

A eficácia dos inibidores da acetilcolinesterase no tratamento de pacientes com demência de Parkinson

The efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in the treatment of patients with Parkinson's dementia

La eficacia de los inhibidores de la acetilcolinesterasa en el tratamiento de pacientes con demencia de Parkinson

Recebido: 01/12/2024 | Revisado: 09/12/2024 | Aceitado: 10/12/2024 | Publicado: 12/12/2024

João Pedro Nogueira Santana

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5541-7115>
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil
E-mail: joaopnsant@gmail.com

Samuel Gueiros Behar Tôrres

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-3013-2181>
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil
E-mail: samuel-gueiros@hotmail.com

Vitor Mendes Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8685-5740>
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil
E-mail: vitor.mendes.2004@gmail.com

João Victor Correia Cavalcanti

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8739-3248>
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil
E-mail: joaonery77@gmail.com

Pedro Henrique Padilha Barros

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0252-3889>
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil
E-mail: phdbarros226@gmail.com

João Pedro de Castro Ramos

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7389-2007>
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil
E-mail: joaopedroccramos@gmail.com

Wagner Gonçalves Horta

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3349-8656>
Universidade Católica de Pernambuco, Brasil
E-mail: wagner.horta@unicap.br

Resumo

A Doença de Parkinson é um distúrbio neurodegenerativo associado principalmente à idade mais avançada, tendo com uma de suas comorbidades a demência parkinsoniana. Uma das alternativas para o tratamento dessa demência atualmente é o uso dos medicamentos inibidores da acetilcolinesterase (AChEs), que apresenta um potencial de melhora dos sintomas demenciais. O presente estudo tem o objetivo de apresentar, por meio de uma revisão integrativa, a eficácia dos AChEs para o tratamento da demência causada pela doença de Parkinson que afeta a qualidade de vida dos pacientes. Os resultados encontrados demonstram que o início precoce e contínuo da terapia com AChEs melhora os sintomas psicóticos, principalmente, os delírios e alucinações. Assim, o estudo chega à conclusão que a terapia com AChEs demonstra-se como promissora, necessitando de mais estudos para avaliar os desfechos a longo prazo e consolidar os achados deste artigo.

Palavras-chave: Demência; Doença de Parkinson; Acetilcolinesterase.

Abstract

Parkinson's disease is a neurodegenerative disorder associated mainly with older age, and one of its comorbidities is parkinsonian dementia. One of the current alternatives for treating this dementia is the use of acetylcholinesterase inhibitors (AChEs), which have the potential to improve dementia symptoms. This study aims to present, through an integrative review, the efficacy of AChEs for the treatment of dementia caused by Parkinson's disease, which affects patients' quality of life. The results show that early and continuous initiation of AChE therapy improves psychotic

symptoms, especially delusions and hallucinations. Thus, the study concludes that AChE therapy is promising and that further studies are needed to assess long-term outcomes and consolidate the findings of this article.

Keywords: Dementia; Parkinson disease; Acetylcholinesterase.

Resumen

La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo asociado principalmente a la edad avanzada, y una de sus comorbilidades es la demencia parkinsoniana. Una de las alternativas actuales para tratar esta demencia es el uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChEs), que tienen el potencial de mejorar los síntomas de la demencia. Este estudio pretende presentar, a través de una revisión integradora, la eficacia de las AChEs para el tratamiento de la demencia causada por la enfermedad de Parkinson, que afecta a la calidad de vida de los pacientes. Los resultados muestran que el inicio precoz y continuado del tratamiento con AChE mejora los síntomas psicóticos, especialmente los delirios y las alucinaciones. Así, el estudio concluye que la terapia con AChE es prometedora y que se necesitan más estudios para evaluar los resultados a largo plazo y consolidar los hallazgos de este artículo.

Palabras clave: Demencia; Enfermedad de Parkinson; Acetilcolinesterasa.

1. Introdução

A Doença de Parkinson é um complexo distúrbio neurodegenerativo que acomete especialmente a população idosa com sintomas como bradicinesia, tremor, rigidez em repouso, demência, ou outros acometimentos neurológicos. Estudos mostram que há bastante correlação entre o mal de Parkinson e a perda de neurônios dopaminérgicos da substância negra, no mesencéfalo ventral, além de relação com a presença de corpos de Lewy (Zafar & Yaddanapudi, 2023).

Uma das relevantes comorbidades dessa doença é a Demência Parkinsoniana, que acontece, em geral, cerca de 10 a 15 anos depois do aparecimento dos sintomas motores. Ademais, na doença de Parkinson que envolve demência, existe um incremento na morbimortalidade em relação ao estimado para aqueles pacientes que não desenvolveram sintomas demenciais. Nesse sentido, o bom manejo de pacientes como esses é essencial para preservar com elas a melhor qualidade de vida possível (Parmera *et al.*, 2022).

No Brasil, estudos indicam que vem havendo um aumento do número de casos, o que pode guardar relação com o contexto brasileiro de transição demográfica, que acarreta em um envelhecimento da população de uma forma geral. Logo, como a Demência Parkinsoniana tem como principal fator de risco a condição de idade avançada, é compreensível o que os dados apresentam acerca da realidade nacional. Isso aponta ainda mais para a necessidade de estudos que visem a compreender essa doença e a melhor forma de lidar com ela (Silveira & Hilario, 2021; Vasconcelos & Gomes, 2012).

Uma alternativa no tratamento é o uso de inibidores da colinesterase, os quais agem inibindo a acetilcolinesterase, uma enzima degradadora de acetilcolina. Assim, há elevação dos níveis desse neurotransmissor, melhorando a transmissão entre células nervosas o que, conseqüentemente, pode estabilizar sintomas demenciais (Li *et al.*, 2015).

Este artigo visa, portanto, a revisar estudos recentes da literatura disponível, com foco na observação dos efeitos do uso de inibidores da colinesterase em pacientes portadores de demência parkinsoniana. A intenção do estudo é vislumbrar a eficácia dessas medicações na melhora dos sintomas desses pacientes. Além disso, é interessante compreender se há fatores que aumentem ou diminuam essa interação, como o início precoce do tratamento ou o efeito da descontinuação do uso.

2. Metodologia

A importância da metodologia na ciência representa um tamanho descomunal, já que é através dela que se pode reproduzir os passos dados pelo pesquisador original e, assim, validar a veracidade dos dados descritos. Dessa forma, pode-se confirmar os procedimentos e resultados adotados, a fim de, por meio de um embasamento científico, classificar o estudo realizado e entender quais seus méritos e possíveis incongruências. Por sua vez, este artigo utiliza-se da forma de uma pesquisa descritiva, com dados qualitativos, que revisou a literatura para fazer suas conclusões acerca do tema abordado (Beyea &

Nicoll, 1998; Souza, Silva & Carvalho, 2010; Anima, 2014; Snyder, 2019; Cavalcante & Oliveira, 2020; Sousa, Oliveira & Alves, 2021).

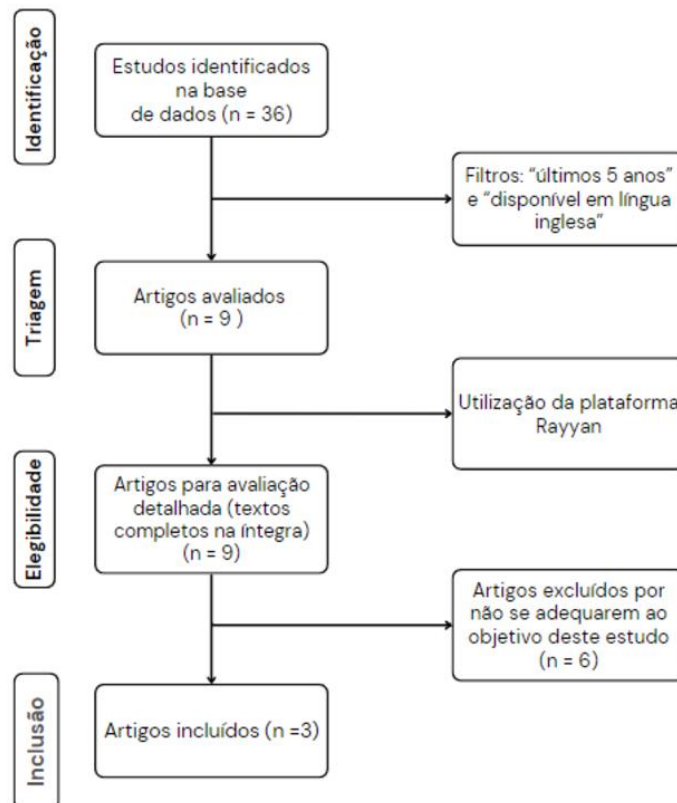
Nesse sentido, trata-se de uma Revisão Integrativa, que tem como conceito ser uma ferramenta de sintetizar dados de estudos que sejam relevantes para a comunidade científica e compará-los, a fim de tirar alguma conclusão sobre o tema estudado. Este trabalho, por sua vez, teve como etapas metodológicas os seguintes pontos: a confecção de uma pergunta condutora, pesquisa através da literatura disponível com a respectiva coleta dos dados, a consequente análise daquilo que foi colhido, por meio de uma discussão dos resultados descritos, seguido, por fim, de uma conclusão acerca de tudo que foi mencionado (Pereira et al., 2018; Crossetti, 2012; Casarin et al., 2020; Botelho, Cunha e Macedo, 2011).

Com o objetivo de reunir e selecionar informações de um conjunto de estudos, a fim de analisar dados fundamentados, já disponíveis na literatura, sobre o tema Demência Parkinsoniana através da pergunta condutora: Qual a eficácia dos inibidores da acetilcolinesterase no tratamento dos pacientes com demência parkinsoniana?

Para buscar artigos em concordância com os objetivos propostos nesta Revisão integrativa, foram utilizadas as palavras-chave indexadas aos descritores em ciência da saúde (DeCs) e (MeSH). Foi inserido também foi usado a base de dados Rayyan que foi usado para analisar e organizar e detectar os artigos duplicados.

A pesquisa foi realizada a partir da base de dados U.S National Library of Medicine (Pubmed) por meio dos descritores "Parkinson Disease" e "dementia" e "Cholinesterase inhibitors" combinados entre si pelo operador AND, formando: "Parkinson Disease" and "dementia" and "Cholinesterase inhibitors". Foram incluídas na pesquisa os artigos publicados até 5 anos, que incluiu artigos no formato de meta análise e com ensaio clínico. No fim, foram usados alguns critérios para exclusão de artigos, os quais foram: artigos repetidos, artigos que não tem relação direta com o tema e artigos incompletos. A figura 1 ilustra a estratégia de busca.

Figura 1 - Fluxograma de demonstração da amostra final.



Fonte: Autores (2024).

Feitos os procedimentos descritos, 3 dos artigos foram selecionados para análise de seu conteúdo. Os dados trazidos foram, posteriormente, alvo de análise baseada na doutrina do tema proposto.

Vale salientar que este é um estudo documental, baseado em dados secundários. Por tal motivo, é desnecessária a submissão a Comitê de Ética e Pesquisa.

3. Resultados

Ao todo, foram analisados 3 artigos, os quais tiveram os resultados organizados de maneira sistêmica a fim de estruturar os dados mais relevantes colhidos, possibilitando a visualização de forma simples dos achados e sua contribuição para a elaboração deste artigo.

Esses dados estão dispostos no Quadro 1, ressaltando o nome dos autores, o ano de publicação, o título do estudo, o objetivo do estudo e os principais achados de cada pesquisa.

Quadro 1 - Descrição sintetizada dos artigos selecionados.

Autores (ano)	Título	Objetivo do estudo	Principais achados
Emílio d'Angremont et al., (2023)	Cholinesterase Inhibitors for Treatment of Psychotic Symptoms in Alzheimer Disease and Parkinson Disease: A Meta-analysis	Verificar a eficácia do tratamento com inibidores da acetilcolinesterase (AChEIs) para o tratamento de alucinações e delírios, nos portadores da demência na doença de Parkinson (DP), doença de Alzheimer e demência com corpos de Lewy.	Os resultados demonstraram que a terapia com o ChEIs melhora significativamente sintomas como delírios e alucinações na doença de Alzheimer e de Parkinson.
Moo et al., (2021)	Unexpected Findings During Double-blind Discontinuation of Acetylcholinesterase Inhibitor Medications	O estudo avaliou os efeitos colaterais dentro de um ensaio de descontinuação do tratamento com AChEIs em uso prolongado por pacientes portadores de demências de diversas.	Os pacientes com demência associada à doença de Parkinson manifestaram piora dos sintomas com a descontinuação da medicação, no entanto, apresentaram melhora após reiniciá-la posteriormente. Ademais, houveram variações amplas entre os pacientes em relação às pontuações da escala de sintomas.
Hideyuki Sawada et al., (2021)	Early-start vs delayed-start donepezil against cognitive decline in Parkinson disease: a randomized clinical trial	Avaliar a diferença na eficácia e nos resultados entre o uso precoce e tardio do tratamento com donepezil sobre a perda de memória em paciente que possuem a doença de Parkinson	Nesse estudo, foram observados 98 pacientes aleatórios que foram expostos ao uso precoce e tardio do tratamento com Donepezil para DP, em que a métrica utilizada para o desfecho primário foi uma mudança no Mini-Exame do Estado Mental (MMSE). Nessa medida, ao final do estudo foram observados melhores resultados no grupo de início precoce do que no grupo de início tardio, mas a diferença não foi significativa, onde o MMSE basal do precoce foi 27,6 e o do tardio 28.

Legenda: AChEIs: inibidores da acetilcolinesterase; DP: doença de Parkinson. Fonte: Autores (2024).

4. Discussão

A presente revisão integrativa reuniu achados de estudos que discorriam sobre o uso de inibidores da acetilcolinesterase (AChEs) no tratamento de doenças neurodegenerativas, com destaque para a demência relacionada a doença de Parkinson (DP). Todos os artigos possuíam em comum o uso de pelo menos um dos mais utilizados AChEs, isto é, donepezila, galantamina e rivastigmina, logo os efeitos analisados se limitam a essas medicações.

Na Metanálise de D'Angremont, buscou-se avaliar a eficácia do tratamento com inibidores da acetilcolinesterase via oral no manejo dos sintomas psicóticos, como principalmente alucinações e delírios, nos pacientes com demência relacionada a doença de Parkinson, de Alzheimer e demência com corpos de Lewy. Neste trabalho, foi demonstrado que a terapia com donepezila, galantamina ou rivastigmina, é capaz de melhorar de maneira importante os sintomas psicóticos, especificamente delírios (-0.14; 95% CI, -0.26 to -0.01; P = .04) e alucinações (-0.08; 95% CI, -0.13 to -0.03; P = .01), sem que haja piora das funções motoras. Quanto aos tipos de inibidores da acetilcolinesterase, não há diferença significativa entre eles. Essa conclusão é de extrema relevância para um tratamento mais integrado de sintomas neuropsiquiátricos, porém é destacado pelos autores, uma necessidade de monitoramento cuidadoso do paciente, devido à variabilidades observadas na resposta clínica e efeitos adversos entre os diferentes pacientes. Não obstante, os dados presentes no estudo nos permitem concluir que os inibidores da acetilcolinesterase podem ser considerados como uma forte alternativa no tratamento na demência de Parkinson (D'Angremont *et al.*, 2023).

Seguindo uma outra vertente, no estudo duplo-cego controlado por placebo conduzido por Moo, foi analisado o efeito da interrupção do tratamento de AChEs em vários pacientes com demência, especialmente pacientes com DP. Observou-se que durante o período de interrupção os sintomas cognitivos e comportamentais dos pacientes pioraram significativamente, principalmente nos pacientes com demência da doença de Parkinson. No entanto, essa deterioração cessou e reverteu quando a medicação foi reiniciada. Uma questão importante é que, assim como o primeiro estudo, o estudo de Moo *et al.* revelou grandes diferenças na resposta ao tratamento entre os pacientes, e o autor alerta a necessidade de protocolos individualizados para minimizar o risco de complicações associadas ao uso e suspensão desses medicamentos (Moo *et al.*, 2021).

Já a pesquisa empreendida por Hideyuki Sawada, avaliou o impacto do momento em que a intervenção era iniciada. O estudo, que foi um ensaio clínico randomizado, envolveu 98 indivíduos, e empregou o Mini-Exame do Estado Mental (MMSE) como principal instrumento de avaliação, revelando melhores resultados no grupo onde houve intervenção precoce em comparação com o grupo de intervenção tardia em relação a indicadores suplementares, como lembranças (Wechsler Memory Scale-Revised). No geral, as variações na pontuação do MMSE entre os grupos não foram significativas, no entanto, os pacientes com predisposições genéticas, como os portadores do alelo $\epsilon 4$, beneficiaram do tratamento precoce com donepezil. Essa descoberta corrobora as observações dos outros dois estudos, demonstrando que o componente genético compõe uma importante parcela da efetividade do tratamento, novamente enfatizando a necessidade de um estudo individualizado de cada paciente (Sawada *et al.*, 2021).

5. Conclusão

Em suma, o presente artigo compilou e analisou estudos acerca do uso de AChEs para o tratamento da demência de Parkinson, de forma que foi possível concluir que os estudos revisados mostraram uma boa eficácia e uma terapia com caráter promissor no tratamento da demência parkinsoniana através do uso de donepezila, galantamina e rivastigmina. O uso das medicações mostrou, no geral, uma boa resposta no controle dos sintomas, principalmente quando usado de maneira precoce.

Além disso, a descontinuação do tratamento pode ocasionar a piora de manifestações cognitivas e comportamentais, e que a adesão precoce ao tratamento é bastante benéfica do ponto de vista terapêutico, principalmente em pacientes com predisposições genéticas específicas, como o alelo $\epsilon 4$.

Num contexto geral, este artigo verificou que o uso de AChEs aparece como uma alternativa promissora na terapia da demência parkinsoniana, com potencial de melhora na sintomatologia dos pacientes, se usados de forma precoce e contínua, melhorando dessa maneira a condição de vida dos pacientes. No entanto, devido ao número limitado de artigos de estudos do tratamento dessa classe de medicamentos são necessários novos estudos, com um número maior de participantes para especificar os desfechos principalmente a longo prazo do uso de AChEs no tratamento da demência de Parkinson.

Referências

- Anima. (2014). Manual revisão bibliográfica sistemática integrativa: a pesquisa baseada em evidências. Grupo Anima. https://biblioteca.cofen.gov.br/wp-content/uploads/2019/06/manual_revisao_bibliografica-sistematica-integrativa.pdf.
- Beyea, S., & Nicoll, L. H. (1998). Writing an integrative review. *AORN journal*, 67(4), 877–880. [https://doi.org/10.1016/s0001-2092\(06\)62653-7](https://doi.org/10.1016/s0001-2092(06)62653-7).
- Botelho, L. L. R., Cunha, C. C. de A., & Macedo, M. (2011). O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. *Gestão E Sociedade*, 5(11), 121–136. <https://doi.org/10.21171/ges.v5i11.1220>.
- Casarin, S. T. et al. (2020). Tipos de revisão de literatura: considerações das editoras do Journal of Nursing and Health/Types of literature review: considerations of the editors of the Journal of Nursing and Health. *Journal of Nursing and Health*. 10 (5). DOI: <https://doi.org/10.15210/jonah.v10i5.19924>.
- Cavalcante, L. T. C. & Oliveira, A. A. S. (2020). Métodos de revisão bibliográfica nos estudos científicos. *Psicol. Rev.* 26 (1). <https://doi.org/10.5752/P.16789563.2020v26n1p82-100>.
- Crossetti, M. G. M. (2012). Revisión integradora de la investigación en enfermería el rigor científico que se le exige. *Maria Da Graça Oliveira Crossetti. Rev. Gaúcha Enferm.* 33(2), 8-9. I.1.8) Botelho, L. L. R., Cunha, C. C. A. & Macedo, M. (2011). O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. *Gestão E Sociedade*, Belo Horizonte-MG.121-136. <https://doi.org/10.21171/ges.v5i11.1220>.
- Li, Y, Hai, S, Zhou, Y, & Dong, B R. (2015). Cholinesterase inhibitors for rarer dementias associated with neurological conditions. *Cochrane Libr [Internet]*. 2015;2015(3). <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd009444.pub3>
- D'Angremont, E, Seibert, L, Moeller, M, Goldberg, T E, Howlett, A, Meyer J, et al. Cholinesterase inhibitors for treatment of psychotic symptoms in Alzheimer disease and Parkinson disease: a meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2023; 80(8), 813-23. doi:10.1001/jamaneurol.2023.1185
- Parmera, J B, Tumas, V, Ferraz, H B, Spitz, M, Barbosa, M T, Smid, J, et al. (2022). Diagnóstico e manejo da demência da doença de Parkinson e demência com corpos de Lewy: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Dement Neuropsychol [Internet]*. 2022 [citado 30 de novembro de 2024]; 16(3 suppl 1):73–87. <https://www.scielo.br/j/dn/a/HRDW5r6N5pLWtGBqBzxd87j/?lang=pt>
- Pereira A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [free e-book]. Editora UAB/NTE/UFMS.
- Sawada, H, Oeda, T, Yamamoto, K, Tomita, S, Kohsaka, M, Takahashi, A, et al. Early-start vs delayed-start donepezil against cognitive decline in Parkinson disease: a randomized clinical trial. *Expert Opin Pharmacother.* 2021; 22(3), 363-71. doi:10.1080/14656566.2020.1855707
- Silveira, L M H, & Hilario, W F. Descrição da patologia, etiologia e das estratégias farmacológicas e não farmacológicas da Doença de Parkinson. *Perspectivas Experimentais e Clínicas, Inovações Biomédicas e Educação em Saúde (PECIBES) ISSN - 2594-9888 [Internet]*. 2021 [citado 30 de novembro de 2024];7(2), 45–51. <https://periodicos.ufms.br/index.php/pecibes/article/view/14840>.
- Snyder, H. (2019). Literature review as a research methodology: An overview and guidelines. *Journal of business research*, 104, 333-339.
- Sousa, A. S.; Oliveira, G. S.; & Alves, L. H (2021). A pesquisa bibliográfica: princípios e fundamentos. *Cadernos da Fucamp*, 20(43). <https://revistas.fucamp.edu.br/index.php/cadernos/article/view/2336>.
- Souza, M. T., Silva, M. D. & Carvalho, R. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*. 8 (1), 102-6
- Tavares, De Souza, M, Dias, Da Silva M, & De Carvalho, R. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer Integrative review: what is it? How to do it? *Einstein [Internet]*. 2010;8(1):102–8. <https://www.scielo.br/j/eins/a/ZQTBkVJZqcWrTT34cXLjtBx/?format=pdf&lang=pt>
- Vasconcelos, A M N, & Gomes, M M F. (2012). Transição demográfica: a experiência brasileira. *Epidemiol Serv Saude [Internet]*. 2012 [citado 30 de novembro de 2024];21(4):539–48. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742012000400003&lng=pt&nrm=iso
- Zafar, S., & Yaddanapudi, S. S. (2023). Parkinson Disease. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29261972/>.
- Moo LR, Zahodne LB, Ogren JA, Tremont G, Ott BR. Unexpected findings during double-blind discontinuation of acetylcholinesterase inhibitor medications. *Clin Ther.* 2021;43(6):942-52. doi:10.1016/j.clinthera.2021.04.006