

Impacto do uso de medicamentos anticolinérgicos no risco de desenvolvimento da Doença de Alzheimer: Uma revisão de escopo

Impact of anticholinergic medication use and risk of developing Alzheimer's Disease: A scoping review

Impacto del uso de medicamentos anticolinérgicos en el riesgo de desarrollar la Enfermedad de Alzheimer: Una revisión exploratoria

Recebido: 15/10/2024 | Revisado: 27/10/2024 | Aceitado: 28/10/2024 | Publicado: 31/10/2024

Vitória Miranda Vilela

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-4640-9774>
Faculdades Pequeno Príncipe, Brasil
E-mail: vitoriavmiranda@gmail.com

Tamiris Gmieski Ferraz

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9127-8302>
Faculdades Pequeno Príncipe, Brasil
E-mail: tamiris.ferraz@aluno.fpp.edu.br

Gabriel Julião de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6252-039X>
Faculdades Pequeno Príncipe, Brasil
E-mail: gabriel.juliao_souza@hotmail.com

Mariana Jungles Polato

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8786-3727>
Faculdades Pequeno Príncipe, Brasil
E-mail: maripolato@gmail.com

Alexandra I. S. Czepula

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1622-997X>
Faculdades Pequeno Príncipe, Brasil
E-mail: aleczepula@gmail.com

Resumo

A maioria dos medicamentos anticolinérgicos atua por meio de receptores muscarínicos no sistema nervoso central, o que pode levar a uma série de efeitos adversos, incluindo doenças neurodegenerativas, como a demência. Este estudo tem como objetivo mapear as evidências disponíveis na literatura sobre a relação entre o uso de anticolinérgicos e o desenvolvimento da Doença de Alzheimer. Para isso, foi realizada uma revisão de escopo seguindo o checklist Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR). As buscas foram conduzidas nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Medline via PubMed, Biblioteca Brasileira de Teses e Dissertações e ScienceDirect, considerando apenas estudos realizados em humanos, sem restrições de data de publicação, localização geográfica ou editora. Foram excluídos artigos do tipo editorial, carta ao leitor, capítulos de livro, revisões de livro, enciclopédias, erratas, exames, mini-avaliações, notícias, comunicações breves e resumos de conferências. Os estudos selecionados foram organizados por meio do software Rayyan, totalizando 68 artigos elegíveis para leitura completa, dos quais 13 foram incluídos na análise final. Dentre esses, 4 estudos não encontraram uma associação entre o uso de anticolinérgicos e o desenvolvimento da Doença de Alzheimer. No entanto, 9 estudos relataram uma correlação significativa entre o uso prolongado de anticolinérgicos e a deterioração cognitiva, sugerindo um aumento no risco de desenvolver demência, incluindo a Doença de Alzheimer. Assim, as evidências indicam uma associação consistente entre o uso prolongado de medicamentos anticolinérgicos e o risco aumentado de doenças neurodegenerativas.

Palavras-chave: Antagonistas colinérgicos; Doença de Alzheimer; Demência.

Abstract

Most anticholinergic medications act through muscarinic receptors in the central nervous system, which can lead to a range of adverse effects, including neurodegenerative diseases such as dementia. This study aims to map the evidence available in the literature about the relationship between use of anticholinergics and development of Alzheimer's Disease. To this end, a scoping review was carried out following the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) checklist. The searches were conducted in Biblioteca

Virtual em Saúde (BVS), PubMed, Biblioteca Brasileira de Teses e Dissertações and ScienceDirect databases, considering only studies carried out in humans, without restrictions on publication date, geographic location or publisher. Editorial articles, correspondence, book chapters, book reviews, encyclopedias, errata, exams, mini reviews, news, short communications and conference abstracts were excluded. The selected studies were organized using Rayaan software, 68 articles were considered eligible for full reading and 13 were included in the final analysis. Among these, 4 studies didn't find an association between the use of anticholinergics and development of Alzheimer's disease. However, 9 studies reported a significant correlation between long-term use of anticholinergics and cognitive deterioration, suggesting an increased risk of developing dementia, including Alzheimer's disease. Therefore, evidence indicates a consistent association between long-term use of anticholinergic medications and increased risk of neurodegenerative diseases.

Keywords: Keywords: Cholinergic antagonists; Alzheimer disease; Dementia.

Resumen

La mayoría de los medicamentos anticolinérgicos actúan a través de receptores muscarínicos en el sistema nervioso central, lo que puede provocar una variedad de efectos adversos, incluidas enfermedades neurodegenerativas como la demencia. Este estudio tiene como objetivo mapear la evidencia disponible en la literatura sobre la relación entre el uso de anticolinérgicos y el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Para ello, se llevó a cabo una revisión exploratoria siguiendo la lista de verificación de elementos de informe preferidos para revisiones sistemáticas y extensión de metanálisis para revisiones de alcance (PRISMA-ScR). Las búsquedas se realizaron en las bases de datos Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed y ScienceDirect, considerando únicamente estudios realizados en humanos, sin restricciones de fecha de publicación, ubicación geográfica o editorial. Se excluyeron artículos editoriales, correspondencias, capítulos de libros, reseñas de libros, enciclopedias, erratas, exámenes, mini reseñas, noticias, comunicaciones breves y resúmenes de congresos. Los estudios seleccionados fueron organizados utilizando el software Rayaan, totalizando 68 artículos elegibles para lectura completa, de los cuales 13 fueron incluidos en el análisis final. Entre ellos, 4 estudios no encontraron asociación entre el uso de anticolinérgicos y el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, nueve estudios informaron una correlación significativa entre el uso prolongado de anticolinérgicos y el deterioro cognitivo, lo que sugiere un mayor riesgo de desarrollar demencia, incluida la enfermedad de Alzheimer. Por tanto, la evidencia indica una asociación consistente entre el uso prolongado de medicamentos anticolinérgicos y un mayor riesgo de enfermedades neurodegenerativas.

Palabras clave: Antagonistas colinérgicos; Enfermedad de Alzheimer; Demencia.

1. Introdução

A acetilcolina é um importante neurotransmissor no sistema nervoso parassimpático que pode ser encontrado em todos os gânglios autonômicos (Reiter et al, 2021). Medicamentos anticolinérgicos (AC) são antagonistas competitivos do neurotransmissor acetilcolina em locais receptores dentro do sistema colinérgico. O sistema colinérgico utiliza 2 tipos de receptores, os muscarínicos acoplados à proteína G ligados à membrana plasmática e os receptores nicotínicos de canais iônicos controlados por ligantes. Os receptores nicotínicos são encontrados nos dendritos pós-ganglionares e corpos nervosos do sistema nervoso autônomo e na placa motora da junção neuromuscular. Os receptores muscarínicos estão presentes nas células-alvo do sistema nervoso parassimpático e nas glândulas sudoríparas do sistema nervoso simpático (Ghossein et al, 2023).

Medicamentos com atividade anticolinérgica afetam predominantemente os receptores muscarínicos. Ao fazer isso, essas drogas inibem as ações do sistema nervoso parassimpático (a função de "descansar e digerir" do sistema nervoso autônomo) por meio do bloqueio seletivo da Acetilcolina de se ligar a seus receptores nos neurônios. As funções sob o controle do sistema nervoso parassimpático incluem ações involuntárias do músculo liso localizado no trato GI, pulmões, trato urinário e outras áreas do corpo (Ghossein et al, 2023).

Tais medicamentos são amplamente prescritos para o manejo de várias condições, incluindo distúrbios mentais, neurológicos, respiratórios, oftálmicos e urológicos (Zheng et al, 2021). Mais de 600 medicamentos possuem algum nível de atividade anticolinérgica e, exceto no caso de alguns medicamentos, os especialistas geralmente consideram as propriedades anticolinérgicas como a causa dos efeitos adversos, e não dos efeitos terapêuticos (Ghossein et al, 2023).

Como a maioria dos medicamentos AC exerce sua influência através de receptores muscarínicos no sistema nervoso central (SNC), que é difundido e com inúmeras funções, as associações encontradas entre seu uso e o desenvolvimento de efeitos

adversos também podem se aplicar a doenças neurodegenerativas comuns, tal como a demência, e condições sindrômicas de transição como comprometimento cognitivo leve (CCL) e declínio cognitivo subjetivo (DCS) (Marzoughi et al, 2021). Mais recentemente tem se dado importância para o grupo de indivíduos que apresentam queixas cognitivas (principalmente de memória), mas que apresentam desempenho normal em testes neuropsicológicos; a essa situação dá-se o nome de declínio cognitivo subjetivo (DCS) (Reiter et al, 2021).

Demência é definida como uma síndrome caracterizada por um declínio cognitivo e/ou comportamental cujos sintomas interferem nas atividades de vida diária (AVD) levando a prejuízo funcional em relação a níveis prévios e não explicáveis por delírium ou transtorno psiquiátrico maior (Smid et al, 2022). A Doença de Alzheimer, descrita inicialmente por Alois Alzheimer em 1907, é o tipo mais prevalente de demência, respondendo por pelo menos dois terços dos casos em indivíduos idosos. Os pacientes com Alzheimer apresentam comprometimento das funções corticais, incluindo memória, compreensão, linguagem, atenção, raciocínio e julgamento (Kumar et al, 2024).

O uso de medicamentos AC entre pessoas com demência é reconhecido como inapropriado pelos Critérios de Beers e Screening Tool of Older Persons' potential inappropriate Prescriptions (STOPP) (Fick et al, 2003; Gallagher et al, 2008). No entanto, esses estudos têm sido limitados em sua capacidade de determinar se o risco aumentado é específico para a ação anticolinérgica em si, e se a associação é ou não devida aos medicamentos ou às condições subjacentes para as quais foram prescritos. Em particular, acredita-se que a depressão tardia seja um sintoma precoce de demência, enquanto estudos sobre depressão na meia-idade, um fator de risco para demência tardia, tiveram resultados mistos (Richardson et al, 2018).

Em vista disso, a escolha do tema do projeto baseia-se no fato de que a Doença de Alzheimer possui etiologia multifatorial, sendo que a forma esporádica, associada a diversos hábitos de vida evitáveis, é a mais prevalente. De modo que essa revisão de escopo tem como objetivo consolidar o conhecimento atual sobre a associação entre o uso de medicamentos anticolinérgicos e o desenvolvimento de DNA fornecendo informações valiosas para profissionais de saúde, pesquisadores e pacientes que buscam opções terapêuticas alternativas efetivas.

2. Metodologia

O presente trabalho trata-se de uma Revisão de Escopo, estruturada com base no disposto por Arksey e O'Malley (2005) seguindo as diretrizes do protocolo PRISMA-Scr (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews) (Tricco et al, 2018) e do manual do Instituto Joanna Briggs (Peters et al, 2020). O título dessa revisão apresenta-se devidamente registrado no Open Science Framework (OSF), um projeto de software livre de código aberto que facilita a colaboração na pesquisa científica, DOI: 10.17605/OSF.IO/3B78N

O protocolo PRISMA-Scr estabelece que a estratégia para formular a pergunta de pesquisa deve utilizar o acrônimo PCC (População, Conceito e Contexto). Diante disso, os elementos definidos para formular a pergunta norteadora deste trabalho foram: P, usuários de anticolinérgicos; C, Doença de Alzheimer; e C, fontes da literatura internacional. As informações referentes ao acrônimo PCC estão apresentadas no Quadro 1 abaixo:

Quadro 1 - Acrônimo PCC (População, Conceito e Contexto).

População	Usuários de anticolinérgicos
Conceito	Doença de Alzheimer
Contexto	Fontes da literatura internacional

Fonte: Autores (2024).

Ao considerar o acrônimo, estabeleceu-se a seguinte pergunta de pesquisa: “O uso de medicamentos anticolinérgicos está associado ao desenvolvimento da Doença de Alzheimer?”

Para responder à pergunta de pesquisa, realizou-se uma busca nas seguintes bases de dados: PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde, Science Direct e Biblioteca Brasileira de Teses e Dissertações, sendo os descritores utilizados em cada uma discriminados no Quadro 2 abaixo:

Quadro 2 - Estratégias de busca por base de dados.

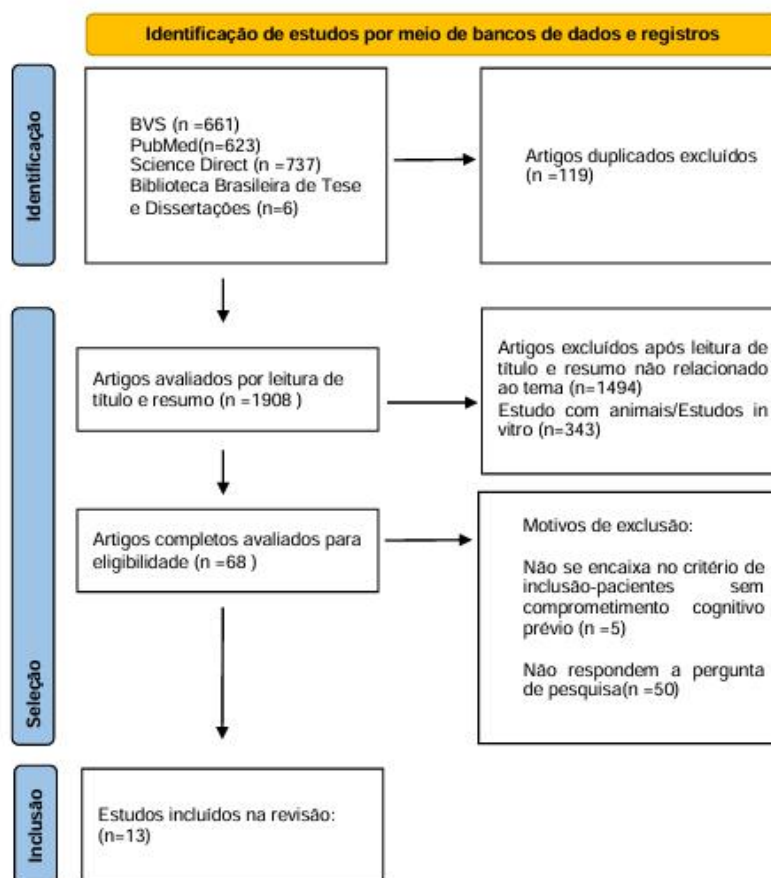
Base de Dados	Estratégia de busca
PubMed	<i>('Cholinergic Antagonists' OR 'Receptor Antagonist Cholinergic' OR 'Cholinergic Receptor Antagonist' OR 'Cholinergic-Blocking Agent' OR 'Cholinergic Blocking Agent' OR 'Cholinolytic' OR 'Cholinolytics' OR 'Acetylcholine Antagonist' OR 'Cholinergic Antagonist' OR 'Cholinergic Receptor Antagonists' OR 'Cholinergic-Blocking Agents' OR 'Cholinergic Blocking Agents' OR 'Acetylcholine Antagonists' OR 'Anticholinergic Agents' OR 'Anticholinergic Agent' OR 'Anticholinergics' OR 'Anti-Cholinergics' OR 'Anti Cholinergics' OR 'Anti-Cholinergic' OR 'Anti Cholinergic' OR 'Anticholinergic') AND ('Alzheimer Disease') NOT ('In Vitro' OR 'Rats' OR 'Rat' OR 'Mice' OR 'Mouse' OR 'Animal' OR 'Animals' OR 'Cells' OR 'Trials')</i>
Biblioteca Virtual em Saúde	<i>('Alzheimer Disease') AND ('acetylcholine antagonists' OR 'cholinergic antagonist' OR 'cholinolytic' OR 'anticholinergics') NOT ('In Vitro' OR 'Rats' OR 'Rat' OR 'Mice' OR 'Mouse' OR 'Animal' OR 'Animals' OR 'Cells' OR 'Trials')</i>
ScienceDirect	<i>('Alzheimer Disease') AND ('acetylcholine antagonists') OR ('cholinergic antagonist' OR 'cholinolytic') NOT ('In Vitro' OR 'Rat' OR 'Mice' OR 'Animal')</i>
Biblioteca Brasileira de Teses e Dissertações	<i>('Doença de Alzheimer') AND ('Antagonista colinérgico')</i>

Fonte: Autores (2024).

3. Resultados

No total, foram identificados 2027 estudos. Retirando-se as duplicatas, ficaram 1908 documentos para triagem dos títulos e resumos, dos quais foram selecionados 68 artigos, publicados entre 1998 e 2023. Posteriormente à leitura na íntegra, 13 estudos atendiam aos critérios de inclusão. As divergências entre os revisores foram discutidas, chegando-se ao consenso. O processo de seleção dos estudos para esta revisão seguiu as recomendações do JBI (Joanna Briggs Institute) de acordo com a lista de verificação adaptada do PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews). O fluxograma desta metodologia está ilustrado abaixo na Figura 1:

Figura 1 – Fluxograma de seleção dos artigos.



Fonte: Autores (2024).

Os estudos foram conduzidos principalmente nos Estados Unidos e Reino Unido e abordaram diferentes fármacos com ação anticolinérgica como a escopolamina, antidepressivos tricíclicos, anti-histamínicos de primeira geração, antimuscarínicos vesicais, oxibutinina, tolterodina. Nesse sentido, os autores correlacionam o seu uso, baseado nos períodos de exposição e carga anticolinérgica, com o risco de desenvolvimento da Doença de Alzheimer e outras demências. Os dados foram sistematizados e apresentados no Quadro 3, informando: autor, ano, título, base de dados, fármaco e principais resultados.

Quadro 3 - Artigos incluídos.

Autor e Data de publicação	Título	Base de dados	Medicamento Anticolinérgico	Principais resultados
Barker, A. et al. 1998	<i>Scopolamine-induced cognitive impairment as a predictor of cognitive decline in healthy elderly volunteers: a 6-year follow-up.</i>	PubMed	Escopolamina	Ao longo de 6 anos, o desempenho cognitivo teve pouca queda, com apenas dois testes mostrando alterações significativas. Não houve relação significativa entre a redução cognitiva causada pela escopolamina e o declínio no desempenho cognitivo ao longo do tempo.
Gray S. L. et al. 2018	<i>Exposure to Strong Anticholinergic Medications and Dementia-Related Neuropathology in a Community-Based Autopsy Cohort.</i>	PubMed	Oxibutinina, Clorfeniramina, Olanzapina, Meclizina e Doxepina	O uso de AC não está associado a alterações neuropatológicas relacionadas à DA.

Braun A. E. et al. 2023	<i>Association between common urologic medications and onset of Alzheimer's disease and related dementias in men with prostate cancer managed by different primary treatment modalities.</i>	Science Direct	Tolterodina e Oxibutinina.	AC não parece estar associado ao risco, aumentado de início DA e DRDA em uma coorte de pacientes geralmente saudáveis, diagnosticados com CaP com idade média de 66 anos.
Poonawalla B. I. et al. 2023	<i>Anticholinergic exposure and its association with dementia/Alzheimer's disease and mortality in older adults</i>	PubMed	Várias classes terapêuticas como antidepressivos, antipsicóticos, medicamentos para bexiga e antihistamínicos.	Existe uma associação significativa entre o uso de AC e um risco aumentado de demência e DA em adultos mais velhos. À medida que a polifarmácia de AC aumentou, houve um aumento gradual na incidência de demência/DA
Heath L. et al. 2018	<i>Cumulative Antidepressant Use and Risk of Dementia in a Prospective Cohort Study</i>	PubMed	ADT e ISRS	O uso de ISRSs (exceto paroxetina) e ADT não foi associado ao risco de demência em nenhum nível de exposição. O uso de paroxetina foi associado a um maior risco de demência de maneira não dependente da dose, com mesmo a menor exposição mostrando risco significativamente maior que o não uso.
Gray S.L. et al. 2015	<i>Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study</i>	PubMed	Antidepressivos tricíclicos, antihistamínicos de primeira geração e antimuscarínicos vesicais	O uso cumulativo mais alto de AC está associado a um risco aumentado de demência.
Britt D.M.I.; Day G.S 2016	<i>Over-Prescribed Medications, Under-Appreciated Risks: A Review of the Cognitive Effects of Anticholinergic Medications in Older Adults</i>	PubMed	Escopolamina, Oxibutinina, Difendramina, Darifenacina	O uso de AC fortes em idosos por longos períodos está associado a um risco significativo de comprometimento cognitivo, incluindo delírio e demência.
Joung K. et al. 2019	<i>Association of Anticholinergic Use with Incidence of Alzheimer's Disease: Population-based Cohort Study</i>	PubMed	Várias classes de AC classificados de acordo com os Critérios de Beers e a escala ACB incluindo: 58 AC fortes e 34 AC fracos	O uso de ACS fortes por longos períodos (9 anos ou mais) aumentou o risco de incidência de DA, e a associação foi maior em adultos jovens-idosos.
Gray S.L. Hanlon J.T. 2016	<i>Anticholinergic medication use and dementia: latest evidence and clinical implications</i>	PubMed	Antidepressivos; antiespasmódicos gastrointestinais; antiespasmódicos para a bexiga; antihistamínicos de primeira geração; agentes cardiovasculares, analgésicos; anti-inflamatórios e antidiabéticos	O uso prolongado de medicamentos com propriedades anticolinérgicas pode estar associado a um aumento do risco de demência, especialmente em idosos. O estudo também destaca a importância de avaliar cuidadosamente a necessidade desses medicamentos, considerando alternativas mais seguras quando possível.
Chuang Y.F. 2017	<i>Midlife anticholinergic drug use, risk of Alzheimer's disease, and brain atrophy in community-dwelling older adults</i>	PubMed	Vários AC classificados de acordo com a escala "Anticholinergic Cognitive Burden"	A exposição prolongada a AC leves durante a meia-idade está associada ao aumento do risco de DA e à atrofia cerebral acelerada.

Uusvaara A. J. et al. 2013	<i>Detailed cognitive function and use of drugs with anticholinergic properties in older people: a community-based cross-sectional study</i>	PubMed	31 AC classificados como forte ou fracos segundo uma revisão de literatura realizada pelos autores	A bateria de testes CERAD utilizada no diagnóstico de DA na Finlândia não mostrou diferenças entre usuários e não usuários de AC.
Grossi K.M. et al. 2019	<i>Anticholinergic and benzodiazepine medication use and risk of incident dementia: a UK cohort study</i>	PubMed	AC: Antidepressivos, urológicos, gastrointestinais, antipsicóticos, antihistamínicos, parkinsonianos	Apenas o uso recorrente de AC classificados como 3 segundo a escala ACB foi associado à demência naqueles com boa função cognitiva basal.
Coupland C.A.C. et al. 2019	<i>Anticholinergic Drug Exposure and the Risk of Dementia</i>	PubMed	56 AC de diversas classes	A exposição a vários tipos de AC fortes está associada a um risco aumentado de demência.

Legenda: AC: medicamentos anticolinérgicos; DA: Doença de Alzheimer; DRDA: Demências relacionadas à Doença de Alzheimer; CaP: Câncer de próstata; ACB: *Anticholinergic Cognitive Burden*, CERAD: *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*; ADT: antidepressivos tricíclicos; ISRS: inibidores seletivos da recaptção de serotonina. Fonte: Autores (2024).

4. Discussão

4.1 Escopolamina e Doença de Alzheimer

No estudo de coorte prospectivo de Barker et al (1998) foi analisado se o comprometimento cognitivo induzido pela escopolamina em idosos saudáveis prediz declínio cognitivo 6 anos depois. Dos 24 sujeitos originalmente treinados, 16 foram reavaliados após 6,5 anos (três morreram, dois se mudaram, um estava doente e dois recusaram consentir). Não houve diferenças significativas na linha de base entre os reavaliados e os perdidos no seguimento em termos de idade, sexo ou pontuação no Mini Exame do Estado Mental (MEEM). A pontuação no MEEM dos 16 sujeitos é alta (média de linha de base de 29,75, média de seguimento de 29,5) e ninguém pontuou menos de 28 na linha de base ou no seguimento. As reduções no desempenho cognitivo motivados pela escopolamina foram significativas, exceto nos falsos alarmes de vigilância. Ao longo de 6 anos, o desempenho cognitivo teve pouca queda, com apenas dois testes mostrando alterações significativas. Não houve relação significativa entre a redução cognitiva causada pela escopolamina e o declínio no desempenho cognitivo ao longo do tempo. Os autores concluíram que o teste com escopolamina provavelmente não desempenharia um papel útil no diagnóstico pré-clínico da doença de Alzheimer.

4.2 Antidepressivos e Doença de Alzheimer

A coorte prospectiva de Heath et al (2018) realizada no Reino Unido, determinou se o uso de antidepressivos está associado ao risco de demência, em uma população com 65 anos ou mais e sem demência. As exposições primárias foram inibidores seletivos de recaptção de serotonina (paroxetina vs outros), antidepressivos tricíclicos (AT) e inibidores de recaptção e antagonistas de serotonina. Usando dados de farmácias de planos de saúde, foi calculada a taxa de exposição cumulativa a medicamentos, definida como doses diárias padronizadas totais (DDPTs), em janelas de 10 anos. O uso de ISRRs (exceto paroxetina) e AT não foi associado ao risco de demência em nenhum nível de exposição. O uso de paroxetina foi associado a um maior risco de demência de maneira não dependente da dose, com mesmo a menor exposição mostrando risco significativamente maior que o não uso. Durante um acompanhamento médio de 7,7 anos, 775 participantes (25%) desenvolveram demência; 659 (22%) desenvolveram possível ou provável doença de Alzheimer.

De modo semelhante, o estudo de coorte prospectivo de base populacional de Gray et al (2016) descreve que o uso cumulativo mais alto de medicamentos anticolinérgicos está associado a um risco aumentado de demência por todas as causas e

doença de Alzheimer, sendo o antidepressivo um desses medicamentos, em destaque para a doxepina. Outras classes comuns desse estudo foram anti-histamínicos e antimuscarínicos da bexiga, que juntos são responsáveis por mais de 90% de toda a exposição anticolinérgica. A principal medida do uso de anticolinérgicos foi a exposição cumulativa de 10 anos, durante um acompanhamento médio (DP) de 7,3 (4,8) anos, 797 (23%) participantes desenvolveram demência, dos quais 637 (80%) foram considerados como portadores de DA possível ou provável.

Outro estudo, um caso-controle de Coupland et al (2019) analisou dentro de um grupo de medicamentos anticolinérgicos, que os antidepressivos foram a classe de medicamentos mais frequentemente prescritos (27,1% dos pacientes do caso, 23,3% dos controles). A pesquisa concluiu que houve aumentos significativos no risco de demência, sendo que as razões de chances ajustadas na categoria de exposição mais alta (>1095 TSDDs) foram 1,29 (IC de 95%, 1,24-1,34) para antidepressivos, 1,52 (IC de 95%, 1,16-2,00), demonstrando mais evidências de riscos potenciais associados a medicamentos anticolinérgicos fortes.

4.3 Antimuscarínicos vesicais e Doença de Alzheimer

A coorte retrospectiva de Braun et al. (2023) explorou a associação entre AC urológicos e fosfodiesterase-5 (PDE5i) e o risco de início de demência em 5.937 homens com idade > 50 anos sem DA ou demências relacionadas a DA (DRDA) submetidos a diferentes tratamentos primários para câncer de próstata (CaP). Foram incluídos homens que tiveram pelo menos 5 anos de acompanhamento após o tratamento de CaP e fizeram uso dos fármacos por no mínimo 3 meses. Do total, 14% relataram uso dos AC (tolterodina 33%, oxibutinina 44%, ambos 23%), com mediana de idade de 68 anos. Utilizando-se da regressão Fine-Gray para determinar a associação entre a exposição à medicação e o início da demência ≥ 12 meses após o tratamento primário, concluiu-se que os AC não parecem estar associados ao risco aumentado de início de DRDA em uma coorte de pacientes geralmente saudáveis, diagnosticados com CaP com idade média de 66 anos e tratados em todo o espectro do tratamento. Contrariamente, o caso controle de Coupland et al (2019) encontrou aumentos significativos no risco de demência para exposição a medicamentos antimuscarínicos da bexiga (OR: 1,65), assim como a pesquisa prospectiva de Grey et al (2016).

4.4 Anticolinérgicos fracos X Anticolinérgicos fortes

A coorte prospectiva de Joung et al (2019) analisou de risco relacionada à exposição de anticolinérgicos a longo prazo (9 anos ou mais) em indivíduos sem diagnóstico prévio de deficiência mental ou comportamental. Entre 191.805 indivíduos acompanhados, um subgrupo de 12,8% foi exposto a grandes quantidades de ACs fortes- classificados segundo os Critérios de Beers e a escala Anticholinergic Cognitive Burden (ACB)- com mais de 50 doses por ano. Durante o período da pesquisa, 6,9% do total desenvolveu demência, sendo que 19,8% faziam parte desse subgrupo. De modo contrário, nenhuma associação foi encontrada entre ACs fracos e o risco de DA. De forma parecida, em uma coorte inglesa, nem benzodiazepínicos nem AC que pontuam 1 ou 2 na escala ACB foram associados à demência, apenas o uso recorrente de anticolinérgicos classificados como 3 na ACB foi associado à demência em pacientes com boa função cognitiva basal (Grossi et al, 2019).

De modo diferente, a coorte Chuang et al (2017) relatou que a exposição a medicamentos classificados com possível atividade de Anticolinérgica (com pontuação 1 na escala ACB) durante a meia idade (entre 50 e 65 anos) foi associada a maior risco de DA e CCL incidente e atrofia cortical acelerada. Essa associação não foi observada entre os usuários de fármacos com atividade anticolinérgica definida (com pontuação 2 na escala ACB). Segundo o estudo, essa diferença poderia ser explicada pois, nessa população, aqueles expostos a medicamentos com atividade anticolinérgica definida tiveram duração mais curta e menor frequência de uso em relação à exposição AC no grupo possível atividade anticolinérgica.

4.5 Padrão dose e resposta

Em nossa revisão, vários estudos encontraram que uso cumulativo de altas doses de AC está associado a um risco aumentado de demência de Alzheimer, em comparação com doses intermediárias (Poonawalla et al, 2023; Gray et al, 2016; Joung et al, 2019; Coupland et al 2019).

A coorte prospectiva de Gray et al (2016) analisou a relação entre o risco de demência incidente e uso cumulativo de AC em 10 anos. Nessa pesquisa foram incluídos 3434 participantes com 65 anos ou mais sem demência no início do estudo. Os medicamentos mais comumente utilizados foram doxepina, clorfeniramina e oxibutinina. Durante um acompanhamento médio de 7,3 anos, 797 (23%) participantes desenvolveram demência, dos quais 637 (80%) foram considerados como portadores de DA possível ou provável. Uma relação dose-resposta cumulativa de 10 anos foi observada para demência e DA ($p < 0,001$). Participantes com a maior exposição (> 1095 dias) tiveram um risco significativamente aumentado de demência (HR ajustado 1,54) e DA (HR 1,63) em comparação aos sem uso. Aqueles com exposição intermediária (366-1095 dias) apresentaram risco ligeiramente elevado para demência (HR 1,23) e DA (HR 1,30) em comparação aos sem uso. Ou seja, um risco aumentado de demência foi observado em pessoas com maior uso de medicamentos AC.

Semelhantemente, a coorte de Chuang et al (2017) registrou uma relação dose-resposta significativa entre a exposição a medicamentos de AC e o risco de DCL/AD incidente, de modo que qualquer exposição adicional a um possível medicamento de AC foi associada a um aumento de 6% no risco de DA/DCL. Além disso, no caso controle de Coupland et al (2019) o OR ajustado para demência aumentou de 1,06 na categoria de exposição anticolinérgica geral mais baixa para 1,49 na categoria mais alta, em comparação com nenhuma prescrição de medicamentos ACs nos 1 a 11 anos anteriores. Também, a pesquisa de Joung et al (2019) encontrou um risco maior de DA pelo uso de ACs fortes para o grupo jovem-velho (60-64 anos) do que para todos os indivíduos, nesse grupo, foi observado um padrão de aumento de risco com o aumento da dose (OR:1,11 para 10–49 doses/ano, OR:1,43 para 50–119 doses/ano e OR:1,83 para ≥ 120 doses/ano).

4.6 Anticolinérgicos, Doença de Alzheimer e alterações cerebrais

O estudo de coorte prospectivo de Chuang et al (2017) examinou como o uso prolongado de AC afeta o risco de DA e as taxas de atrofia cerebral em adultos mais velhos cognitivamente normais. Foram acompanhados 723 indivíduos em um intervalo médio de 20,1 anos, entre esses, a amostra de neuroimagem incluiu 93 participantes que foram submetidos a ressonância magnética seriada por um período médio de 8,2 anos. Os participantes da pesquisa foram classificados de acordo com a escala Anticholinergic Cognitive Burden (ACB). Os “não usuários” não usaram qualquer AC durante o acompanhamento. Possíveis usuários de AC usaram apenas medicamentos com uma pontuação ACB = 1, enquanto aqueles que relataram uso de medicamentos com uma pontuação ACB = 2 ou 3 foram considerados usuários definitivos de AC. Possíveis usuários de AC, mas não usuários definitivos de CA, mostraram risco aumentado de DA incidente e maiores taxas de atrofia na substância cinzenta em comparação com não usuários. Inclusive, o estudo encontrou uma relação dose-resposta significativa entre a pontuação ACB cumulativa e a taxa de afinamento cortical, indicando que uma pontuação ACB cumulativa mais alta foi associada a atrofia acelerada no cíngulo posterior direito, frontal médio direito e giros temporais superiores esquerdos.

De modo contrário, em uma coorte composta por 420 autópsias comunitária, o uso pesado de AC, ≥ 1096 doses diárias padronizadas totais, não foi associado a uma carga maior de alterações neuropatológicas associadas à DA (presença de placas neuríticas e degeneração neurofibrilar) em comparação com o não uso. Além disso, a pesquisa encontrou que adultos mais velhos (com pelo menos 65 anos) com exposição anticolinérgica equivalente a 3 meses ou mais de doses típicas tiveram um risco menor de carga de microinfarto cerebral (Gray et al, 2018).

4.7 Anticolinérgico, Doença de Alzheimer e mortalidade

Um estudo de coorte retrospectivo investigou a associação entre a exposição a ACs e os riscos de demência, DA e mortalidade em adultos mais velhos de 65 a 89 anos recém iniciados em AC utilizando uma lista de ACs classificados de acordo com sua pontuação na escala Anticholinergic Cognitive Burden (ACB) e usou Human Research Database para levantamento de dados de indivíduos em uso de AC. Os pacientes elegíveis foram acompanhados de 2015 a 2019. Um total de 12.209 indivíduos sem uso prévio de AC ou diagnóstico de demência/doença de Alzheimer foram incluídos. À medida que a polifarmácia de AC aumentou (ou seja, de nenhuma exposição a AC para um, dois, três e quatro ou mais AC), houve um aumento gradual na taxa de incidência de demência/doença de Alzheimer (15, 30, 46, 56 e 77 por 1.000 pessoas-ano de acompanhamento) e na incidência de mortalidade (19, 37, 80, 115 e 159 por 1.000 pessoas-ano de acompanhamento). Além disso, indivíduos expostos a 4 ou mais AC tiveram a maior utilização basal de internações e visitas ao departamento de emergência (Poonawalla et al, 2023).

4.8 Orientações quanto ao uso de anticolinérgicos e Doença de Alzheimer

Os textos analisam os riscos cognitivos associados ao uso de medicamentos anticolinérgicos (ACs) em idosos, com foco na ligação entre esses medicamentos e o aumento do risco de demência. Gray e Hanlon (2018) fornecem uma revisão narrativa, destacando a evidência crescente de que a exposição prolongada aos ACs está associada ao declínio cognitivo, sugerindo uma abordagem cautelosa na prescrição desses medicamentos. Britt DM e Day GS (2016) destaca que, embora esses medicamentos sejam comumente utilizados para tratar várias condições, como alergias, distúrbios gastrointestinais e incontinência urinária, o uso prolongado ou em doses altas pode estar associado a um aumento do risco de declínio cognitivo e demência. Os autores revisam a literatura existente sobre o tema e discutem a importância de os médicos considerarem esses riscos ao prescrever medicamentos anticolinérgicos para pacientes mais velhos. O estudo de Coupland et al (2019), por sua vez, utiliza um desenho de estudo de caso-controle aninhado para oferecer dados empíricos robustos, identificando classes específicas de ACs, como antidepressivos e medicamentos para a bexiga, como particularmente arriscadas. Os três estudos concordam na necessidade de reduzir a exposição a ACs em idosos, propondo estratégias como a vigilância clínica, a desprescrição e o desenvolvimento de práticas mais informadas e cautelosas.

5. Conclusão

A revisão de escopo aponta uma correlação significativa entre o uso prolongado de medicamentos anticolinérgicos e o aumento do risco de Doença de Alzheimer, especialmente em idosos, mais suscetíveis a impactos cognitivos. Embora alguns fármacos não tenham mostrado associação clara, a tendência geral sugere cautela na prescrição desses medicamentos. Profissionais de saúde devem avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios, priorizando alternativas terapêuticas sempre que possível para minimizar os efeitos negativos na saúde cognitiva.

Há necessidade de mais estudos bem projetados que explorem detalhadamente o impacto de diferentes classes de medicamentos anticolinérgicos, com uma duração maior de acompanhamento para obter melhores evidências a esse respeito, dado o efeito variável observado entre os fármacos. Além disso, uma investigação de fatores como predisposição genética, presença de comorbidades e condições de saúde mental pode esclarecer a suscetibilidade individual aos efeitos anticolinérgicos.

Agradecimentos

Agradecemos a Dra. Alexandra I. S. Czepula pela orientação na produção dessa revisão. Também agradecemos às Faculdades Pequeno Príncipe pelo apoio para produção e publicação desse artigo.

Referências

- Arksey, H., & O'Malley, L. (2005). Scoping studies: towards a methodological framework. *International Journal of Social Research Methodology*, 8(1), 19–32. <https://doi.org/10.1080/1364557032000119616>.
- Barker, A., Jones, R., Prior, J., & Wesnes, K. (1998). Scopolamine-induced cognitive impairment as a predictor of cognitive decline in healthy elderly volunteers: a 6-year follow-up. *International journal of geriatric psychiatry*, 13(4), 244–247. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1166\(199804\)13:4<244::AID-GPS764>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1166(199804)13:4<244::AID-GPS764>3.0.CO;2-1).
- Braun, A. E., Cowan, J. E., Hampson, L. A., Broering, J. M., Suskind, A. M., & Carroll, P. R. (2023). Association Between Common Urologic Medications and Onset of Alzheimer's Disease and Related Dementias in Men With Prostate Cancer Managed by Different Primary Treatment Modalities. *Urology*, 182, 161–167. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2023.08.021>.
- Britt, D. M. I., & Day, G. S. (2016). Over-Prescribed Medications, Under-Appreciated Risks: A Review of the Cognitive Effects of Anticholinergic Medications in Older Adults. *Missouri Medicine*, 113(3), 207–214. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5125613/>
- Chuang, Y.-F., Elango, P., Gonzalez, C. E., & Thambisetty, M. (2017). Midlife anticholinergic drug use, risk of Alzheimer's disease, and brain atrophy in community-dwelling older adults. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 3(3), 471–479. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2017.06.004>.
- Coupland, C. A. C., Hill, T., Dening, T., Morriss, R., Moore, M., & Hippisley-Cox, J. (2019). Anticholinergic Drug Exposure and the Risk of Dementia: A Nested Case-Control Study. *JAMA Internal Medicine*, 179(8), 1084–1093. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.0677>.
- Fick, D. M., Cooper, J. W., Wade, W. E., Waller, J. L., Maclean, J. R., & Beers, M. H. (2003). Updating the Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults: results of a US consensus panel of experts. *Archives of Internal Medicine*, 163(22), 2716–2724. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.22.271>.
- Gallagher, P., & O'Mahony, D. (2008). STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age and Ageing*, 37(6), 673–679. <https://doi.org/10.1093/ageing/afn19>.
- Ghossein, N., Kang, M., & Lakhkar, A. D. (2023). Anticholinergic medications. *PubMed; StatPearls Publishing*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555893/>.
- Gray, S. L., Anderson, M. L., Hanlon, J. T., Dublin, S., Walker, R. L., Hubbard, R. A., Yu, O., Montine, T. J., Crane, P. K., Sonnen, J. A., Keene, C. D., & Larson, E. B. (2018). Exposure to Strong Anticholinergic Medications and Dementia-Related Neuropathology in a Community-Based Autopsy Cohort. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 65(2), 607–616. <https://doi.org/10.3233/JAD-171174>.
- Gray, S. L., & Hanlon, J. T. (2016). Anticholinergic medication use and dementia: latest evidence and clinical implications. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 7(5), 217–224. <https://doi.org/10.1177/204209861665839>.
- Grossi, C. M., Richardson, K., Fox, C., Maidment, I., Steel, N., Loke, Y. K., Arthur, A., Myint, P. K., Campbell, N., Boustani, M., Robinson, L., Brayne, C., Matthews, F. E., & Savva, G. M. (2019). Anticholinergic and benzodiazepine medication use and risk of incident dementia: a UK cohort study. *BMC Geriatrics*, 19(1), 276. <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1280-2>.
- Heath, L., Gray, S. L., Boudreau, D. M., Thummel, K., Edwards, K. L., Fullerton, S. M., Crane, P. K., & Larson, E. B. (2018). Cumulative Antidepressant Use and Risk of Dementia in a Prospective Cohort Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 66(10), 1948–1955. <https://doi.org/10.1111/jgs.15508>.
- Joung, K. I., Kim, S., Cho, Y. H., Cho, S. I. (2019). Association of Anticholinergic Use with Incidence of Alzheimer's Disease: Population-based Cohort Study. *Sci Rep*, 9(1), 6802. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43066-0>.
- Kumar A., Sidhu J., Lui F & Tsao, J.W. Alzheimer Disease (2024). *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29763097/>.
- Marzoughi, S., Banerjee, A., Jutzeler, C. R., Prado, M. A. M., Rosner, J., Cragg, J. J., & Cashman, N. (2021). Tardive neurotoxicity of anticholinergic drugs: A review. *Journal of Neurochemistry*, 158(6), 1334–1344. <https://doi.org/10.1111/jnc.15244>.
- Peters, M. D. J., Marnie, C., Tricco, A. C., Pollock, D., Munn, Z., Alexander, L., McInerney, P., Godfrey, C. M., & Khalil, H. (2020). Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews. *JBI evidence synthesis*, 18(10), 2119–2126. <https://doi.org/10.11124/JBIES-20-00167>.
- Poonawalla, I. B., Xu, Y., Gaddy, R. R., James, A., Karim, M., Burns, S., Dixon, S., & Suehs, B. T. (2023). Anticholinergic exposure and its association with dementia/Alzheimer's disease and mortality in older adults. *BMC Geriatrics*, 23, 401. <https://doi.org/10.1186/s12877-023-04095-7>.
- Reiter, L., Stenberg-Nilsen, H., & Økland, H. G. (2021). Use of anticholinergic drugs in older patients. *Tidsskrift for Den Norske Lægeforening*, 141 (6), <https://doi.org/10.4045/tidsskr.20.0775>.
- Richardson, K., Fox, C., Maidment, I., Steel, N., Loke, Y. K., Arthur, A., Myint, P. K., Grossi, C. M., Mattishent, K., Bennett, K., Campbell, N. L., Boustani, M., Robinson, L., Brayne, C., Matthews, F. E., & Savva, G. M. (2018). Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 361(361), k1315. <https://doi.org/10.1136/bmj.k1315>.
- Smid, J., Studart-Neto, A., César-Freitas, K. G., Dourado, M. C. N., Kochhann, R., Barbosa, B. J. A. P., Schilling, L. P., Balthazar, M. L. F., Frota, N. A. F., Souza, L. C. de, Caramelli, P., Bertolucci, P. H. F., Chaves, M. L. F., Brucki, S. M. D., Nitrini, R., Resende, E. de P. F., & Vale, F. A. C. (2022). Declínio cognitivo subjetivo, comprometimento cognitivo leve e demência - diagnóstico síndrome: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Dement. neuropsychol.*, [S. l.], v. 16, p. 1-17. <https://doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2022-S101PT>.

Tricco, A. C., Lillie, E., Zarin, W., O'Brien, K. K., Colquhoun, H., Levac, D., Moher, D., Peters, M. D. J., Horsley, T., Weeks, L., Hempel, S., Akl, E. A., Chang, C., McGowan, J., Stewart, L., Hartling, L., Aldcroft, A., Wilson, M. G., Garrity, C., Lewin, S., & Straus, S. E. (2018). PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Annals of internal medicine*, 169(7), 467–473. <https://doi.org/10.1010.7326/M18-0850>.

Uusvaara, J., Pitkala, K. H., Kautiainen, H., Tilvis, R. S., & Strandberg, T. E. (2013). Detailed Cognitive Function and Use of Drugs with Anticholinergic Properties in Older People. *Drugs & Aging*, 30(3), 177–182. <https://doi.org/10.1007/s40266-013-0055-2>.

Zheng, Y.-B., Shi, L., Zhu, X.-M., Bao, Y.-P., Bai, L.-J., Li, J.-Q., Liu, J.-J., Han, Y., Shi, J., & Lu, L. (2021). Anticholinergic drugs and the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 127, 296–306. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.04.031>.