

Donepezila: Segurança cardiovascular superior, devido à sua seletividade

Resumo objetivo elaborado pelo Comitê de Redação Científica da SIIC com base no artigo original: Butyrylcholinesterase Activity, Cardiovascular Risk Factors, and Mortality in Middle-Aged and Elderly Men and Women in Jerusalem

Autores: Ronit Calderon-Margalit, Bella Adler, Joseph H. Abramson, Jaime Gofin, and Jeremy D. Kark

Instituição: Hadassah-Hebrew University Braun School of Public Health and Community Medicine, Jerusalém, Israel

Fonte: *Clinical Chemistry* 2006;52(5):845– 852.

Introdução

Embora a butirilcolinesterase (BuChE) tenha sido descoberta há mais de setenta anos, sua importância fisiológica ainda é pouco compreendida. O interesse na BuChE tem aumentado por causa da sua possível atuação na Doença de Alzheimer e pela introdução de tratamento com anticolinesterásicos para essa doença.

Existem relatos de que a Doença de Alzheimer está associada a fatores de risco cardiovascular, como hipertensão arterial e dislipidemia. Estudos prévios

sugerem que a atividade enzimática da BuChE está aumentada em pacientes portadores de hipertensão arterial, dislipidemia e com maior peso corporal; enquanto em pacientes que sofreram infarto agudo do miocárdio, ela está diminuída.

O presente estudo epidemiológico avaliou a associação entre a atividade da BuChE, fatores de risco para doença arterial coronariana e mortalidade por doença cardiovascular e por todas as causas.

Métodos

No estudo *Kiryat Yovel Community Health Study*, foram incluídos adultos com idade ≥ 50 anos que viviam em um bairro de Jerusalém. De 2.303 indivíduos elegíveis, 1.948 participaram de entrevistas e exames, iniciados no período de 1985 a 1987, sendo a atividade plasmática da BuChE determinada em 1.807 participantes. Foram avaliados dados sociodemográficos e clínicos, estilo de vida, exames laboratoriais e eletrocardiografia. Dados laboratoriais completos, com tempo de jejum, estavam disponíveis em 1.581 indivíduos. A mortalidade foi avaliada após dez anos, em 1996.

Resultados

A população estudada consistiu de 813 (45%) homens e 994 (55%) mulheres, com idade média de $64,5 \pm 9,5$ anos (variação: 50-101 anos). A atividade média da BuChE foi de $8,98 \pm 2,02$ kU/L (variação: 2,70-18,70 kU/L). A atividade enzimática foi maior nas mulheres ($p < 0,001$); essa diferença, porém, desapareceu após estratificação pelos níveis de colesterol.

Houve correlação positiva entre a atividade da BuChE, o índice de massa corporal (IMC) ($r: 0,204$; $p < 0,001$), a circunferência do quadril ($r: 0,213$; $p < 0,001$) e a circunferência da cintura ($r: 0,17$; $p < 0,01$). Depois de feito ajuste por sexo e idade, a atividade da BuChE apresentou correlação com a associação cintura-quadril ($r: 0,15$; $p < 0,001$). Não houve correlação entre atividade da BuChE, tabagismo e atividade física aeróbica, e viu-se discreta correlação positiva com o consumo de álcool, apenas entre os homens.

Observou-se correlação positiva da atividade da BuChE com níveis séricos de colesterol ($r: 0,31$; $p < 0,001$), relação colesterol total/HDL-colesterol e com níveis de triglicérides ($r: 0,30$; $p < 0,001$). Apenas em mulheres houve correlação positiva da atividade da BuChE com a glicemia; essa correlação, contudo,

desapareceu após a exclusão de pacientes diabéticas.

O estudo demonstrou associação entre história de hipertensão arterial ou diabetes e aumento da atividade da BuChE. A associação entre maior atividade da BuChE e hipertensão arterial aconteceu independentemente de idade, IMC, níveis de colesterol e tratamento da hipertensão arterial. Também em pacientes diabéticos, a BuChE atuou independentemente de idade, IMC e níveis de colesterol.

Durante o seguimento mediano de 9,4 anos ocorreram 409 óbitos (22,6%). A mortalidade global foi associada a níveis de BuChE. **Foram observadas menores taxas de sobrevida nos indivíduos com menor atividade da BuChE**, diferença que persistiu mesmo depois de feito ajuste de idade, sexo, glicemia, colesterol, triglicérides, creatinina e hipertensão arterial. Os indivíduos com **baixa atividade da BuChE** (quartil inferior) apresentaram **maior chance de mortalidade** do que aqueles com alta atividade da enzima (quartil superior). **Este risco é 1,62 vezes maior** quando consideramos mortes por todas as causas e **1,79 vezes superior quando consideradas somente as mortes por complicações cardiovasculares.**

Discussão e Conclusão

O presente estudo demonstrou a presença de associação entre níveis reduzidos de atividade da BuChE e maior risco de mortalidade global e mortalidade por doença cardiovascular. Embora a atividade da BuChE tenha correção positiva com fatores de risco cardiovascular, como níveis de colesterol e IMC, a correlação com a mortalidade foi inversa, sugerindo que a associação com esta última não é mediada pelos fatores de risco cardiovascular. Concluindo, a menor atividade da BuChE associa-se a maior mortalidade entre indivíduos idosos e de meia-idade.

Butirilcolinesterase e seu papel na mortalidade cardiovascular: importância da seletividade no tratamento da Doença de Alzheimer

Estima-se que existam mais de 35 milhões de pessoas com Doença de Alzheimer e doenças relacionadas em todo o mundo, com a expectativa que este número deve dobrar em vinte anos¹. Sabe-se que a prevalência da Doença de Alzheimer aumenta com a idade, sendo que, a partir dos 65 anos, o risco dobra a cada 5 anos².

A Doença de Alzheimer é uma patologia degenerativa crônica e grave, caracterizada por comprometimento cognitivo progressivo, declínio funcional e sintomas neuropsiquiátricos³. Os pacientes tornam-se progressivamente mais dependentes para a realização de tarefas, sendo que nos estágios mais avançados, os pacientes necessitam de ajuda até para atividades básicas¹. Para prevenir e retardar esse comprometimento das atividades da vida diária, **é fundamental o início precoce do tratamento com inibidores da colinesterase, pois o atraso no tratamento pode ter impactos negativos importantes**⁴.

Os inibidores da colinesterase são considerados fármacos de primeira linha para a Doença de Alzheimer^{4,5}, pois são os fármacos mais eficazes no tratamento da doença leve a moderada, promovendo estabilização dos sintomas cognitivos e melhora de sintomas neuropsiquiátricos³.

Uma preocupação importante com o uso de inibidores da colinesterase é a possível inibição da butirilcolinesterase (BuChE). Em um grande estudo populacional, observou-se que níveis reduzidos de atividade da BuChE estão associados a uma maior mortalidade global e cardiovascular⁶.

Uma opção terapêutica que contorna esta preocupação é a **donepezila**, um inibidor da colinesterase que **atua somente sobre a acetilcolinesterase, sem interferir na função da butirilcolinesterase. Desta maneira, a butirilcolinesterase mantém sua**

atividade protetora sobre o sistema cardiovascular^{7,8}. Outro fator que reforça sua segurança é o fato de não se observarem modificações do intervalo QT, frequência cardíaca e pressão arterial nos pacientes idosos tratados com donepezila².

Além dos atributos de segurança superiores aos de outros inibidores de colinesterase, sua eficácia pronunciada já é comprovada por diversos trabalhos, que evidenciam, por exemplo, **a diminuição da progressão da atrofia hipocampal na Doença de Alzheimer com o uso desta molécula, indicando um efeito neuroprotetor**¹. Com isso, estudos comparativos entre inibidores de colinesterase mostraram que **somente a donepezila se associa ao retardo do declínio cognitivo em pacientes com Alzheimer**⁹. Adicionalmente, **pacientes tratados com donepezila apresentam melhora da função global em 52 semanas**¹⁰ e **evolução importante no Miniexame do Estado Mental (MEEM)**⁹, permitindo que mantenham importante grau de independência e convívio social adequado por mais tempo, com benefícios pessoais, sociais e econômicos¹, sabendo que a interrupção do tratamento com donepezila está associada com piora cognitiva e funcional nos pacientes com doença moderada a grave¹¹.

Em suma, a donepezila é um inibidor seletivo da colinesterase com bom perfil de segurança cardiovascular, sem ações sobre a BuChE^{7,8}. Quando utilizada precocemente na Doença de Alzheimer¹⁰, a donepezila se associa a benefícios cognitivos e funcionais, sendo que, com a progressão da doença, seu uso deve ser mantido, pois a sua suspensão se associa à piora cognitiva e funcional¹¹. Portanto, a donepezila está indicada de maneira eficaz e segura em todas as fases da Doença de Alzheimer.

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 M.E., Peeler J., Hogenesch J.B., Trojanowski J.Q. The growth and impact of Alzheimer 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 C.H., Galvin J.E. Guidelines for the Management of Cognitive and Behavioral Problems in Dementia. *J Am Board Fam Med.* 2012 May-Jun;25(3):350-66. 5. Isik A.T., Yildiz G.B., Bozoglu E., Yay A., Aydemir E. Cardiac Safety of Donepezil in Elderly Patients with Alzheimer Disease. *Intern Med.* 2012;51(6):575-8. 6. Calderon-Margalit R., Adler B., Abramson J.H., Gofin J., Kark J.D. Butyrylcholinesterase Activity, Cardiovascular Risk Factors, and Mortality in Middle-Aged and Elderly Men and Women in Jerusalem. *Clinical Chemistry.* 2006;52:5:845-852. 7. Góliasz 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. 8. Ogura H., Kosasa T., Kuriya Y., Yamaniishi Y. Comparison of inhibitory activities of donepezil and other cholinesterase inhibitors on acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in vitro. 2000;22(8):609-13. 9. Schneider L.S., 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. 10. Lin J.S., O'Connor E., Rossom R.C., Perdue L.A., 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. 11. Tariot P.N. 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.