

# Uso de inibidores da colinesterase em idosos com comorbidades clínicas

Use of cholinesterase inhibitors in elderly patients with clinical comorbidities

*Ulisses Gabriel de Vasconcelos Cunha<sup>1</sup>, Débora Pereira Thomaz<sup>1</sup>, Carolina Guerra Marino<sup>1</sup>,  
Karine Balabram<sup>1</sup>, Carolina Ribeiro Marquete<sup>1</sup>*

## RESUMO

Os inibidores da colinesterase – donepezil, galantamina e rivastigmina – são drogas utilizadas no tratamento das demências hipocolinérgicas, particularmente da doença de Alzheimer. Em ensaios clínicos demonstraram superioridade ao placebo em parâmetros cognitivos, alterações de comportamento e na *performance* global, com benefício tanto para o paciente quanto para o cuidador. Os efeitos colaterais dos inibidores da colinesterase são bem conhecidos, discutidos de modo amplo, e estão primariamente relacionados ao sistema colinérgico. Pouca ênfase tem sido dada na literatura acerca do uso desses fármacos em pacientes com comorbidades clínicas. Sabe-se que o perfil usual do paciente com déficit cognitivo com indicação para inibidores da colinesterase é, com frequência, idoso, muitas vezes muito idoso, portador de várias comorbidades clínicas e em uso de vários medicamentos. O objetivo deste artigo é chamar a atenção para a ampla necessidade de avaliação geriátrica antecedendo a prescrição de inibidores da colinesterase para idosos portadores de comorbidades clínicas e em uso de vários medicamentos. Assim, acredita-se que o uso dos inibidores da colinesterase tornar-se-ia mais seguro nesse grupo específico de pacientes.

**Palavras-chave:** Inibidores da colinesterase, idosos, comorbidades.

## ABSTRACT

Cholinesterase inhibitors such as donepezil, galantamine and rivastigmine are drugs indicated for treatment of hypocholinergic dementias, particularly Alzheimer's disease. In clinical trials, cholinesterase inhibitors demonstrated beneficial effect versus placebo on cognitive function, behavioral disturbances and global performance both to patients and carers. Cholinesterase inhibitors side effects are well known, widely discussed and primarily related to the cholinergic system. Nevertheless, so far, little attention has been paid to the use of cholinesterase inhibitors in patients with comorbidities. It is known that the typical patient in use of cholinesterase inhibitors is usually elderly or very elderly with associated comorbidities and receives treatment with multiple medications. The aim of this review article is to highlight the importance of performing a global clinical evaluation prior to the prescription of cholinesterase inhibitors to elderly patients with comorbidities so, rendering the prescription of these drugs safer in this particular group of patients.

**Key words:** Cholinesterase inhibitors, elderly, comorbidities.

Recebido em 17/2/2009  
Aceito em 12/5/2009

<sup>1</sup> Unidade de Geriatria  
do Hospital dos  
Servidores do Estado  
de Minas Gerais.

## INTRODUÇÃO

A demência é a síndrome que se caracteriza pela deterioração das funções mentais no paciente que mantenha a consciência. É processo progressivo e ocasionalmente reversível<sup>1</sup>, interferindo com o desempenho das atividades da vida diária, laborais e sociais.

Entre os diagnósticos nosológicos, a demência de Alzheimer (DA) é usualmente a forma mais frequente em vários países, assim como no Brasil<sup>2</sup>.

Existem três tipos básicos de manifestações desta afecção que podem variar de indivíduo para indivíduo: alterações cognitivas, manifestações neuropsiquiátricas e perda da capacidade de realizar as atividades da vida diária. Entre as manifestações cognitivas, as mais comuns são as alterações na memória, linguagem, funções executivas e capacidade de integração visuoespacial. A depressão, a ansiedade, as ideias delirantes e, em alguns casos, as alucinações e a agressividade constituem as alterações psiquiátricas mais comuns. Os critérios para o diagnóstico clínico da DA (NINCDS-ADRDA) apresentam bons níveis de sensibilidade e de especificidade<sup>3</sup>.

A DA é normalmente doença do envelhecimento, porquanto sua incidência aumenta, de modo progressivo, com o avançar dos anos.

As taxas estimadas de incidência e de prevalência para a DA, de acordo com o Estudo Longitudinal de Baltimore (1958-1978), demonstram que a taxa de incidência aos 60 anos é de cerca de 10% e dobra a cada cinco anos. Ao redor dos 85 anos é nove vezes maior do que aos 69 anos de idade. As taxas de prevalência apresentam aumento geométrico a partir dos 60 anos de idade, ultrapassando 50% aos 95 anos<sup>4</sup>.

Na DA, o tratamento com os inibidores da colinesterase (IChE) (donepezil, galantamina e rivastigmina) demonstrou, em ensaios clínicos, superioridade ao placebo em parâmetros cognitivos, alterações de comportamento e *performance* global com benefício tanto para o paciente quanto para o cuidador<sup>5-7</sup>.

A rivastigmina é ainda licenciada para a utilização em pacientes com demência leve a moderada associada à doença do Parkinson<sup>8</sup>, e a galantamina, para a demência associada ao acidente vascular cerebral<sup>9</sup>.

Os efeitos colaterais dos IChE são bem conhecidos, amplamente discutidos e estão primariamente relacionados ao sistema colinérgico (Tabela 1).

No entanto, pouca ênfase tem sido dada na literatura acerca do uso desses fármacos em pacientes com comorbidades clínicas. Sabe-se que o perfil usual do paciente com déficit cognitivo com indicação para IChE é, com

**Tabela 1.** Principais efeitos colaterais dos IChE sobre os diversos órgãos e sistemas

Sistema cardiovascular: bradicardia, síncope, hipotensão postural, hipertensão arterial sistêmica e arritmia cardíaca
Sistema respiratório: broncoconstrição e aumento de secreção pulmonar
Trato gastrointestinal: náusea, vômitos, hiporexia, emagrecimento, diarreia, dor abdominal, dispepsia e aumento do risco de sangramento digestivo
Bexiga: incontinência urinária
Sistema nervoso central: tontura, tremor, cefaleia, insônia, sintomas extrapiramidais e convulsões

frequência, idoso, muitas vezes muito idoso, portador de várias comorbidades clínicas e em uso de vários medicamentos.

Assim, recomenda-se avaliação geriátrica ampla antecedendo a prescrição de IChE na tentativa de se identificar possíveis comorbidades clínicas e potenciais interações medicamentosas (Tabela 2).

**Tabela 2.** Recomendações para a prescrição de IChE em idosos com comorbidades clínicas.

<b>Aparelho cardiovascular</b> Monitoramento eletrocardiográfico (basal e a cada aumento de dose) Monitoramento da pressão arterial supina e em ortostatismo Atenção às potenciais interações medicamentosas
<b>Aparelho respiratório</b> Radiografia de tórax Espirimetria (casos selecionados)
<b>Aparelho digestivo</b> Provas de função hepática Endoscopia digestiva alta (casos selecionados) Atenção às potenciais interações medicamentosas: risco de sangramento
<b>Aparelho geniturinário</b> Provas de função renal
<b>Sistema nervoso central</b> Atenção às potenciais interações medicamentosas: aumento do risco de sintomas extrapiramidais

## MÉTODOS

A pesquisa bibliográfica foi realizada com base nos dados MedLine por meio do PubMed. O período de pesquisa se restringiu aos periódicos publicados a partir de 2000. Artigos mais antigos, também citados como referência, abordam principalmente sinais e sintomas, diagnóstico e epidemiologia das demências e foram utilizados na

introdução do assunto abordado. Outra fonte utilizada foi o *British National Formulary*, considerando sua qualidade e confiabilidade. As palavras-chave que nortearam a busca foram: *cholinesterase inhibitor*, *elderly*, *comorbidities*. Os idiomas foram inglês, espanhol e português.

## DISCUSSÃO

### Aparelho cardiovascular

A acetilcolina é largamente distribuída no sistema cardiovascular, especialmente no coração. Assim, a inibição da colinesterase pode ocasionar vários efeitos adversos neste sistema.

Os ensaios clínicos realizados com os IChE indicam que essas drogas são seguras e bem toleradas. No entanto, esses estudos, até o presente momento, foram realizados em indivíduos relativamente saudáveis. Não se podem extrapolar esses dados à população geral de pacientes com DA, muitos dos quais portadores de doenças cardiovasculares e em uso de vários medicamentos<sup>10</sup>. É importante enfatizar que os potenciais efeitos colaterais cardiovasculares dessas drogas são mais prováveis de ocorrer em idosos.

Os possíveis efeitos colaterais cardiovasculares dos IChE incluem:

- a) hipertensão arterial por mecanismo central;
- b) hipotensão ortostática, particularmente em portadores de DA e demência com corpos de Lewy;
- c) bradicardia por mecanismos periféricos e centrais;
- d) síncope;
- e) arritmia cardíaca.

O *British National Formulary*<sup>11</sup> não menciona qualquer contraindicação cardiovascular absoluta ao uso de IChE. Recomenda-se, apenas, precaução em pacientes portadores de doença do nó sinoatrial e outros problemas de condução supraventricular, como *flutter* e fibrilação atrial.

Assim, acredita-se que os IChE possam ser prescritos com segurança a idosos com comorbidades cardiovasculares, desde que algumas precauções sejam tomadas:

- a) monitoramento eletrocardiográfico (basal e a cada aumento de dose);
- b) monitoramento da pressão arterial supina e em ortostatismo;
- c) atenção às potenciais interações medicamentosas:

- c.1) drogas com efeito cronotrópico negativo (bradicardia): betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos (verapamil, diltiazem), antiarrítmicos (amiodarona, digoxina);
- c.2) drogas com efeito hipertensor comumente prescritas a pacientes com DA: antidepressivos (venlafaxina, bupropiona, duloxetine);
- c.3) drogas com efeito hipotensor ortostático: antidepressivos (tricíclicos, inibidores da monoaminoxidase, trazodona, nefazodona), antipsicóticos típicos (fenotiazinas) e atípicos em doses altas (risperidona > 2 mg, olanzapina > 10 mg), hipotensores e vasodilatadores em geral.

### Aparelho respiratório

O sistema nervoso parassimpático desempenha papel significativo no tônus broncomotor produzindo contração do músculo liso, bem como estimulando a secreção da árvore brônquica. Essa combinação de efeitos pode agravar sintomas respiratórios em indivíduos portadores de asma brônquica ou doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

O *British National Formulary*<sup>11</sup> não menciona qualquer contraindicação absoluta ao uso de IChE em portadores de afecções respiratórias. Recomenda-se, apenas, precaução na presença de infecção pulmonar, asma e DPOC.

Acredita-se, no entanto, que esses fármacos deveriam ser evitados naqueles pacientes com quadro de asma ou DPOC graves ou mal controlados.

### Aparelho digestivo

A exemplo da estimulação do sistema nervoso parassimpático, a administração de IChE aumenta a atividade secretora e motora do trato digestivo. Ocorre acentuada estimulação das glândulas salivares e gástricas, aumento da atividade peristáltica e relaxamento de esfíncteres.

Os principais efeitos colaterais observados em ensaios clínicos foram náusea, vômitos, dispepsia, anorexia, perda de peso, diarreia e dor abdominal. Com prevalência menor podem ocorrer úlceras gástricas e duodenais, sangramento gastrointestinal, disfagia e pancreatite.

É importante ressaltar que esses efeitos colaterais são dose-dependentes, podendo ser amenizados com a titulação lenta da dose, a administração durante as refeições, a redução da dose, o uso da apresentação transdérmica (rivastigmina) e mesmo o uso de medicação sintomática. Salienta-se, no entanto, que o efeito cascata (tratamento de efeito colateral de uma droga com outra) deve, sempre que possível, ser evitado no idoso.

O *British National Formulary*<sup>11</sup> não menciona nenhuma contraindicação absoluta ao uso de IChE em portadores de afecções gastrointestinais. Recomenda-se, no entanto, precaução no indivíduo com úlcera péptica em atividade e/ou história pregressa, bem como na presença de obstrução gastrointestinal.

Em relação à doença hepática, a galantamina está contraindicada na presença de insuficiência hepática grave<sup>12</sup>, mas poderia ser utilizada com cautela na doença leve a moderada, respeitando a dose máxima de 16 mg/dia. Não há necessidade de ajuste de dose da rivastigmina ou do donepezil, porém recomenda-se a utilização das menores doses eficazes com titulação lenta.

As interações medicamentosas dos IChE que devem ser cuidadosamente monitoradas ou mesmo evitadas incluem o uso concomitante de anti-inflamatórios não-esteroides e/ou de antidepressivos fortemente inibidores da recaptação de serotonina, o que pode aumentar o risco de sangramento gastrointestinal.

### Aparelho geniturinário

A acetilcolina estimula o músculo detrusor e relaxa os músculos trígono e esfíncter da bexiga, promovendo assim o seu esvaziamento.

O principal efeito colateral dos IChE no trato geniturinário é a incontinência urinária. Esta, se já presente, pode ser agravada com o uso dessas drogas. Ocorre, também, aumento no risco de hematúria e de infecção urinária.

Os IChE podem antagonizar o efeito das medicações anticolinérgicas utilizadas no tratamento da incontinência urinária de urgência, como a oxibutinina, a tolteradina e a darifenacina.

O *British National Formulary*<sup>11</sup> contraindica o uso da galantamina na presença de insuficiência renal grave. Em caso de doença moderada a galantamina pode ser prescrita respeitando a dose máxima de 16 mg/dia. Não existe contraindicação aos demais IChE (donepezil e rivastigmina) na presença de insuficiência renal, contudo recomenda-se precaução.

### Procedimentos anestésicos e IChE

Alguns tipos de bloqueadores neuromusculares utilizados em anestesia, como a succinilcolina, são inativados por colinesterases endógenas. Os IChE que inibem o metabolismo da succinilcolina podem, dessa maneira, potencializar e prolongar o bloqueio neuromuscular<sup>13</sup>.

Apesar de não obrigatória, aconselha-se a suspensão dos IChE precedendo os procedimentos cirúrgicos.

Com base nas diferentes meias-vidas desses fármacos, recomenda-se a suspensão do donepezil pelo menos 2

semanas antes do procedimento cirúrgico; galantamina, aproximadamente 1 a 2 dias; rivastigmina, por via oral, 3 a 4 dias<sup>14</sup> e por via transdérmica por 24 horas.

### Sistema nervoso central

Os principais efeitos adversos neurológicos dos IChE incluem a tontura, o tremor, a cefaleia, a sonolência e a insônia. Sintomas extrapiramidais e convulsões têm sido reportados com menos frequência, bem como distúrbios psiquiátricos, como a depressão, a alucinação, o comportamento agressivo e os quadros confusionais.

É importante ressaltar que o uso combinado de IChE e antipsicóticos pode precipitar e/ou agravar sintomas extrapiramidais, como distonia, discinesia, síndrome parkinsoniana, acatisia e discinesia tardia<sup>14</sup>.

Vários casos de síndrome extrapiramidal grave (síndrome parkinsoniana, rigidez e imobilidade) foram relatados em pacientes em uso de antipsicóticos e donepezil<sup>15</sup>.

Recomenda-se, assim, extrema cautela no uso concomitante desses medicamentos.

Acredita-se que os IChE deveriam ser priorizados como drogas de escolha no tratamento dos distúrbios de comportamento dos quadros demenciais em detrimento dos antipsicóticos. Além do risco aumentado de efeitos colaterais extrapiramidais, os antipsicóticos não demonstraram evidências convincentes de eficácia e aumentaram o risco de morte por doença vascular em pacientes com déficit cognitivo e distúrbios de comportamento<sup>16</sup>.

## CONCLUSÃO

Pouca ênfase é dada na literatura acerca do uso de IChE em pacientes com comorbidades clínicas e em uso de vários medicamentos. Sabe-se que o perfil usual do paciente com déficit cognitivo com indicação para IChE é, com frequência, idoso, muitas vezes muito idoso, portador de várias comorbidades clínicas e em uso de vários medicamentos.

Uma avaliação geriátrica ampla antecedendo a prescrição de IChE para idosos portadores de comorbidades clínicas e em uso de vários medicamentos se faz necessária, tornando-se mais segura a prescrição desses fármacos neste grupo específico de pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. Cunha UG. An investigation of dementia among elderly outpatients. *Acta Psychiatr Scand.* 1990;82:261-3.

2. Herrera Junior E, Caramelli P, Nitrini R. Estudo epidemiológico populacional de demência na cidade de Catanduva, estado de São Paulo, Brasil. *Rev Psiq Clin.* 1998;25:70-3.
3. McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology.* 1984;34:939-44.
4. Sayetta RB. Rates of senile dementia, Alzheimer's type, in the Baltimore Longitudinal Study. *J Chronic Dis.* 1986;39:271-86.
5. Feldman H, Ghauthier S, Hecker J, Vellas B, et al. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology.* 2001;57:613-20.
6. Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, et al. Galantamine in AD. A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The Galantamine USA-1 Study Group. *Neurology.* 2000;54:2261-8.
7. Jann MW. Rivastigmine, a new generation cholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease. *Pharmacotherapy.* 2000;20:1-12.
8. European Medicines Agency "Committee for Medicinal Products for Human Use. Post-Authorisation Summary of opinion for Exelon R" 13 October 2005 [acesso em 2005 Nov 22]. Disponível em: <http://www.emea.eu.int>.
9. Kurz AF, Erkinjuntti T, Small GW, et al. Long-term safety and cognitive effects of galantamine in the treatment of probable vascular dementia or Alzheimer's disease with cerebrovascular disease. *Eur J Neurol.* 2003;10:633-40.
10. Madhani P, Hughes J, Ballard CG. Cholinesterase inhibitors and the heart in old age. *Advan Psychiatr Treat.* 2004;10:399-400.
11. British National Formulary. 54<sup>a</sup> ed. London: The British Medical Association and The Royal. Pharmaceutical Society of Great Britain; 2007.
12. Scott LJ, Goa KL. Galantamine: a review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs.* 2000;60:1095-122.
13. Sánchez Morillo J, et al. Interacción entre donepezilo y bloqueantes musculares en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2003;50:97-100.
14. Defilippi JL, Crismon ML. Drug interactions with cholinesterase inhibitors. *Drugs Aging.* 2003;20:437-44.
15. Liu HC, Lin SK, Sung SM. Extrapramidal side-effect due to drug combination of risperidone and donepezil. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2002;56:479.
16. Jeste DV, Blazer D, Casey D, et al. ACNP White Paper: update on use of antipsychotic drugs in elderly persons with dementia. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33:957-70.