



Maria Isabel do Amaral Osório Faria de Magalhães

Fármacos com Efeitos Anticolinérgicos em Idosos Institucionalizados Comparação de Diferentes Escalas

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Maria Margarida Coutinho Seabra Castel-Branco Caetano e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Maria Isabel do Amaral Osório Faria de Magalhães

Idosos e Fármacos com Efeitos Anticolinérgicos

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,
orientada pela Professora Doutora Maria Margarida Coutinho Seabra Castel-Branco Caetano e apresentada
à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Maria Isabel do Amaral Osório Faria de Magalhães, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2009010595, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 11 de setembro de 2015.

(Maria Isabel do Amaral Osório Faria de Magalhães)

A Tutora

(Professora Doutora Maria Margarida Castel-Branco Caetano)

A Aluna

(Maria Isabel do Amaral Osório Faria de Magalhães)

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço à Professora Doutora Margarida Castel-Branco, pela ótima orientação ao longo do desenvolvimento da minha monografia, mostrando-se sempre muito compreensiva, disponível e solícita. Todas as suas correções e sugestões foram fundamentais para a conclusão deste trabalho.

Agradeço ao Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos, pela ajuda que me deu na análise estatística dos dados.

Agradeço aos meus pais, a quem devo muito mais do que a conclusão do meu curso.

E, finalmente, ao meu namorado, Miguel, por estar presente em todos os momentos, sempre com muita alegria, generosidade e paciência, e me ajudar a encontrar a felicidade e a paz todos os dias.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	1
RESUMO	2
ABSTRACT	3
I. INTRODUÇÃO	4
I.1 FARMACOTERAPIA NOS IDOSOS	5
I.2 NEUROTRANSMISSÃO COLINÉRGICA E FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICOS	6
I.3 UTILIZAÇÃO DE FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICOS E SEUS EFEITOS.....	7
I.4 ANTICOLINÉRGICOS NOS IDOSOS.....	12
I.5 INSTRUMENTOS PARA AVALIAR A CARGA ANTICOLINÉRGICA	13
I. <i>Anticholinergic Drug Scale</i>	15
II. <i>Anticholinergic Risk Scale</i>	15
III. <i>Anticholinergic Cognitive Burden</i>	16
2. ANÁLISE DA EXPOSIÇÃO DOS UTENTES DE UM LAR DE IDOSOS AOS FÁRMACOS COM EFEITOS ANTICOLINÉRGICOS.....	17
2.1 OBJETIVO	17
2.2 POPULAÇÃO EM ESTUDO.....	18
2.3 RECOLHA DE INFORMAÇÃO E TRATAMENTO DE DADOS.....	18
2.4 AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO ANTICOLINÉRGICA.....	18
3. RESULTADOS.....	19
4. DISCUSSÃO.....	22
4.1 LIMITAÇÕES.....	24
5. CONCLUSÃO	25
6. BIBLIOGRAFIA	26

ABREVIATURAS

ACB – *Anticholinergic Cognitive Burden*

ADS – *Anticholinergic Drug Scale*

ARS – *Anticholinergic Risk Scale*

DBI – *Drug Burden Index*

FDA – *Food and Drug Administration*

MEEM – *Mini Exame do Estado Mental*

SAA – *Serum Anticholinergic Activity*

SNC – *Sistema Nervoso Central*

ST – *Sistema Transdérmico*

RESUMO

Introdução: Os efeitos adversos dos medicamentos com ação anticolinérgica são conhecidos: xerostomia, visão turva, obstipação (periféricos); confusão, perda de memória, declínio cognitivo (centrais). Têm-se desenvolvido várias ferramentas numa tentativa de medir a exposição total dos doentes aos fármacos anticolinérgicos. Essas escalas classificam os medicamentos em diferentes categorias consoante o grau de atividade anticolinérgica, permitindo calcular a carga anticolinérgica total resultante de todos os medicamentos de um dado doente. A informação relativa à sobreposição ou divergência entre escalas é, contudo, ainda limitada. **Objetivo:** Foi objetivo da presente monografia calcular a carga anticolinérgica total e comparar os resultados obtidos numa população residente num lar de idosos usando 3 escalas diferentes. **Metodologia:** A carga anticolinérgica total foi calculada nos 32 idosos institucionalizados (Lar do Seixo, Mira, Portugal) segundo a *Anticholinergic Cognitive Burden* (ACB), a *Anticholinergic Drug Scale* (ADS) e a *Anticholinergic Risk Scale* (ARS). Compararam-se os valores das diferentes escalas com testes emparelhados não paramétricos (*Wilcoxon signed ranks test*). **Resultados:** A população em estudo apresentou uma média de $86,6 \pm 8,7$ anos e de $5,3 \pm 2,8$ medicamentos/idoso. A carga anticolinérgica foi considerada nula em 46,9% (ACB), 40,6% (ADS) e 75,0% (ARS); baixa em 31,25% (ACB), 46,9% (ADS) e 18,8% (ARS); elevada em 21,9% (ACB), 12,5% (ADS) e 6,25% (ARS) dos idosos. A carga anticolinérgica total foi, em média, de 1,34 (ACB), 1,25 (ADS) e 0,5 (ARS). Apenas 37,5 % dos doentes foram classificados da mesma forma pelas 3 escalas. Observou-se maior concordância entre as escalas ACB e ADS (59,4%) do que entre ARS e ADS (50,0%) ou ACB e ARS (46,9%). Observou-se diferença significativa entre as pontuações de ACB e ARS ($p=0,001$) e entre ARS e ADS ($p=0,002$), mas não entre ACB e ADS ($p=0,635$). **Conclusão:** Os resultados confirmam que as escalas utilizadas não são sobreponíveis. A escala ACB foi a que obteve pontuação mais elevada. Em vez de se basearem em farmacologia teórica, será necessário realizar estudos de avaliação de resultados (*outcome assessment*) para eleger a escala mais adequada antes de recomendar uma delas para uso na prática clínica.¹

ABSTRACT

Introduction: Adverse effects of drugs with anticholinergic effects are well known: dry mouth, blurred vision, constipation (peripheral); confusion, memory loss, cognitive decline (central). Several tools have been developed in an attempt to measure the total exposure of patients to anticholinergic drugs. These scales classify drugs into different categories depending on the degree of anticholinergic activity, allowing to calculate the total anticholinergic load of all drugs of a particular patient. However, information on the overlap or disagreement between scales is still limited. **Objective:** The purpose of this monograph is to calculate the total anticholinergic load in a nursing home population using three different scales and compare the results. **Methods:** The total anticholinergic load was calculated in 32 institutionalized elderly patients (Seixo's nursing home, Mira, Portugal) using the Anticholinergic Cognitive Burden (ACB) scale, Anticholinergic Drug Scale (ADS) and Anticholinergic Risk Scale (ARS). The scores of different scales were compared using nonparametric paired tests (*Wilcoxon signed ranks test*). **Results:** The study population had a mean age of $86,6 \pm 8,7$ years, with a mean of $5,3 \pm 2,8$ medications/elderly. Total anticholinergic load was considered null in 46,9% (ACB), 40,6% (ADS) and 75,0% (ARS) of the elderly population; low in 31,25% (ACB), 46,9% (ADS) and 18,8% (ARS); and high in 21,9% (ACB), 12,5% (ADS) and 6,25% (ARS) of the elderly. Total anticholinergic load was on average 1,34 (ACB), 1,25 (ADS) and 0,5 (ARS). Only 37,5% of patients were classified the same way by the 3 scales. There was greater agreement between the ACB and ADS (59,4%) than what was observed between the ARS and ADS (50,0%) and the ACB and ARS (46,9%). A statistically significant difference was observed between the ACB and ARS ($p=0,001$), as well as between the ARS and ADS ($p=0,002$), but not between the ACB and ADS ($p=0,635$). **Conclusion:** The results confirm that the scales used do not overlap. The ACB scale had the highest score. Instead of relying on theoretical pharmacology, it is necessary to perform outcome assessment studies to choose the most appropriate scale before recommending a scale for use in clinical practice.¹

FÁRMACOS COM EFEITOS ANTICOLINÉRGICOS EM IDOSOS INSTITUCIONALIZADOS – COMPARAÇÃO DE DIFERENTES ESCALAS

I. INTRODUÇÃO

O número de pessoas em todo o mundo com 60 ou mais anos de idade duplicou desde 1980 e prevê-se que alcance os 2 mil milhões em 2050. O envelhecimento da população mundial nos países desenvolvidos e nos países em desenvolvimento indica-nos uma melhoria na saúde em termos globais. No entanto, vários são os desafios de saúde para o século XXI. É importante preparar os profissionais de saúde e a sociedade para atender às necessidades específicas das populações mais velhas.²

O envelhecimento da população está geralmente associado a fragilidade e múltiplas doenças crónicas, e impulsiona o consumo de medicamentos contribuindo para o aumento da polimedicação.^{3,4} Este facto deve-se principalmente à elevada prevalência de doenças crónico-degenerativas associadas ao envelhecimento. As doenças não infecciosas ou crónico-degenerativas são dependentes, em parte, das inevitáveis alterações do processo de envelhecimento, mas sobretudo dos estilos de vida adotados por cada indivíduo. Estas patologias – as doenças cérebro-cardiovasculares, neoplasias, demências, acidentes por perda de audição e visão, diabetes, doenças osteoarticulares e doenças mentais – constituem, nas pessoas idosas, as principais causas de morbidade e mortalidade.³ As atuais evidências mostram que os idosos são os maiores consumidores *per capita* de medicamentos, especialmente os de idade mais avançada (superior a 84 anos).⁵

O risco de demência aumenta de forma acentuada com a idade, com cerca de 25-30% das pessoas com idade entre 85 ou mais anos com algum grau de declínio cognitivo. Com as pessoas a viver durante mais anos, haverá tendencialmente um aumento do número de pessoas com formas de demência como o Alzheimer.²

O envelhecimento populacional é acompanhado por uma necessidade crescente de cuidados de longa duração como a prestação de cuidados de saúde por enfermeiros no domicílio, lares de terceira idade e centros de dia, assim como longos períodos de hospitalização. Devido às limitações de mobilidade, fragilidade ou outros problemas de saúde física ou mental muitos idosos perdem a capacidade de viver de forma independente e de cuidar de si próprios.⁶ A formação dos profissionais de saúde nos cuidados de saúde na velhice, a prevenção e gestão de doenças crónicas associadas à idade, a elaboração de políticas sustentáveis no que diz respeito aos cuidados de longa duração e o

desenvolvimento de serviços especializados para atender as necessidades dos idosos fazem parte dos desafios futuros. O retorno económico e social será tanto mais significativo quanto mais investirmos no envelhecimento saudável.²

1.1 FARMACOTERAPIA NOS IDOSOS

Os idosos apresentam, com frequência, múltiplas comorbilidades e a farmacoterapia nesta população tem as suas particularidades. Vários são os fatores que podem alterar a farmacocinética e a farmacodinâmica dos fármacos, levando à dificuldade de eliminação de metabolitos, à acumulação de substâncias tóxicas no organismo, com um risco aumentado de ocorrência de interações medicamentosas e reações adversas e, conseqüentemente, ao abandono do tratamento.³

Os idosos apresentam algumas alterações importantes que podem ocasionar alterações da resposta a fármacos tais como redução do peso corporal, redução da massa muscular, redução do teor de água corporal e modificação da sua distribuição, diminuição da perfusão sanguínea de alguns órgãos, sobretudo do cérebro, e diminuição da albumina plasmática. Por outro lado, a diminuição da função renal (filtração e secreção tubular) que ocorre proporcionalmente à idade e é observada mesmo na ausência de patologia renal origina níveis sanguíneos dos medicamentos excretados obrigatoriamente pelo rim mais elevados e sustentados, com possíveis reflexos terapêuticos e toxicológicos. A redução da capacidade de biotransformação tem como consequência o aumento da semivida de alguns medicamentos e possível exacerbação de efeitos adversos. Finalmente, existe uma reatividade diferente em relação a diversos fármacos, resultante de alterações do tipo e do número de recetores e de modificações dos sistemas de contrarregulação.⁷

A incidência de reações adversas medicamentosas é muito maior no indivíduo idoso, não só porque as alterações nos processos intervenientes na farmacocinética e farmacodinâmica facilitam a obtenção de concentrações mais elevadas de muitos fármacos, e portanto, a ocorrência de eventos adversos, mas também porque o comprometimento de alguns órgãos-alvo, como o rim ou o coração, ou do sistema nervoso central (SNC) os torna mais vulneráveis a reações adversas. Além disso, os idosos tomam geralmente mais medicamentos do que os adultos jovens.⁷ Ainda assim, a polimedicação não é necessariamente uma coisa má, podendo ser justificada e necessária. A prevenção secundária do enfarte do miocárdio, que requer frequentemente o uso de 4 classes diferentes de medicamentos (antiagregantes

plaquetares, antilipídicos, anti-hipertensores e bloqueadores beta-adrenérgicos) é um bom exemplo. É portanto crucial distinguir as diferentes situações.⁸

A medicação é, sem dúvida alguma, a forma mais comum de intervenção médica em muitas doenças agudas e crônicas. O tratamento com medicamentos pode ser altamente eficaz a prevenir ou atrasar a progressão de certas doenças. No entanto, há sempre uma desajuste entre as *guidelines* para o tratamento de doenças específicas e o grau de complexidade clínica encontrado em cada doente. Para os doentes de maior complexidade, como aqueles que possuem diversas patologias, fragilidade, uma doença dominante (como a demência), ou idade muito avançada, a implementação das *guidelines*, que não são mais do que recomendações baseadas na soma de evidências, pode não ser racional, entrar em divergência com a preferência do doente, que pode não estar disposto ou não ser capaz de tomar os medicamentos como pretendido, ou ainda, aumentar o risco de eventos adversos.⁸

A gestão da medicação para os idosos está rapidamente a tornar-se um desafio para os profissionais de saúde, e estabelecer o equilíbrio entre os benefícios e riscos do uso de medicamentos é muitas vezes difícil.⁵

1.2 NEUROTRANSMISSÃO COLINÉRGICA E FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICOS

A acetilcolina é um neurotransmissor essencial, tanto a nível central como periférico. A ativação do sistema colinérgico pela acetilcolina aumenta a secreção de ácido gástrico e o trânsito gastrointestinal, diminui a frequência cardíaca e reduz o débito cardíaco, provoca broncoconstrição, contração do músculo liso da bexiga e secreção lacrimal.⁹ Além disso, a acetilcolina desempenha um papel fundamental na plasticidade sináptica necessária à aprendizagem e memória.¹⁰ A neurotransmissão colinérgica ocorre através da ligação da acetilcolina aos recetores muscarínicos ou nicotínicos. Os fármacos anticolinérgicos ligando-se competitivamente a estes recetores inibem as respostas mediadas pela acetilcolina ao nível dos órgãos efetores.

Os recetores nicotínicos são canais iónicos dependentes de ligandos, localizados principalmente nos gânglios autonómicos e músculo esquelético, cuja ativação provoca um rápido aumento da permeabilidade celular ao sódio e cálcio, despolarização e excitação. Os recetores muscarínicos, acoplados a uma proteína G, estão localizados principalmente no SNC (hipocampo, córtex, tálamo), mas também, a nível periférico, nas células efectoras

autonómicas inervadas por nervos parassimpáticos pós-ganglionares, isto é, no músculos liso e cardíaco.¹¹

Assim, existem dois tipos de antagonistas colinérgicos (anticolinérgicos): os antagonistas dos recetores nicotínicos, que atuam tanto ao nível do músculo esquelético (tubocurarina), gânglios autonómicos e medula adrenal (trimetafano) como do SNC (alfa-conotoxina); e os antagonistas dos recetores muscarínicos, que incluem os alcalóides atropina ou escopolamina, mas também os seus derivados sintéticos e semissintéticos.¹¹

A utilização clínica dos antagonistas dos recetores nicotínicos restringe-se principalmente à anestesiologia (ex: bloqueadores neuromusculares). Em contraste, os antagonistas dos recetores muscarínicos são amplamente prescritos como broncodilatadores, antiespasmódicos urinários ou gastrointestinais, midriáticos e antiparkinsonícos.¹¹ O grau da atividade antagonista nos recetores muscarínicos de qualquer fármaco em particular determina o seu efeito anticolinérgico.¹²

De salientar que os fármacos com efeitos anticolinérgicos que serão abordados ao longo desta monografia pertencem, do ponto de vista farmacodinâmico, ao grupo dos “antagonistas dos recetores muscarínicos”, termo farmacologicamente mais preciso.¹³

Foram identificados cinco tipos de recetores muscarínicos (M1-M5) através de estudos de ligação específica com compostos marcados radioativamente e de técnicas de biologia molecular. Com base no estudo das ações de agonistas, e sobretudo de antagonistas seletivos, foi possível identificar diferenças funcionais entre três dos cinco tipos de recetores muscarínicos.¹⁴ Quase todos os antagonistas muscarínicos utilizados na clínica são não seletivos, o que significa que não discriminam entre os 5 subtipos de recetores.^{4,13} Estes recetores estão amplamente distribuídos no organismo, em células de órgãos-alvo do sistema nervoso parassimpático e glândulas exócrinas do sistema nervoso simpático e medeiam diferentes respostas fisiológicas de acordo com a sua localização e subtipo de recetor.¹³ Os anticolinérgicos inibem todas as respostas muscarínicas envolvidas em diferentes mecanismos, tais como o controlo de respostas autonómicas, regulação da libertação de outros neurotransmissores, plasticidade sináptica e funções cognitivas.¹³

1.3 UTILIZAÇÃO DE FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICOS E SEUS EFEITOS

São conhecidos há séculos diversos compostos naturais com propriedades antimuscarínicas, utilizados tradicionalmente pelos seus efeitos terapêuticos e tóxicos mas

também como cosméticos.¹³ A atropina é o protótipo deste grupo de substâncias, podendo ser encontrada em plantas como a *Atropa belladonna* e *Datura stramonium*.⁷

Durante o Renascimento, as mulheres aplicavam nos olhos gotas do extrato da planta *Atropa belladonna*, assim designado pelo feito estético provocado (do italiano, “*belladonna*” significa “mulher bela”). A dilatação pupilar resultante do bloqueio da ativação do músculo constritor da pupila era um artefacto cosmético muito apreciado.⁷

Muitos outros alcalóides extraídos de plantas partilham as mesmas propriedades da atropina. A partir do conhecimento da sua estrutura química foram sintetizados centenas de compostos antimuscarínicos com interesse clínico.⁷ Os seus efeitos anticolinérgicos são semelhantes aos descritos para a atropina na tabela I.⁸

Atualmente os anticolinérgicos têm sido utilizados pelos seus benefícios clínicos no tratamento de diversas patologias, como a doença de Parkinson, depressão, incontinência urinária, alergias, enjoo do movimento, doenças obstrutivas do pulmão, distúrbios do sono, úlcera péptica, arritmias cardíacas e psicoses.^{9,13,15}

Os efeitos dos anticolinérgicos são dependentes da dose, havendo uma variabilidade interindividual significativa na manifestação dos sinais e sintomas de toxicidade.⁸

A divisão parassimpática do sistema nervoso autónomo é exclusivamente colinérgica. Os recetores muscarínicos estão presentes nas células efectoras do sistema nervoso parassimpático (músculo cardíaco e músculo liso, por ex.) e glândulas celulares enervadas pelo sistema nervoso simpático. Dada a enorme influência da neurotransmissão colinérgica no sistema nervoso central e periférico, não são surpreendentes os numerosos efeitos adversos atribuíveis aos anticolinérgicos.^{16,17} Estes efeitos manifestam os sintomas da ativação de ambos os sistemas.

Os tecidos mais sensíveis à atropina são as glândulas salivares, brônquicas e sudoríparas. Em seguida é bloqueada a atividade parassimpática sobre o olho e o coração, e subsequentemente ao nível do músculo liso do intestino e da bexiga. A secreção ácida das células parietais do estômago é a ação muscarínica menos sensível. Na maior parte dos tecidos, os fármacos antimuscarínicos bloqueiam mais eficazmente os efeitos dos agonistas muscarínicos aplicados exogenamente do que da acetilcolina endógena.⁷

Efeitos anticolinérgicos						
Dose atropina	Trato digestivo	Trato urinário	Pele	Olhos	Cardiovasculares	SNC
10 mg			Secura, calor e rubor	+++ Midríase +++ Visão turva	+++ Taquicardia Pulso rápido e fraco	Ataxia Agitação Delírio Alucinações Coma
5 mg	Diminuição da motilidade intestinal ++ Xerostomia	Retensão urinária	Calor e secura	++ Midríase + Midríase Visão turva	++ Taquicardia + Taquicardia Palpitações	Fadiga Inquietação Cefaleias
2 mg						
1 mg	+ Xerostomia Sede			Midríase	Taquicardia	
0,5 mg	Xerostomia		Anidrose			

Tabela 1: Efeitos anticolinérgicos da atropina com diferentes dosagens.⁸

A toxicidade dos fármacos anticolinérgicos é um problema comum nos idosos, e manifesta-se através de diversos efeitos adversos.¹⁸ No SNC, os neurónios colinérgicos projetam-se para a maioria das estruturas corticais e subcorticais e influenciam o sono, cognição, movimento, motivação, metabolismo e a modulação de outros neurotransmissores.^{16,17} A nível central os efeitos adversos dos fármacos anticolinérgicos podem incluir confusão, sonolência, distúrbios do sono, diminuição da memória, alucinações, sintomas psicóticos, delírio, excitação e/ou agitação e declínio cognitivo.^{9,18,19} Os anticolinérgicos que não atravessam a barreira hematoencefálica têm provado ter menos reações adversas a nível central, no entanto continuam ativos a nível periférico.¹⁹

A nível periférico, os efeitos adversos, que resultam do excessivo antagonismo dos recetores muscarínicos no órgão alvo, incluem xerostomia (secura da boca); diminuição da lacrimação; perturbações visuais (visão turva resultante da midríase); diminuição do reflexo da sede; anidrose (diminuição da transpiração), levando a situações de hipertermia e insolações; obstipação; diminuição da acidez gástrica, da peristalse e do esvaziamento gástrico; taquiarritmias; e aumento do tónus da bexiga.^{9,18,19}

Os medicamentos anticolinérgicos inserem-se em duas categorias. A dos medicamentos que são prescritos precisamente pelas propriedades anticolinérgicas, sendo bem reconhecidos pelos médicos.^{20,21} Estes alcançam o efeito terapêutico pretendido através do bloqueio da ação da acetilcolina nos recetores muscarínicos em sistemas de órgãos específicos, como os antiespasmódicos, que atuam no trato gastrointestinal, e os agentes

antiparkinsonianos.²⁰ O biperideno e tri-hexifenidilo são alguns dos agentes antiparkinsonianos utilizados, particularmente em situações de tremor, e cuja utilização clínica se acompanha das ações adversas descritas anteriormente.²² No caso dos antiespasmódicos, uma vez que a sua seletividade para o tubo gastrointestinal é insuficiente, ou até mesmo ausente, para se obter um bloqueio da inervação vagal intestinal é preciso usar doses de anticolinérgicos que exercem efeitos laterais incómodos ou inconvenientes, pelo que a sua utilidade clínica é limitada. Os anticolinérgicos são úteis no tratamento de algumas perturbações da micção como é o caso da oxibutinina, tróspio e flavoxato.²² Estes fármacos são geralmente identificados como inadequados nos critérios específicos de prescrição para idosos.²³

Na outra categoria inserem-se aqueles cujos efeitos anticolinérgicos são menos conhecidos, ou até desconhecidos, e não intencionais, ou seja, que não resultam da atividade terapêutica primária, como os anti-histamínicos de primeira geração, antidepressivos tricíclicos e alguns antipsicóticos.²⁰ Os médicos podem não estar cientes das propriedades anticolinérgicas destes fármacos que, embora em menor grau, podem contribuir para efeitos adversos centrais e periféricos indesejados se utilizados em combinação com outros agentes com efeitos anticolinérgicos.²¹ Isto acontece porque os efeitos adversos podem surgir a partir de efeitos cumulativos de vários fármacos com diferentes graus de propriedades anticolinérgicas.¹⁵

As propriedades anticolinérgicas predominam então em quase todas as classes de fármacos incluindo antidepressores, antipsicóticos, relaxantes musculares, anti-hipertensores, fármacos com ação no aparelho digestivo e opióides, e os efeitos adversos causados pelos fármacos com estas propriedades são provavelmente maiores do que se suspeita.^{8,19}

Num documento recente, “*Polypharmacy Guidance*” (março de 2015), redigido com a colaboração de diversos clínicos pertencentes a um Grupo de Trabalho do Sistema Nacional de Saúde escocês (*Model of Care Polypharmacy Working Group*), e cujo objetivo é fornecer orientações para melhorar a prescrição e assegurar a segurança dos doentes polimedcados, são-nos apresentados diversos exemplos de fármacos comumente prescritos com diferentes graus de atividade anticolinérgica.⁸ Estes fármacos são classificados, numa tabela, por categorias, sendo os fármacos de categoria 3 os de maior atividade anticolinérgica. São ainda sugeridas alternativas terapêuticas sem efeitos anticolinérgicos ou com efeitos anticolinérgicos mínimos.

A tabela 2 contém alguns desses fármacos e tem como único objetivo evidenciar a diversidade de fármacos com propriedades anticolinérgicas, assim como as diferentes classes terapêuticas em causa.

Categoria 3	Categoria 2	Categoria 1	Orientações
ANTIDEPRESSORES			
Amitriptilina Imipramina	Trimipramina Nortriptilina Clomipramina Sertralina	Trazodona Mirtazapina Paroxetina	Venlafaxina, duloxetina, bupropiom, e trazodona têm menor atividade anticolinérgica sistêmica.
ANTIPSIÓTICOS			
Flufenazina Clorpromazina	Clozapina Olanzapina Levomepromazina	Quetiapina Risperidona Haloperidol	Evitar fenotiazinas. Entre os antipsicóticos atípicos, o aripiprazol e ziprasidona são os menos anticolinérgicos.
NÁUSEAS E VERTIGENS			
		Metoclopramida	Domperidona. Não penetra no SNC.
ANTIESPASMÓDICOS URINÁRIOS			
Oxibutinina	Flavoxato Darifenacina Tróspio Solifenacina Tolterrodina		
ANTI-HISTAMÍNICOS HI SEDATIVOS			
Clemastina Hidroxizina			Evitar anti-histamínicos sedativos.
ANTI-HISTAMÍNICOS HI NÃO SEDATIVOS			
	Cetirizina Loratadina		A desloratadina pode ser uma alternativa.
ANTAGONISTAS DOS RECETORES H2			
	Cimetidina	Ranitidina	Os inibidores da bomba de prótons podem ser uma alternativa.
ANTIPARKINSONICOS			
Prociclidina Benzatropina	Amantadina	Levodopa/Carbidopa Selegilina Entacapona Pramipexol	
OUTROS			
Atropina Diclomina Orfenadrina Tizanidina	Loperamida Tiotrópio Pseudoefedrina Baclofeno Propiverina	Metocarbamol Reboxetina	

Tabela 2: Exemplos de fármacos, pertencentes a diferentes classes terapêuticas, com diferentes graus de atividade anticolinérgica reconhecida, e alternativas terapêuticas de menor atividade anticolinérgica.¹²

O efeito cumulativo de tomar um ou mais medicamentos com propriedades anticolinérgicas é conhecido como “carga anticolinérgica”.²⁴ A toxicidade é frequentemente o resultado da carga anticolinérgica cumulativa de vários medicamentos e metabolitos em vez de um único composto.¹⁸

I.4 ANTICOLINÉRGICOS NOS IDOSOS

A probabilidade de os medicamentos produzirem efeitos anticolinérgicos centrais indesejados depende, em parte, da idade, da variabilidade dos parâmetros farmacocinéticos específica de cada doente, da permeabilidade da barreira hematoencefálica, do grau de degeneração dos neurónios colinérgicos basais e do estado cognitivo basal do doente.²¹

O envelhecimento é acompanhado por diminuição no metabolismo hepático e excreção renal dos fármacos, aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica e redução da atividade colinérgica a nível central provocada por uma diminuição significativa de neurónios colinérgicos ou recetores no cérebro, pelo que esta população é particularmente sensível aos efeitos adversos anticolinérgicos.^{5,15}

Dada a existência de múltiplas comorbilidades e a utilização de vários medicamentos em simultâneo, tanto prescritos pelo médico como por automedicação, os idosos têm uma elevada probabilidade de exposição a estes fármacos.⁵ O impacto potencial da utilização destes fármacos pode incluir um agravamento das condições médicas pré-existentes como doença cardíaca isquémica ou angina de peito, hiperplasia benigna da próstata, insuficiência cardíaca congestiva e declínio cognitivo.⁹

Os doentes diferem na sua capacidade de tolerar os efeitos adversos. Nos idosos, estes tendem a ser negligenciados e considerados parte do processo de envelhecimento natural ou atribuídos à progressão da doença subjacente.²⁵ A maioria dos medicamentos comumente utilizados nos idosos são prescritos empiricamente com base nos benefícios terapêuticos esperados, negligenciando o risco anticolinérgico cumulativo.²⁴ No entanto, a toxicidade anticolinérgica é um problema comum e estes fármacos são considerados inadequados nas listas de critérios específicos, desenvolvidas para identificar medicamentos de alto risco nos doentes idosos.¹³

Os efeitos crónicos e subagudos dos anticolinérgicos na cognição podem assemelhar-se a défices que ocorrem com síndromes demenciais, podendo conduzir a um sobrediagnóstico de demência e ao não reconhecimento dos efeitos adversos destes fármacos na população idosa. Estudos efetuados têm mostrado que os medicamentos anticolinérgicos prejudicam a função cognitiva, incluindo a memória de trabalho, memória episódica e velocidade de processamento, podendo resultar em declínio cognitivo global, especialmente nos doentes com disfunção cognitiva pré-existente.¹⁹

Uma carga anticolinérgica elevada nos idosos está associada a um maior risco de morbidade e mortalidade, aumento do tempo de hospitalização, institucionalização e declínio cognitivo e funcional.^{19,26}

Os doentes de Alzheimer, por exemplo, podem estar particularmente em risco de deterioração cognitiva secundária a medicamentos com efeitos anticolinérgicos, devido à marcada redução no funcionamento das vias centrais colinérgicas, cujos mecanismos tem sido implicados na etiopatologia do delírio.²⁷ A demência de Alzheimer abrange a totalidade das funções nervosas superiores e muitas das restantes funções nervosas, provocando alterações cognitivas, comportamentais, do humor e também das funções motoras. Estas manifestações não são específicas da demência de Alzheimer e para o seu controlo sintomático utilizam-se medicamentos não específicos: antipsicóticos, antidepressores e ansiolíticos, entre outros. Os inibidores da acetilcolinesterase com predomínio da ação no SNC foram desenvolvidos com base no conhecimento de que a integridade do sistema colinérgico era fundamental para o funcionamento dos processos mnésicos e que essa integridade estava gravemente perturbada nos doentes com doença de Alzheimer. Estes fármacos estão a ser investigados noutras formas de demência que não a de Alzheimer. No entanto, o uso concomitante com anticolinérgicos pode diminuir a sua efetividade.²¹ Um estudo australiano mostrou que, de 5797 pessoas que iniciaram tratamento com um inibidor da acetilcolinesterase entre abril e junho de 2006, 32% receberam uma prescrição de um anticolinérgico nas 14 semanas anteriores e após a primeira dispensa. A dispensa de anticolinérgicos também aumentou após o início do tratamento, possivelmente para tratar os efeitos adversos dos inibidores da acetilcolinesterase como por exemplo a incontinência urinária. Esta pode ser induzida por fármacos e os anticolinérgicos normalmente não são necessários. Estes doentes podem beneficiar de uma revisão da carga anticolinérgica do seu regime terapêutico antes de iniciar tratamento com inibidores da acetilcolinesterase ou memantina, com o objetivo de minimizar ou suspender medicamentos com propriedades anticolinérgicas.²¹

I.5 INSTRUMENTOS PARA AVALIAR A CARGA ANTICOLINÉRGICA

Mesmo estando ciente dos efeitos colaterais dos fármacos anticolinérgicos, a comunidade médica depara-se com um crescente número de novos medicamentos com atividade anticolinérgica que muitos prescritores desconhecem.²⁸ Nem todos estes fármacos

conduzem a um risco de efeitos adversos graves. No entanto, uma grande variedade de fármacos comumente utilizados têm propriedades anticolinérgicas cujos efeitos são cumulativos.⁸

A medição direta da atividade anticolinérgica no soro (*Serum Anticholinergic Activity, SAA*) tem sido considerado o método padrão para determinação da carga anticolinérgica.^{29,9} Este método, medindo o efeito anticolinérgico cumulativo de todos os medicamentos tomados pelo doente, quantifica a carga anticolinérgica total para a qual contribuem todos os fármacos e seus metabolitos. Para tal utiliza um agente de elevada afinidade e especificidade – o benzilato quinoclidinilo tritiado – que compete com outros anticolinérgicos para o recetor muscarínico.²⁸ A SAA é uma medida da quantidade de compostos anticolinérgicos periféricos circulantes e não reflete as concentrações de fármacos anticolinérgicos no cérebro.¹³ Para além de ser um método caro e inacessível à maioria dos médicos, a sua interpretação na prática clínica é difícil. Alguns autores sugerem que a SAA pode estar limitada à atividade periférica, questionando a sua utilidade na determinação dos efeitos centrais que podem afetar a cognição.¹⁸ Embora não pareça um biomarcador válido do declínio cognitivo, são necessários estudos com maior amostragem e de maior duração para confirmar esta conclusão.³⁰ A observação de valores elevados de SAA não dá nenhuma orientação de quais medicamentos devem ser descontinuados de forma a reduzir a carga anticolinérgica.²⁹ Além disso, não permite saber se os valores elevados de SAA se devem à medicação, a outros compostos endógenos, como o cortisol, ou ainda, a substâncias produzidas como resposta ao stress em situações de infeção aguda.^{13,18}

Em alternativa existem escalas/tabelas que listam a atividade anticolinérgica dos fármacos comumente prescritos e que desse modo podem orientar a decisão clínica de limitar a carga anticolinérgica.⁸ Tanto em investigação como na prática clínica têm sido introduzidas escalas deste tipo, elaboradas com base na opinião de especialistas, que quantificam a carga anticolinérgica dos medicamentos e os classificam em 4 categorias, que vão de 0 (nenhuma atividade anticolinérgica) a 3 ou 4 (atividade anticolinérgica elevada/definitiva).²⁶ Estas escalas tentam estimar a carga anticolinérgica total, atribuindo pontos a todos os medicamentos que o doente está a tomar, para identificar os doentes em risco de efeitos adversos e orientar posteriores decisões.¹⁸ Apesar de ser o método clinicamente mais relevante é o menos padronizado.²⁸

Olhando para as diferentes escalas utilizadas para avaliar a exposição anticolinérgica apresentadas na literatura, quatro escalas principais, associadas a resultados clinicamente

relevantes, devem ser tidas em consideração: *Anticholinergic Risk Scale (ARS)*, *Anticholinergic Drug Scale (ADS)*, *Anticholinergic Cognitive Burden scale (ACB)* e a escala *Drug Burden Index (DBI)*.³¹ Na presente monografia serão abordadas as primeiras três escalas. Por uma questão de simplificação foi excluída a escala *Drug Burden Index (DBI)*, uma vez que, por ser ajustada para a dose de fármaco, exige informação mais detalhada relativamente à terapêutica medicamentosa dos doentes, sendo a sua aplicação prática mais difícil.

Usando metodologias semelhantes às das escalas anteriores, outras escalas de risco anticolinérgicos têm sido desenvolvidos na Austrália, Noruega, França e Reino Unido.²⁶

I. *Anticholinergic Drug Scale*

A *Anticholinergic Drug Scale (ADS)*, publicada em 2006, foi a primeira escala a ser desenvolvida.¹³ Foram identificados 340 medicamentos com atividade anticolinérgica conhecida e classificados de 0 (atividade anticolinérgica não conhecida) a 3 (atividade anticolinérgica definitiva/elevada) de acordo com a experiência clínica dos revisores, especialistas em psiquiatria geriátrica, o mecanismo farmacológico dos fármacos e os valores de SAA.^{13,24} Carnahan e colaboradores mostraram que a carga total anticolinérgica estava significativamente associada com a SAA em doentes dependentes de cuidados de longa duração.²⁹

A escala contém 340 medicamentos com atividade anticolinérgica conhecida.²⁴ Ao contrário das restantes escalas, incluiu alguns fármacos de uso tópico, oftálmico e inalatório.³² Além disso, não se foca nos efeitos cognitivos dos anticolinérgicos, sendo provavelmente uma melhor ferramenta para medir os efeitos anticolinérgicos periféricos.¹⁸

II. *Anticholinergic Risk Scale*

A *Anticholinergic Risk Scale (ARS)*, publicada em 2008, é uma ferramenta, desenvolvida por Rudolph e colaboradores para estimar o risco de efeitos adversos anticolinérgicos que podem levar a disfunção cognitiva e delírio.¹⁸ Durante o seu desenvolvimento, os 500 medicamentos mais prescritos no *Veteran Affairs Boston Healthcare System* foram avaliados por um médico e 2 farmacêuticos, especialistas em geriatria, de forma a identificarem medicamentos com potenciais efeitos adversos anticolinérgicos, tanto periféricos como centrais. Os medicamentos foram avaliados numa escala de 0 a 3 de acordo com o potencial anticolinérgico: 0, nenhum ou limitado; 1, moderado; 2, forte; e 3, muito forte. As preparações tópicas, oftálmicas, otológicas e inalatórias foram excluídas da revisão.³³

Os especialistas classificaram os medicamentos de acordo com: a constante de dissociação para o recetor colinérgico (pki), cujo valor foi consultado numa base de dados do *National Institute of Mental Health* para screening de fármacos psicoativos; evidências relativamente à taxa de efeitos adversos dos medicamentos comparativamente com o placebo, através de pesquisa no Micromedex (revisão sistemática de medicamentos sujeitos a prescrição aprovados pela FDA); pesquisa na MEDLINE por literatura médica relacionada com os efeitos adversos anticolinérgicos. A carga anticolinérgica total foi calculada somando a pontuação atribuída a cada um dos medicamentos tomados pelos doentes.³³

Esta escala foi validada, retrospectivamente, numa população de 132 doentes com 65 ou mais anos de idade, com base nos sintomas clínicos de toxicidade anticolinérgica. De forma prospetiva, a escala foi validada numa população de 117 idosos com 65 ou mais anos de idade e do sexo masculino, uma vez que a população anterior tinha uma elevada proporção de homens. Os efeitos adversos anticolinérgicos foram categorizados em efeitos centrais (quedas, tonturas e confusão) e efeitos periféricos (secura das mucosas da boca e olhos e obstipação). Este estudo concluiu que valores mais elevados de carga anticolinérgica total (ARS score) estão associados com um aumento estatisticamente significativo do risco de efeitos adversos anticolinérgicos nos idosos.³³

III. Anticholinergic Cognitive Burden

A Anticholinergic Cognitive Burden (ACB), publicada em 2008, foi desenvolvida por Boustani e colaboradores através de uma pesquisa na MEDLINE de estudos que associassem a atividade anticolinérgica dos fármacos e a função cognitiva dos idosos. De cada estudo extraiu-se o método utilizado para determinar a atividade anticolinérgica e a lista de medicamentos associados a efeitos cognitivos negativos incluindo delírio, défice cognitivo ligeiro, demência ou declínio cognitivo. Os medicamentos foram classificados numa escala de 0 a 3, com base nos efeitos negativos anticolinérgicos. Aos medicamentos com efeitos anticolinérgicos possíveis, evidenciados pela SAA ou pela atividade antagonista *in vitro* nos recetores muscarínicos, mas sem efeitos cognitivos negativos clinicamente relevantes foi dada a pontuação de 1; aos medicamentos com efeitos cognitivos anticolinérgicos estabelecidos e clinicamente relevantes (anticolinérgicos definitivos) foi dada a pontuação de 2 ou 3, com base na permeabilidade da barreira hematoencefálica e associação com o desenvolvimento de delírio; a todos os outros fármacos sem efeitos anticolinérgicos foi dada a pontuação de 0. A pontuação total dos diferentes fármacos tomados pelo doente determina a carga anticolinérgica cumulativa.²⁸

Nesta escala, cada anticolinérgico definitivo pode aumentar o risco de comprometimento cognitivo em 46% ao longo de 6 anos. Para cada aumento de um ponto na carga total ACB foi sugerido um declínio na pontuação MEEM (Mini Exame do Estado Mental) de 0,33 pontos ao longo de 2 anos. Adicionalmente, cada aumento de um ponto na pontuação total ACB tem sido correlacionada com um aumento de 26% no risco de morte.³⁴

Os autores da escala recomendam que, em doentes com história médica passada de défice cognitivo ligeiro, demência, delírio, ou quaisquer outras queixas a nível cognitivo, os médicos que tratam o doente revejam os efeitos anticolinérgicos de todos os fármacos tomados pelo doente, identificando primeiramente os medicamentos com pontuação de 2 ou 3 e calculando posteriormente a carga total anticolinérgica. No caso dos doente idosos com prescrições de fármacos classificados com pontuações de 2 ou 3, ou carga total anticolinérgica superior a 3, o prescritor deve discutir com o doente os benefícios e riscos de continuar a utilizar o(s) medicamento(s) em causa. Juntos podem tomar uma decisão informada sobre se devem trocar para um medicamento alternativo com menores efeitos cognitivos anticolinérgicos, suspender a medicação durante a hospitalização ou doença aguda, descontinuar completamente o fármaco em caso de não haver absoluta necessidade ou monitorizar regularmente o desempenho cognitivo enquanto o doente está a tomar o medicamento.²⁸

2. ANÁLISE DA EXPOSIÇÃO DOS UTENTES DE UM LAR DE IDOSOS AOS FÁRMACOS COM EFEITOS ANTICOLINÉRGICOS

Foram desenvolvidos nos últimos anos vários instrumentos numa tentativa de medir a exposição dos doentes aos fármacos com efeitos anticolinérgicos. No entanto, a informação relativa à sobreposição ou divergência entre elas é ainda limitada.³¹ Na presente monografia são analisados e comparados os resultados do cálculo da carga anticolinérgica total associada à história medicamentosa de uma população residente num lar de idosos. Para o efeito recorreu-se às escalas anticolinérgicas anteriormente descritas.

2.1 OBJETIVO

Foi objetivo deste estudo calcular a carga anticolinérgica total dos idosos residentes num lar utilizando diferentes escalas e compará-las entre si.

2.2 POPULAÇÃO EM ESTUDO

A população em estudo era constituída por 32 idosos, residentes no Lar de Idosos do Centro Social Paroquial do Seixo (Mira).

2.3 RECOLHA DE INFORMAÇÃO E TRATAMENTO DE DADOS

Realizou-se um estudo transversal numa população de 32 idosos institucionalizados no Centro Social Paroquial do Seixo de Mira em regime de internamento. A recolha de dados foi feita após assinatura do consentimento informado através da análise das fichas de informação clínica de cada utente do lar. A informação mais antiga registada data de 2010 e a mais recente de 2015, não havendo certezas de que tenham sido anotados todos os medicamentos tomados pelos utentes de 2010 até à data. No tratamento de dados foi utilizada a idade e a lista de medicamentos de cada doente, não tendo sido feita distinção entre medicamentos sujeitos a receita médica e medicamentos de venda livre.

2.4 AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO ANTICOLINÉRGICA

Para o cálculo da carga anticolinérgica total foram utilizadas as referidas escalas que classificam a atividade anticolinérgica de cada fármaco. Aos fármacos incluídos na história medicamentosa do doente, mas não incluídos nas listas das escalas que classificam a atividade anticolinérgica, foi atribuída a pontuação de 0. Uma vez que na validação da escala ARS foram excluídos os medicamentos de uso tópico, oftálmico e inalatório, ao fazer a aplicação da escala ARS aos idosos do Lar do Seixo estes medicamentos foram excluídos do cálculo da carga anticolinérgica total. Da mesma forma, na escala ACB também não foram contabilizados. Apenas foram utilizados para o cálculo do número total de fármacos por doente. Em contrapartida, alguns destes fármacos são incluídos na escala ADS. Os fármacos utilizados em situações de SOS foram também contabilizados no cálculo da carga anticolinérgica total.

A carga anticolinérgica total foi classificada como nula, baixa ou elevada utilizando, sempre que possível, os *cut-offs* previamente publicados. Nas escalas ADS e ARS assume-se atividade anticolinérgica nula para pontuações = 0, baixa para pontuações = 1-2 e alta para pontuações >3.^{29,33} Para a escala ACB não foi encontrada classificação publicada, pelo que foram utilizados *cut-offs* consistentes com as restantes escalas.

Compararam-se os valores das diferentes escalas com testes emparelhados não paramétricos (*Wilcoxon signed ranks test*).

3. RESULTADOS

Caracterização da população em estudo

A amostra em estudo é constituída por 32 idosos de idades compreendidas entre os 65 e 99 anos, revelando tratar-se uma população de idade avançada ($86,6 \pm 8,7$ anos) e maioritariamente do sexo feminino (68,75%) (Gráfico 1).

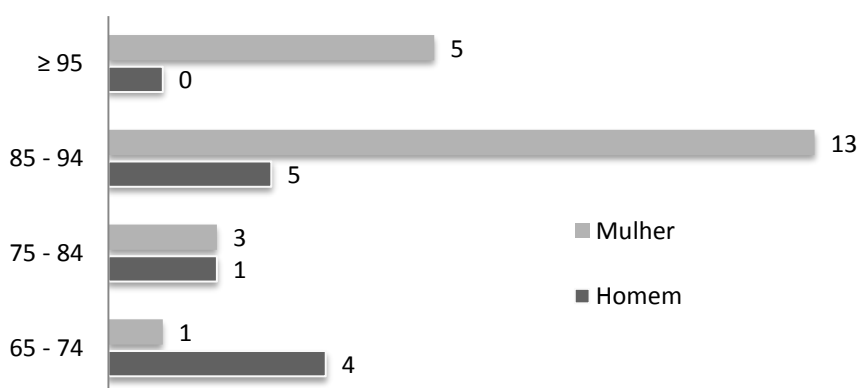


Gráfico 1: Caracterização da população em estudo, segundo o sexo e a idade (anos).

Contabilizou-se um total de 182 medicamentos prescritos. Cada doente toma, em média, $5,3 \pm 2,8$ medicamentos.

Na tabela 3 encontra-se discriminada a medicação prescrita, segundo a via de administração e frequência de uso.

	Medicação prescrita					
	Oral	Injetável	Ocular	Inalatória	Outro	
Uso crónico	144	6	9	3	I (tópico) I (retal) I (transdérmico)	165
SOS	16	-	-	1		17
Total	160	6	9	4	3	182

Tabela 3: Medicação prescrita de acordo com a via de administração e frequência de uso.

A tabela 4 evidencia os resultados do cálculo da carga anticolinérgica total para os doentes do Lar do Seixo (n=32) obtidos com as diferentes escalas.

	Nula (0 pts.)	Baixa (1/2 pts.)	Elevada (>3 pts.)	Carga total anticolinérgica (\bar{x})
ADS	13 (40,6%)	15 (8/7) (46,9%)	4 (12,5%)	1,25
ARS	24 (75%)	6 (3/3) (18,8%)	2 (6,25%)	0,50
ACB	15(46,9%)	10 (4/6) (31,25%)	7 (21,9%)	1,34

Tabela 4: Número de doentes com carga anticolinérgica nula, baixa ou elevada, e valor médio da carga anticolinérgica total da população em estudo, obtidos com as diferentes escalas anticolinérgicas utilizadas.

A tabela 5 permite-nos perceber o grau de semelhança dos resultados obtidos para a população em estudo com as diferentes escalas anticolinérgicas.

Escalas	Nº de doentes cujo resultado da carga anticolinérgica total coincidiu entre as escalas indicadas (%)
ACB + ARS + ADS	12 (37,5%)
ACB + ARS	16 (46,88%)
ACB + ADS	18 (59,38%)
ARS + ADS	16 (50%)

Tabela 5: Análise do nº de doentes cujo resultado da carga total anticolinérgica foi igual entre as diferentes escalas.

A tabela 6 mostra os resultados da análise não paramétrica (*Wilcoxon signed ranks test*), tendo-se verificado uma diferença significativa entre as pontuações de ACB e ARS e entre ARS e ADS mas não entre ACB e ADS.

Valor-p	
ACB e ARS	p=0,001
ARS e ADS	p=0,002
ACB e ADS	p=0,635

Tabela 6: Análise não paramétrica (*Wilcoxon signed ranks test*).

A tabela 7 dá-nos uma perspetiva das principais classes de fármacos com atividade anticolinérgica conhecida encontradas nos idosos do Lar do Seixo. Embora tenha havido alguma sobreposição entre escalas em termos de fármacos incluídos, houve grandes diferenças nas classificações atribuídas.

	ADS	ARS	ACB
Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos / Benzodiazepinas			
Alprazolam	1	-	1
Clorazepato dipotássico	1	-	1
Diazepam	1	-	1
Lorazepam	1	-	-
Antidepressores			
Amitriptilina	3	3	3
Cloridrato de trazodona	0	1	1
Mirtazapina	0	1	-
Sertralina	1	-	-
Fluvoxamina	1	-	1
Venlafaxina	0	-	1
Antipsicóticos			
Olanzapina	1	2	3
Risperidona	0	1	1
Quetiapina	0	1	3
Analgésicos e estupefacientes			
Fentanilo (ST)	-	-	-
Tramadol	1	-	-
Digitálicos cardiotónicos			
Digoxina	1	-	1
Diuréticos			
Furosemida	1	-	1
Anti-histamínicos H1 sedativos			
Hidroxizina	3	3	3
Antagonistas dos recetores H2			
Ranitidina	2	1	1
Modificadores da motilidade gástrica ou procinéticos			
Metoclopramida	0	1	-
Corticosteroides de aplicação tópica			
Hidrocortisona	1	-	1
Bloqueadores beta adrenérgicos - Seletivos cardíacos			
Metoprolol	0	-	1
Antiepiléticos e Anticonvulsivantes			
Carbamazepina	2	-	2
Extratos de plantas			
<i>Belladonna</i>	-	-	2
Analgésicos de ação central			
Codeína	1	-	1
Nº de fármacos incluídos em cada escala prescritos aos idosos do Lar do Seixo	23	9	19

TABELA 7: Fármacos com propriedades anticolinérgicas prescritos aos idosos do Lar do Seixo, agrupados de acordo com a sua classificação farmacoterapêutica, e respetiva carga anticolinérgica atribuída de acordo com as diferentes escalas.

Os Ansiolíticos, Sedativos e Hipnóticos e os Antidepressores foram as principais classes de fármacos com atividade anticolinérgica encontradas na população em análise.

As escalas ADS, ARS e ACB contêm 117, 49 e 122 fármacos, respetivamente, dos quais 23, 9 e 19 foram prescritos à população de idosos do Lar do Seixo. Para cada escala determinou-se o número de fármacos anticolinérgicos prescritos como uma percentagem do número total de fármacos incluídos em cada escala. Os resultados obtidos foram bastante semelhantes entres as três escalas anticolinérgicas e estão descritos no gráfico 2.

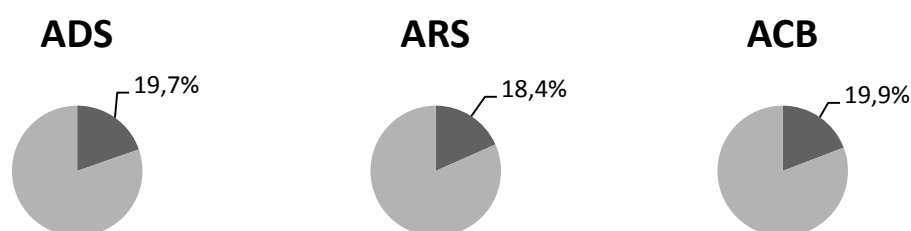


Gráfico 2: Percentagem de fármacos incluídos em cada uma das escalas prescritos aos idosos do Lar do Seixo.

Da população de idosos estudada, 62,5 % tomava pelo menos um fármaco com atividade anticolinérgica reconhecida em pelo menos uma das escalas anticolinérgicas analisadas.

4. DISCUSSÃO

Os cálculos e a comparação da carga anticolinérgica total dos idosos institucionalizados utilizando diferentes escalas revelou grande divergência nos resultados. Os resultados encontrados confirmam que as diferentes listas disponíveis não são sobreponíveis. A divergência encontrada pode dever-se às diferenças de classificação do potencial anticolinérgico dos diferentes fármacos. Por outro lado, pode haver necessidade de adicionar novos fármacos a cada uma das listas. Para se manterem válidas as escalas têm que ser atualizadas periodicamente. De salientar que, de todos fármacos de uso tópico, oftálmico e inalatório, a nenhum foi atribuída carga anticolinérgica segundo a escala ADS, pelo que não foi este o fator que levou à divergência entre escalas.

As únicas escalas que obtiveram resultados coincidentes em mais de 50% dos doentes foram a ACB e ADS, o que pode ser explicado pela semelhança da metodologia utilizada para determinar a atividade anticolinérgica dos fármacos. Ambas as escalas avaliam a atividade anticolinérgica com base em estudos de ligação ao recetor e apontam efeitos adversos anticolinérgicos clinicamente relevantes.

Já a ARS não se baseou numa revisão sistemática da literatura, mas apenas nos medicamentos prescritos numa única unidade clínica, em doentes predominantemente do sexo masculino. Além disso não utilizou um método de avaliação padronizado na sua definição de confusão pelo que outras escalas, como a ACB, são mais precisas a medir os efeitos negativos anticolinérgicos.²⁸

Segundo a escala ACB, 50% da população tomava pelo menos um fármaco com atividade anticolinérgica “possível”. A partir do momento em que iniciou a toma desse medicamento, este grupo de doentes aumentou em 26% o seu risco de morte. 21,9% dos doentes tomava, segundo a escala ACB, pelo menos um fármaco que pode causar delírio, sendo que metade destes doentes tomavam ainda outros fármacos com propriedades anticolinérgicas adicionais, aumentando a probabilidade de efeitos adversos cognitivos. 18,75% da população tomava pelo menos um fármaco com atividade anticolinérgica definitiva. Esta percentagem da população tem o risco de comprometimento cognitivo aumentado em 46% ao longo de 6 anos.

Entre as 3 escalas, a ACB foi a que obteve, em média, valores mais elevados para a carga total anticolinérgica, sendo o valor obtido muito semelhante à escala ADS. Este resultado foi já observado num estudo semelhante (n=83) efetuado em 2012 num hospital psiquiátrico com doentes de idade ≥ 65 anos.¹⁸ Nesse mesmo estudo, os resultados das 2 outras escalas foram muito semelhantes, o que neste caso não se verificou.

Apesar de alguns autores sugerirem que estas escalas podem ser facilmente aplicadas em contexto clínico ou de investigação para determinar a exposição anticolinérgica total resultante da toma de fármacos com atividade anticolinérgica, há estudos que, à semelhança da nossa análise, salientam que, para além de não serem sobreponíveis, estas escalas não podem ser diretamente aplicadas a diferentes contextos onde a disponibilidade de fármacos difere consideravelmente.¹⁸

Apesar de as escalas ACB e ADS terem valores semelhantes para a média da carga anticolinérgica total encontrada nos 32 doentes do Lar do Seixo, se analisarmos as pontuações atribuídas a cada doente, os resultados são muito diferentes. Primeiro, estas escalas não estão de acordo relativamente aos fármacos que devem ser tidos em consideração. Além disso são atribuídas classificações diferentes aos mesmos fármacos.

Apenas a escala ADS incluiu fármacos de uso tópico, oftálmico e inalatório.¹⁰ Surpreendentemente, esta escala inclui fármacos como a fluticasona e salmeterol, mas não

inclui os anticolinérgicos tiotrópio e ipatrópio, que exercem a sua atividade bloqueando os recetores muscarínicos.

De todos os fármacos utilizados pelos doentes do Lar do Seixo, apenas a amitriptilina e hidroxizina coincidiram na classificação que lhes foi atribuída. A amitriptilina, utilizada no tratamento da depressão *major*, pertence ao grupo dos Antidepressivos tricíclicos, cujas ações adversas são relativamente frequentes, destacando-se a cardiotoxicidade e os conhecidos efeitos relacionados com a ação anticolinérgica: secura da boca e mucosas, gosto metálico, epigastralgias, obstipação, hipotensão ortostática, palpitações, visão turva e retenção urinária.^{22,35} Estes fármacos aumentam a probabilidade de ocorrência de tonturas, desmaios e quedas, particularmente preocupantes nos idosos.³⁵ Já a hidroxizina pertence ao grupo dos Anti-histamínicos H1 sedativos ou de 1ª geração, sendo utilizada em situações de prurido (alergias cutâneas) e no tratamento sintomático da ansiedade. A sua utilização é raramente indicada para tratamento a longo prazo e deve ser evitada.⁸ Pode ocasionar cefaleias, sedação, sonolência, redução da atividade psicomotora e os conhecidos efeitos antimuscarínicos.²² São estes que justificam a sua classificação nas diferentes escalas anticolinérgicas.

4.1 LIMITAÇÕES

A análise efetuada apresentou várias limitações. Primeiramente, os dados utilizados foram fornecidos pelo Lar do Seixo. A informação mais antiga registada data de 2010 e a mais recente de 2015. No entanto, não se sabe se a história medicamentosa dos utentes foi recolhida da mesma forma para todos os doentes, ou se está completa, tornando-se difícil comparar os resultados encontrados neste e em outros estudos.

A exposição anticolinérgica foi classificada como nula, baixa ou elevada utilizando os *cut-offs* previamente publicados para as escalas ADS e ARS. Para a escala ACB não foram encontrados *cut-offs* publicados. Para além da população em estudo ser muito pequena (n=32), os resultados não podem ser generalizados a idosos residentes na comunidade ou outras populações.

Por outro lado, parece pouco provável que a exposição cumulativa a fármacos com efeitos anticolinérgicos possa ser simplificada em modelos aditivos lineares, como os atualmente usados para classificar a exposição anticolinérgica. Os efeitos anticolinérgicos são dependentes da dose e é improvável que sejam proporcionais a uma razão de 0:1:2:3.²⁴ A escala *Drug Burden Index*, que considera não só os anticolinérgicos mas também os sedativos,

tem em consideração a dose de fármaco para estimar a carga anticolinérgica total. Teria sido interessante comparar os resultados obtidos com esta escala e as 3 escalas em questão. Nem todos os medicamentos registados nas fichas dos idosos do Lar do Seixo tinham indicada a posologia, pelo que, por este motivo, se optou por excluir da análise esta escala.

Finalmente, há que ter em conta que na população em causa o médico prescriptor é o mesmo para todos os doentes, pelo que não podemos tirar conclusões relativamente aos padrões de prescrição.

5. CONCLUSÃO

Os efeitos adversos resultantes da toma de fármacos com efeitos anticolinérgicos nos idosos podem passar sem ser identificados. Estes efeitos podem afetar significativamente a cognição, assim como diversas outras funções, as quais contribuem para a qualidade de vida dos doentes. Uma vez que os idosos são muitas vezes polimedicados, e que quase todas as classes de fármacos possuem efeitos anticolinérgicos, é muito importante avaliar os efeitos adversos de todos os fármacos que constituem a lista de medicamentos de cada doente.

Os efeitos adversos dos anticolinérgicos nem sempre se relacionam diretamente com a utilização de um único fármaco anticolinérgico forte, mas pode refletir a acumulação de múltiplos fármacos com diferentes graus de atividade anticolinérgica. Por outro lado, o risco de efeitos adversos não é proporcional ao aumento da dose de fármaco, tornando-se desafiante tentar determinar quais os medicamentos que devem ser retirados quando são encontrados efeitos adversos anticolinérgicos.

As escalas ADS, ARS e ACB são bons instrumentos para estimar o risco de efeitos adversos associados a cada medicamento, podendo ser muito úteis na tomada de decisão de retirar ou não um determinado fármaco a um doente. Sucintamente, as escalas ADS e ARS, apesar de semelhantes, não têm em consideração os efeitos cognitivos dos medicamentos, mas antes a SAA associada a um dado anticolinérgico e os efeitos centrais e periféricos, respetivamente; a escala ACB tem em consideração os efeitos adversos dos medicamentos na cognição. A escala ADS, em particular, está limitada pela disponibilidade dos ensaios de SAA, tornando as restantes escalas mais fáceis de aplicar na clínica.

A descontinuação dos fármacos anticolinérgicos não só diminui a incidência de efeitos laterais agudos, como por exemplo delírio e retenção urinária, mas também está associada a efeitos positivos a longo prazo.

Existem centenas de compostos com alguma atividade anticolinérgica, sem que exista até hoje uma lista completa e atualizada que reúna consenso relativamente ao grau de atividade anticolinérgica de todos estes fármacos.

O uso de diferentes escalas de avaliação da carga anticolinérgica demonstrou dar resultados significativamente diferentes. Antes de recomendar qualquer uma delas para uso na prática clínica com base exclusivamente em farmacologia teórica, serão necessários estudos de avaliação de resultados (*outcome assessment*) para selecionar a escala mais apropriada.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Comparacion del daño anticolinergico en ancianos institucionalizados usando tres escalas diferentes (resumo aceite para publicação). Pharm CARE España. 2015.
2. WHO. 10 facts on ageing and the life course. 2014. Available at: <http://www.who.int/features/factfiles/ageing/en/>.
3. Mosca C, Correia P. O medicamento no doente idoso. Acta Farm Port. 2012;1(2):75–81. Available at: <http://www.actafarmacaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/23/24>.
4. Kouladjian L, Gnjidic D, Chen TF, Mangoni AA, Hilmer SN. Clinical Interventions in Aging Dovepress Drug Burden Index in older adults: theoretical and practical issues. Clin Interv Aging. 2014;(9):1503–1515. doi:10.2147/CIA.S66660.
5. Kouladjian L, Gnjidic D, Chen TF. Drug Burden Index in older adults : theoretical and practical issues. 2014:1503–1515.
6. WHO. Facts about ageing. Available at: <http://www.who.int/ageing/about/facts/en/>.
7. Guimarães S, Moura D, Soares da Silva P. Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas , Manual de Farmacologia e Farmacoterapia. 5a Edição. Porto Editora; 2006.
8. Hurding S, Mair A, Chief D, et al. Polypharmacy Guidance. 2015.
9. Medication management: Recognizing anticholinergic effects. 2015. Available at: <http://www.cpsa.ab.ca/Resources/the-messenger/opsarticles/ops/2015/05/05/medication-management-recognizing-anticholinergic-effects>. Accessed July 1, 2015.
10. Shah RC, Janos AL, Kline JE, et al. Cognitive Decline in Older Persons Initiating Anticholinergic Medications. PLoS One. 2013. doi:10.1371/journal.pone.0064111.

11. Montastruc J-L, Durrieu G, Sommet A, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M. Anticholinergics, antimuscarinics or atropinics? About the words in pharmacology. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;69(5):561–562. doi:10.1111/j.1365-2125.2010.03633.x.
12. Sumukadas D, McMurdo MET, Mangoni A a., Guthrie B. Temporal trends in anticholinergic medication prescription in older people: Repeated cross-sectional analysis of population prescribing data. *Age Ageing*. 2014;43(4):515–521. doi:10.1093/ageing/aft199.
13. Kersten H, Wyller TB. Anticholinergic Drug Burden in Older People's Brain - How well is it Measured? *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014;114(2):151–159. doi:10.1111/bcpt.12140.
14. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Basic & Clinical Pharmacology*. 11th ed. Mc Graw Hill; 2009.
15. Campbell N, Boustani M, Limbil T, et al. The cognitive impact of anticholinergics: a clinical review. *Clin Interv Aging*. 2009;4:225–233. doi:10.2147/CIA.S5358.
16. Pollock PGBG. Cognitive Risks of Anticholinergics in the Elderly. *Aging Heal*. 2013;9(2):159–166. Available at: http://www.medscape.com/viewarticle/805518_print.
17. ASCP Corner: Rediscovering Adverse Anticholinergic Effects. Available at: http://www.psychiatrist.com/_layouts/PPP.Psych.Controls/ArticleViewer.ashx?ArticleURL=/JCP/article/Pages/2011/v72n06/v72n0620.aspx. Accessed July 4, 2015.
18. Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Hernandez R, Peral J, Medrano J. Expert-based drug lists to measure anticholinergic burden: Similar names, different results. *Psychogeriatrics*. 2013;13(1):17–24. doi:10.1111/j.1479-8301.2012.00418.x.
19. Persaud M. MEDICATIONS IN THE OLDER ADULT: A HIDDEN BURDEN. 2014;4(2):4–7.
20. Gray SL, Anderson ML, Dublin S, et al. Cumulative Use of Strong Anticholinergic Medications and Incident Dementia Shelly. *JAMA Intern Med*. 2015;175(3):401–407. doi:10.1001/jamainternmed.2014.7663.Cumulative.
21. Mezrani C, Blacker N, Leblanc T, et al. Anticholinergic and sedative medicines. 2012;41(1):45–49.
22. Infarmed. Prontuário Terapêutico On line. Available at: <https://www.infarmed.pt/prontuario/frameprimeiracapitulos.html>. Accessed July 27, 2015.
23. Durán CE, Azermai M, Stichele RH Vander. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(7):1485–1496. doi:10.1007/s00228-013-1499-3.

24. Salahudeen MS, Duffull SB, Nishtala PS. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC Geriatr*. 2015;15(1). doi:10.1186/s12877-015-0029-9.
25. Veterans' Medicines Advice and Therapeutics Education Services. Topic 39: Thinking clearly about the anticholinergic burden. 2014.
26. Salahudeen MS, Hilmer SN, Nishtala PS, Pharm M. Comparison of Anticholinergic Risk Scales and Associations with Adverse Health Outcomes in Older People. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(1):85–90. doi:10.1111/jgs.13206.
27. Fox C, Livingston G, Maidment ID, et al. The impact of anticholinergic burden in Alzheimer's dementia-the laser-AD study. *Age Ageing*. 2011;40(6):730–735. doi:10.1093/ageing/afr102.
28. Boustani M, Campbell N, Munger S, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging health*. 2008;4(3):311–320. doi:10.2217/1745509X.4.3.311.
29. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol*. 2006;46(12):1481–1486. doi:10.1177/0091270006292126.
30. Kashyap M, Mulsant BH, Tannenbaum C. Small longitudinal study of serum anticholinergic activity and cognitive change in community-dwelling older adults. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2015;23(3):326–9. doi:10.1016/j.jagp.2014.09.009.
31. Pont LG, Nielen JTH, McLachlan AJ, et al. Measuring anticholinergic drug exposure in older community-dwelling Australian men: a comparison of four different measures. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;n/a–n/a. doi:10.1111/bcp.12670.
32. APPENDIX THE ANTICHOLINERGIC DRUG SCALE : LEVEL 1 , 2 , AND 3 DRUGS (AS OF JUNE 2006) Level 3 Drugs Level 2 Drugs Level 1 Drugs ONLINE APPENDIX Level 0 Drugs. 2006;(June):1–3.
34. Boustani M. Anticholinergic Cognitive Burden Scale. 2008.
33. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The Anticholinergic Risk Scale and Anticholinergic Adverse Effects in Older Persons. *Arch Intern Med*. 2008;168(5):508–513. doi:10.1001/archinternmed.2007.106.
35. Medications I, Adults O, Avoid S, Caution UW. Identifying Medications that Older Adults Should the 2012 American Geriatrics Society Updated Beers Criteria. 2012:1–16.