DA seriam a duração da doença e a idade.<sup>10</sup> Parece não existir diferença entre os gêneros.<sup>10</sup>

O diagnóstico diferencial da síndrome apática na DA inclui, principalmente, *delirium* hipoativo e depressão. O *delirium* pode afetar o comportamento do indivíduo, determinando redução da atividade psicomotora e menor interação com o meio, o que pode ser interpretado equivocadamente como apatia. Essa diferenciação é importante, pois o *delirium* no idoso está comumente associado a distúrbios metabólicos ou a quadros infecciosos.

A distinção mais difícil é entre apatia e depressão.<sup>8-11,13</sup> Um dos fatores de confusão seria o próprio critério diagnóstico de depressão do Manual Diagnóstico e Estatístico da Associação Americana de Psiquiatria (DSM-IV),<sup>14</sup> que inclui o sintoma apatia, possibilitando uma superposição conceitual. Mesmo assim, é reconhecido que a apatia e a depressão são síndromes independentes no contexto da DA, embora possam exibir sintomas comuns, como redução da atividade psicomotora e do interesse.<sup>3,10,13</sup> Landes et al.<sup>10</sup> consideram que a busca de sintomas disfóricos, como sentimentos de tristeza, desesperança e desamparo, ou idéias de culpa e de morte, permite a identificação de depressão, enquanto sintomas de indiferença afetiva a estímulos ambientais e impersistência sugerem apatia. Em recente trabalho realizado por Starkstein et al.,<sup>7</sup> no qual se empregou entrevista estruturada para o diagnóstico de apatia, observou-se uma significativa co-ocorrência de apatia e depressão na DA. De um total de 150 pacientes com DA, 29 (19%) apresentavam apatia. Destes, 13 pacientes (45%) também exibiam depressão maior. De nota, a presença de apatia não interferiu na gravidade da depressão, mas se correlacionou com o grau de déficit cognitivo.<sup>7</sup> Essa elevada co-ocorrência pode representar o envolvimento de circuitos fronto-estriatais semelhantes nas duas síndromes ou a apatia pode ser o resultado, em alguns casos, do tratamento antidepressivo com inibidores seletivos da recaptção de serotonina.<sup>10</sup>

Finalmente, ressalta-se que o mero desinteresse em engajar-se em determinada atividade previamente realizada não significa síndrome apática, podendo representar, na verdade, a perda da habilidade cognitiva em executá-la.

### Bases neurobiológicas da apatia

A síndrome apática é uma das síndromes classicamente relacionadas à lesão ou disfunção do lobo frontal. É importante ressaltar, no entanto, que o córtex frontal é uma região heterogênea, estrutural e funcionalmente, compreendendo áreas motoras e não-motoras. As áreas não-motoras estão envolvidas no processo de determinação de diferentes aspectos do comportamento, sendo denominadas córtex frontal dorso-lateral, orbital ou medial.<sup>15</sup> De cada uma das áreas não-motoras partem fibras paralelas, topograficamente segregadas, em direção ao estriado, constituindo os circuitos fronto-estriado-pálido-tálamo-corticais (ou apenas fronto-estriatais), que são

denominados a partir da região de origem. O circuito medial origina-se na porção anterior do giro do cíngulo, na face medial do cérebro; projeta-se para o estriado ventral, que inclui o núcleo accumbens, e em seguida para o pálido ventral, terminando no núcleo anterior ventral do tálamo.<sup>15</sup>

Pelo menos quatro estudos com neuroimagem funcional empregando tomografia por emissão de fóton único (SPECT) correlacionaram apatia na DA com redução de fluxo cerebral no cíngulo anterior,<sup>16-19</sup> onde se origina o circuito fronto-estriatal medial, o que corrobora os estudos neuropsicológicos. Um estudo anátomo-patológico também encontrou relação entre o acúmulo de emaranhados neurofibrilares no cíngulo anterior e a gravidade de apatia em pacientes com DA.<sup>20</sup> De nota, alguns estudos de neuroimagem funcional com indivíduos deprimidos sem demência revelaram hipoatividade no cíngulo anterior, o que poderia explicar a superposição fenotípica das síndromes apáticas e depressivas.<sup>21</sup>

Recentemente, Holthoff et al.<sup>22</sup> observaram, com tomografia por emissão de pósitrons (PET), redução significativa do metabolismo regional de glicose no córtex frontal orbital esquerdo de pacientes com DA de início recente e apatia. Pacientes com DA e depressão apresentaram redução do metabolismo em áreas do córtex frontal dorso-lateral, sugerindo, possivelmente, que circuitos fronto-estriatais distintos estariam mediando apatia e depressão.<sup>22</sup>

Outras regiões cerebrais também foram implicadas na determinação da síndrome apática na DA, como a região temporal anterior.<sup>16</sup> Ainda, Lopez et al. descreveram um caso único de DA e apatia com hipoperfusão no córtex frontal dorso-lateral e nos núcleos da base bilateralmente.<sup>23</sup> O comprometimento dos núcleos da base reforça o conceito de que os circuitos fronto-estriatais, não apenas as regiões corticais frontais, são relevantes na determinação da apatia.

Um último ponto importante é a relação entre apatia e disfunção executiva. As funções executivas representam um conjunto de habilidades e princípios de organização necessários para a realização de atividades com objetivo definido. Tais habilidades incluem iniciativa, planejamento e autorregulação, e dependem, para seu perfeito funcionamento, da integridade de estruturas pré-frontais e de suas conexões estriatais, regiões cerebrais também relacionadas ao desenvolvimento de apatia. Nesse sentido, pacientes com DA e apatia apresentam pior desempenho em testes de avaliação de funções executivas do que pacientes com DA sem apatia.<sup>24</sup> A combinação de disfunção executiva com apatia está também associada ao maior comprometimento funcional em atividades instrumentais da vida diária.<sup>25</sup>

#### Apatia: terapêutica farmacológica

A terapêutica farmacológica da apatia na DA compreende basicamente três estratégias: psicoestimulantes, agonistas dopaminérgicos e inibidores da colinesterase.<sup>10-11</sup> Saliencia-se, contudo, que a maioria dos trabalhos disponíveis consiste em ensaios clínicos abertos, não-controlados ou séries de casos, o que impossibilita definir diretrizes terapêuticas confiáveis e generalizáveis. A variabilidade na definição e na medida da apatia na DA dificulta ainda mais a comparação entre os estudos.<sup>10</sup>

Segundo van Reekum et al., há cerca de 225 pacientes com apatia e diferentes doenças neurológicas degenerativas relatados na literatura que empregaram psicoestimulantes, principalmente o metilfenidato em doses variando de 5 a 30 mg ao dia.<sup>11</sup> Apesar de os trabalhos mostrarem melhora clínica,

nenhum foi controlado. Um dos principais estudos foi o de Galinker et al., que avaliou, de forma aberta, 12 pacientes com DA e apatia em uso de metilfenidato na dose 10 a 20 mg ao dia.<sup>26</sup> Eles apresentaram melhora clínica da apatia em diferentes escalas, sem alterarem os escores relacionados aos déficits cognitivos. A maioria dos pacientes tolerou bem a medicação nessas doses, embora dois exibiram agitação.<sup>26</sup>

Em relação aos agonistas dopaminérgicos, há relatos de benefício com o uso da bromocriptina, amantadina e bupropiona, que é um antidepressivo com ação sobre o sistema dopaminérgico.<sup>10-11</sup> Ressalta-se que os agonistas dopaminérgicos podem causar grande desconforto gastrointestinal e precipitar fenômenos alucinatórios, especialmente em idosos.

Apesar de primeiramente desenvolvidos e testados em relação a possíveis efeitos sobre a cognição na DA, os inibidores da colinesterase demonstraram benefícios no tratamento de uma série de síndromes neuropsiquiátricas, incluindo a apatia.<sup>11</sup> Interessantemente, Mega et al.<sup>27</sup> evidenciaram que os pacientes com DA e apatia que respondem à galantamina exibem mudança do padrão de ativação, avaliada por PET, do putâmen ventral, integrante do circuito fronto-estriatal medial. Entretanto, os estudos controlados tendem a não evidenciar efeito dos inibidores da colinesterase sobre a apatia. Um recente estudo controlado com donepezil, que avaliou especificamente, como desfecho secundário, variação no escore de apatia, não encontrou efeito dessa medicação.<sup>28</sup> Outro trabalho com donepezil mostrou melhora da apatia apenas em parte dos pacientes com DA (30%), principalmente nos casos que exibiam maior fluxo sanguíneo cortical, avaliado por SPECT, em áreas pré-frontais e parieto-temporais.<sup>29</sup> Assim, parece que os inibidores da colinesterase podem beneficiar uma parcela de pacientes com DA e apatia, embora não se conheçam ainda fatores preditores de resposta clínica.

Em termos comportamentais, há evidências de que a estimulação multissensorial do paciente com DA e apatia tem benefícios clínicos.<sup>30</sup>

Em conclusão, apatia é a síndrome neuropsiquiátrica mais comum na DA, sendo definida pela perda de motivação e manifestando-se com alterações afetivas (redução da resposta emocional), cognitivas (perda da autocrítica) e comportamentais (retração social). Embora várias opções farmacológicas tenham sido testadas, baseadas principalmente em estratégias dopaminérgicas, não há ainda terapêutica estabelecida para a apatia na DA.

#### Referências

1. Cummings JL. Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2004;351(1):56-67.
2. Herrera E Jr, Caramelli P, Silveira AS, Nitrini R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2002;16(2):103-8.
3. Assal F, Cummings JL. Neuropsychiatric symptoms in the dementias. *Curr Opin Neurol.* 2002;15(4):445-50.
4. Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA.* 2002;288(12):1475-83.
5. Tatsch MF. *Sintomas psicológicos e comportamentais em pacientes com demência de amostra representativa da comunidade de São Paulo: prevalência, relação com gravidade de demência e com estresse do cuidador* [tese]. São Paulo (SP): Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005.

6. Weiner MF, Hynan LS, Bret ME, White C 3rd. Early behavioral symptoms and course of Alzheimer's disease. *Acta Psychiatr Scand*. 2005;111(5):367-71.
7. Starkstein SE, Ingram L, Garau ML, Mizrahi R. On the overlap between apathy and depression in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(8):1070-4.
8. Marin RS. Differential diagnosis and classification of apathy. *Am J Psychiatry*. 1990;147(1):22-30.
9. Marin RS. Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1991;3(3):243-54.
10. Landes AM, Sperry SD, Strauss ME, Geldmacher DS. Apathy in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(12):1700-7.
11. Van Reekum R, Stuss DT, Ostrander L. Apathy: why care? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2005;17(1):7-19.
12. Mega MS, Cummings JL, Fiorello T, Gornbein J. The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology*. 1996;46(1):130-5.
13. Levy ML, Cummings JL, Fairbanks LA, Masterman D, Miller BL, Craig AH, Paulsen JS, Litvan I. Apathy is not depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1998;10:314-9.
14. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
15. Teixeira-Jr AL, Cardoso F. Neuropsiquiatria dos núcleos da base: uma revisão. *J Bras Psiquiatr*. 2004;53(3):153-8.
16. Craig AH, Cummings JL, Fairbanks L, Ilti L, Miller BL, Li J, Mena I. Cerebral blood flow correlates of apathy in Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 1996;53(11):1116-20.
17. Benoit M, Dygai I, Migneco O, Robert PH, Bertogliati C, Darcourt J, Benoliel J, Aubin-Brunet V, Pringuey D. Behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's disease. Relation between apathy and regional cerebral perfusion. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999;10(6):511-7.
18. Migneco O, Benoit M, Koulibaly PM, Dygai I, Bertogliati C, Desvignes P, Robert PH, Malandain G, Bussiere F, Darcourt J. Perfusion brain SPECT and statistical parametric mapping analysis indicate that apathy is a cingulate syndrome: a study in Alzheimer's disease and nondemented patients. *Neuroimage*. 2001;13(5):896-902.
19. Benoit M, Koulibaly PM, Migneco O, Darcourt J, Pringuey DJ, Robert PH. Brain perfusion in Alzheimer's disease with and without apathy: a SPECT study with statistical parametric mapping analysis. *Psychiatry Res*. 2002;114(2):103-11.
20. Tekin S, Mega MS, Masterman DM, Chow T, Garakian J, Vinters HV, Cummings JL. Orbitofrontal and anterior cingulate cortex neurofibrillary tangle burden is associated with agitation in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2001;49(3):355-61.
21. Davidson RJ, Lewis DA, Alloy LB, Amaral DG, Bush G, Cohen JD, Drevets WC, Farah MJ, Kagan J, McClelland JL, Nolen-Hoeksema S, Peterson BS. Neural and behavioral substrates of mood and mood regulation. *Biol Psychiatry*. 2002;52(6):478-502.
22. Holthoff VA, Beuthien-Baumann B, Kalbe E, Ludecke S, Lenz O, Zundorf G, Spirling S, Schierz K, Winiecki P, Sorbi S, Herholz K. Regional cerebral metabolism in early Alzheimer's disease with clinically significant apathy or depression. *Biol Psychiatry*. 2005;57(4):412-21.
23. Lopez OL, Zivkovic S, Smith G, Becker JT, Meltzer CC, Dekosky ST. Psychiatric symptoms associated with cortical-subcortical dysfunction in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2001;13(1):56-60.
24. McPherson S, Fairbanks L, Tekin S, Cummings JL, Back-Madruga C. Apathy and executive function in Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc*. 2002;8(3):373-81.
25. Boyle PA, Malloy PF, Salloway S, Cahn-Weiner DA, Cohen R, Cummings JL. Executive dysfunction and apathy predict functional impairment in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2003;11(2):214-21.
26. Galinker I, Ieronimo C, Miner C, Rosenblum J, Vilkas N, Rosenthal R. Methylphenidate treatment of negative symptoms in patients with dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1997;9(2):231-9.
27. Mega MS, Dinov ID, Porter V, Chow G, Reback E, Davoodi P, O'Connor SM, Carter MF, Amezcua H, Cummings JL. Metabolic patterns associated with the clinical response to galantamine therapy: a fludeoxyglucose f18 positron emission tomographic study. *Arch Neurol*. 2005;62:721-8.
28. Seltzer B, Zolnouni P, Nunez M, Goldman R, Kumar D, Ieni J, Richardson S; Donepezil "402" Study Group. Efficacy of donepezil in early-stage Alzheimer disease: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Neurol*. 2004;61(12):1852-6. Erratum in: *Arch Neurol*. 2005;62(5):825.
29. Tanaka M, Namiki C, Thuy DH, Yoshida H, Kawasaki K, Hashikawa K, Fukuyama H, Kita T. Prediction of psychiatric response to donepezil in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *J Neurol Sci*. 2004;225(1-2):135-41.
30. Verkaik R, van Weert JC, Francke AL. The effects of psychosocial methods on depressed, aggressive and apathetic behaviors of people with dementia: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005;20(4):301-14.