

SEGURANÇA CARDÍACA DA DONEPEZILA  
EM PACIENTES IDOSOS COM

# DOENÇA DE ALZHEIMER

# SEGURANÇA CARDÍACA DA DONEPEZILA EM PACIENTES IDOSOS COM DOENÇA DE ALZHEIMER

**Resumo objetivo elaborado pelo Comitê de Redação Científica da SIIC com base no artigo original:**

Cardiac Safety of Donepezil in Elderly Patients with Alzheimer Disease

**Autores:** Isik AT<sup>1</sup>, Yildiz GB<sup>2</sup>, Bozoglu E<sup>3</sup>, Yay A<sup>4</sup>, Aydemir E<sup>1</sup>

**Instituição:** <sup>1</sup>Department of Geriatric Medicine, Bezmialem Vakif University, Faculty of Medicine, Turkey,

<sup>2</sup>Department of Neurology, Bezmialem Vakif University, Faculty of Medicine, Turkey, <sup>3</sup>Department of Geriatric Medicine, Gulhane School of Medicine, Turkey and <sup>4</sup>Department of Internal Medicine, Bezmialem Vakif University, Faculty of Medicine, Turkey

**Fonte:** *Intern Med.* 2012; 51: 575-578.

## INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência em idosos<sup>1</sup>. **Os inibidores da colinesterase (IChE) são considerados, atualmente, o tratamento de primeira linha para a DA<sup>2</sup>.** Como o coração é rico em colinesterase, sua inibição pode ter efeitos cardíacos adversos, especialmente em idosos com doença cardiovascular, incluindo bradicardia, bloqueio atrioventricular e prolongamento do intervalo QT<sup>3,4</sup>. O prolongamento do intervalo QT pode causar arritmias potencialmente fatais, como torsades de pointes e fibrilação ventricular<sup>5</sup>.

A donepezila é um IChE reversível e não competitivo amplamente utilizado na DA<sup>2,6</sup>. Até o momento do estudo, os efeitos cardíacos da donepezila não foram amplamente estudados em idosos com DA. O estudo foi realizado para avaliar se a donepezila está associada ao aumento do risco de efeitos cardíacos adversos em idosos com DA.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foram incluídos 71 pacientes recém-diagnosticados com DA. Foram excluídos pacientes em uso de fármacos com ação estimulatória cardíaca, como tiroxina, inibidores da fosfodiesterase, fármacos com ação sobre o nó atrioventricular, como antagonistas do canal de cálcio, betabloqueadores, digoxina e amiodarona e pacientes com marca-passo<sup>7</sup>.

Os pacientes foram tratados com donepezila 5 mg/dia por quatro semanas e, após, com 10 mg/dia por mais quatro semanas. Todos os pacientes foram submetidos à avaliação geriátrica global e eletrocardiograma (ECG) de doze derivações no início do estudo e após quatro e oito semanas. No ECG, foram avaliados a frequência cardíaca e os intervalos PR, QT e QT corrigido (QTc)<sup>8</sup>. Intervalo QTc prolongado foi definido como maior que 450 mseg<sup>9</sup>.

## RESULTADOS

Do total de pacientes incluídos inicialmente, 52 completaram o estudo (25 homens e 27 mulheres; idade média: 74,9 ± 6,4 anos). Seis pacientes o abandonaram por intolerância à donepezila (náuseas, vômitos e diarreia), cinco pacientes iniciaram o uso de fármacos estimulantes do coração, e oito pacientes foram perdidos no seguimento. O miniexame do estado mental foi de 19,3 ± 5,3 e a escala de atividades instrumentais da vida diária (IADL) foi de 8,0 ± 5,6<sup>7</sup>.

**Não houve mudança dos parâmetros do ECG, em comparação com os basais, após quatro e oito semanas de tratamento com donepezila 5 e 10 mg/dia, respectivamente (Tabela1). Também não houve alteração da pressão arterial nas posições supina, sentada e em pé<sup>7</sup>.**

## COMENTÁRIO CRÍTICO

### Segurança cardiovascular no tratamento da doença de Alzheimer: todas as moléculas são iguais?

	Basal	5 mg/dia (4 semanas)	10 mg/dia (8 semanas)	p *
FC (bpm)	76.16 ± 13.64	74.47 ± 11.38	72.72 ± 13.06	NS
PR (mseg)	168.21 ± 22.26	167.39 ± 27.50	169.42 ± 30.92	NS
QRS	92.81 ± 22.47	93.51 ± 15.90	91.51 ± 23.19	NS
QT	375.85 ± 44.19	376.55 ± 42.51	385.48 ± 32.27	NS
QTc	421.44 ± 30.02	415.68 ± 29.66	420.03 ± 27.68	NS

\* p > 0,05; bpm: batimentos por minuto; FC: frequência cardíaca; mseg: milissegundos; NS: não significativo; QTc: QT corrigido

**TABELA 1** • Parâmetros do ECG com o tratamento com donepezila (Adaptada de Isik AT E COLS.)<sup>7</sup>.

## CONCLUSÃO

A donepezila não tem efeitos significativos sobre os parâmetros do ECG ou sobre a pressão arterial em pacientes idosos com DA<sup>7</sup>.

### Referências Bibliográficas:

1. Perry EK, Tomlinson BE, Blessed G, Bergmann K, Gibson PH, Perry RH. Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia. *Br Med J*; 1978; 6150:1457-1459.
2. Shintani EY, Uchida KM. Donepezil: An anticholinesterase inhibitor for Alzheimer's disease. *Am J Health Syst Pharm*; 1997; 54: 2805-2810.
3. Masuda Y. Cardiac effect of cholinesterase inhibitors used in Alzheimer's disease - from basic research to bedside. *Current Alzheimer Research*; 2004;1: 315-321.
4. Malone DM, Lindsay J. Cholinesterase inhibitors and cardiovascular disease: a survey of old age psychiatrists' practice. *Age Aging*; 2007;36: 331-333.
5. Keren A, Tzivoni D, Gavish D, et al. Etiology, warning signs and therapy of torsade de pointes. A study of 10 patients. *Circulation*; 1981;64: 1167-1174.
6. Calvo-Romero JM, Ramos-Sadlalo JL. Symptomatic sinus bradycardia associated with donepezil. *Rev Neurol*; 1999;28: 1070-1072.
7. Isik AT, Yildiz GB, Bozoglu E, Yay A, Aydemir E. Cardiac Safety of Donepezil in Elderly Patients with Alzheimer Disease. *Intern Med*. 2012; 51: 575-578.
8. Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart*; 1920;7: 353-370.
9. Straus SMJM, Kors JA, de Bruin ML, et al. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. *J Am Coll Cardiol*; 2006;47: 362-367.

A doença de Alzheimer (DA) é altamente prevalente em todo o mundo e se estima que sua preponderância ainda deva aumentar gradualmente nos próximos anos, representando uma importante sobrecarga econômica para o sistema de saúde<sup>1,2</sup>.

A DA é uma doença degenerativa crônica e grave, que cursa com comprometimento cognitivo continuado, declínio funcional e sintomas neuropsiquiátricos, com os pacientes desenvolvendo, paulatinamente, certa incapacidade para a realização de tarefas, até que a dependência se estenda para as atividades básicas de vida<sup>1,3</sup>. O tratamento precoce da doença com inibidores da colinesterase é fundamental para prevenir e retardar esse comprometimento, sendo seu início precoce importante para evitar e/ou atrasar os impactos negativos da patologia<sup>4</sup>.

Os inibidores da colinesterase, como a donepezila, são considerados fármacos de primeira linha para o tratamento da DA<sup>1,2</sup> sendo que, nos casos leves/moderados, eles são os fármacos mais eficazes, promovendo estabilização dos sintomas cognitivos e melhora dos sintomas neuropsiquiátricos<sup>3</sup> e, mesmo quando há evolução para estágios mais avançados, a donepezila deve ser mantida, pois sua interrupção se associa à piora clínica<sup>5</sup>.

Entre os possíveis efeitos adversos dos inibidores da colinesterase, destacam-se os relacionados ao campo cardiovascular, os quais podem ser potencialmente fatais<sup>6</sup>, pois, no coração, o excesso de acetilcolina leva à estimulação do sistema parassimpático e à inibição do sistema simpático<sup>7,8</sup>.

Essas consequências incluem bradicardia, bloqueio sino-atrial, bloqueios atrioventriculares, síncope e prolongamento do intervalo QT, além de reduzir a variabilidade da frequência cardíaca<sup>9,10,11</sup>. Tais complicações se tornam mais frequentes com o uso prolongado desses fármacos, podendo atingir taxas de até 20%<sup>10</sup>. A preocupação com essa possível repercussão negativa adquire maior importância pela DA ser mais prevalente na população idosa, a qual também apresenta maior predominância de doenças degenera-

**tivas cardíacas, especialmente do sistema de condução, com notável supremacia de doença do nó sinusal e bloqueios atrioventriculares<sup>12</sup>.**

Um grande estudo holandês que incluiu mais de 3 mil pacientes e teve seguimento médio de 8,9 anos demonstrou aumento da incidência de bloqueios atrioventriculares e síncope com o uso de galantamina ou rivastigmina<sup>10</sup>. Por outro lado, outro **grande estudo, com mais de mil pacientes, e que avaliou apenas a donepezila, mostrou que o uso desse inibidor da acetilcolinesterase se associou à redução da mortalidade cardiovascular (hazard ratio (HR): 0,54; intervalo de confiança (IC) 95%: 0,30-0,98; p = 0,04)<sup>13</sup>.**

**Sabe-se ainda que, no coração, atua especialmente a enzima BuChE, que desempenha um importante papel protetor do sistema cardiovascular - fato este elucidado em estudos que demonstraram maior mortalidade cardiovascular em pacientes onde a butirilcolinesterase apresentava baixa atividade<sup>14,15</sup>.**

**Essa maior vantagem da donepezila com relação aos efeitos adversos cardiovasculares, em comparação à rivastigmina e à galantamina, provavelmente decorre da donepezila ser um inibidor seletivo da acetilcolinesterase, sem ação inibitória sobre a BuChE, e, portanto, sem alterações de frequência cardíaca, pressão arterial ou de intervalos PR e QT<sup>11,14,15</sup>.**

A donepezila tem efeito neuroprotetor, diminuindo a progressão da atrofia hipocampal na DA<sup>4</sup>, melhorando a função global<sup>11,16</sup> e a pontuação do Miniexame do Estado Mental (MEEM)<sup>17</sup>, permitindo que os pacientes conservem a independência e o convívio social adequado por maior intervalo de tempo<sup>1</sup>. Diversos inibidores da colinesterase estão disponíveis no mercado, porém, estudos comparativos entre esses inibidores indicam que somente a donepezila está associada ao retardo do declínio cognitivo nos pacientes com DA<sup>17</sup>.

**Concluindo, a donepezila se mostra um inibidor de colinesterase superior aos demais fármacos de sua classe, sendo aprovado desde o tratamento precoce até as fases mais avançadas da DA<sup>1-4,11,16</sup>, além de apresentar bom perfil de segurança cardiovascular, sem ações sobre a BuChE<sup>2,14,15</sup>. Além disso, oferece a facilidade da dose única diária, aumentando a adesão dos pacientes ao tratamento - o que se traduz em benefícios cognitivos e funcionais aos pacientes ao longo da progressão da DA<sup>5</sup>.**

#### **Referências Bibliográficas:**

1. Burla C, Rego G, Nunes R. Alzheimer, dementia and the living will: a proposal. *Med Health Care Philos*; 2014;17(3):389-95.
2. Hughes ME, Peeler J, Hogenesch JB, Trojanowski JQ. The growth and impact of Alzheimer's disease centers as measured by social network analysis. *JAMA Neurol*; 2014;71(4):412-20.
3. Spalletta G, Caltagirone C, Padovani A, Sorbi S, Attar M, Colombo D, Cravello L. Cognitive and affective changes in mild to moderate Alzheimer's Disease patients undergoing switch of cholinesterase inhibitors. *PLoS One*; 2014;9(2):e89216.
4. Sadowsky CH, Galvin JE. Guidelines for the management of cognitive and behavioral problems in dementia. *J Am Board Fam Med*; 2012;25(3):350-66.
5. Tariot PN. Cessation of donepezil is associated with clinical decline in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease compared to continuation of donepezil or addition or substitution of memantine. *Evid. Based Med*; 2013;18:62-63.
6. Anti-Alzheimer drugs: life-threatening adverse effects. *Prescrire Int*; 2007;16:16.
7. Lazartigues E, Freslon JL, Tellioglu T, et al. Pressor and bradycardic effects of tacrine and other acetylcholinesterase inhibitors in the rat. *Eur J Pharmacol*; 1998;361:61-71.
8. Jardine DL, Melton IC, Crozier IG, et al. Decrease in cardiac output and muscle sympathetic activity during vasovagal syncope. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*; 2002; 282:H1804-H1809.
9. Rowland JP, Rigby J, Harper AC, Rowland R. Cardiovascular monitoring with acetylcholinesterase inhibitors: a clinical protocol. *Adv Psychiatr Treat*; 2007;13:178-184.
10. Kröger E, Berkers M, Carmichael PH, Souverein P, van Marum R, Egberts T. Use of rivastigmine or galantamine and risk of adverse cardiac events: a database study from the Netherlands. *Am J Geriatr Pharmacother*; 2012;10(6):373-80.
11. Isik AT, Yildiz GB, Bozoglu E, Yay A, Aydemir E. Cardiac safety of donepezil in elderly patients with Alzheimer's disease. *Intern Med*; 2012;51(6):575-8.
12. Chow GV, Marine JE, Fleg JL. Epidemiology of arrhythmias and conduction disorders in older adults. *Clin Geriatr Med*; 2012; 28(4): 539-553.
13. Sato K, Urbano R, Yu C, Yamasaki F, Sato T, Jordan J, Robertson D, Diedrich A. The effect of donepezil treatment on cardiovascular mortality. *Clin Pharmacol Ther*; 2010;88(3):335-8.
14. Calderon-Margalit R, Adler B, Abramson JH, Gofin J, Kark JD. Butyrylcholinesterase activity, cardiovascular risk factors, and mortality in middle-aged and elderly men and women in Jerusalem. *Clinical Chemistry*; 2006;52:5:845-852.
15. Goliash G, Haschemi A, Marculescu R, Endler G, Maurer G, Wagner O, Huber K, Mannhalter C, Niessner A. Butyrylcholinesterase activity predicts long-term survival in patients with coronary artery disease. *Clinical Chemistry*; 2012;58:6:1055-1058.
16. Lin JS, O'Connor E, Rossom RC, Perdue LA, Burda BU, Thompson M, Eckstrom E. Screening for cognitive impairment in older adults: an evidence update for the U.S. preventive services task force. U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013 Nov. Report No.: 14-05198-EF-1.
17. Schneider LS, Mangialasche F, Andreasen N, Feldman H, Giacobini E, Jones R, Mantua V, Mecocci P, Pani L, Winblad B, Kivipelto M. Clinical trials and late-stage drug development for Alzheimer's disease: an appraisal from 1984 to 2014. *J Intern Med*; 2014;275(3):251-83.