

Desenvolvimento de uma escala brasileira de medicamentos com atividade anticolinérgica

Development of a Brazilian anticholinergic activity drug scale

Raiany Thaimeny Nery¹, Adriano Max Moreira Reis²

¹ Hospital Risoleta Tolentino Neves, Belo Horizonte, MG, Brasil.

² Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

DOI: 10.31744/einstein_journal/2019AO4435

RESUMO

Objetivo: Desenvolver uma escala de atividade anticolinérgica abrangendo os medicamentos utilizados no Brasil, para aplicação no cuidado em saúde e em pesquisas farmacoepidemiológicas.

Métodos: Realizou-se revisão da literatura no PubMed/MEDLINE® para identificação das escalas de mensuração da atividade anticolinérgica. Iniciou-se a escala com os fármacos anticolinérgicos e aqueles com atividade anticolinérgica conhecida, relacionados segundo o nível 4, subgrupo químico, na classificação da *Anatomical Therapeutic Chemical*. Incluíram-se os fármacos com atividade anticolinérgica alta, descritos na lista de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos, segundo o 2015 *American Geriatrics Society Beers Criteria*. Adicionaram-se os medicamentos que constavam em, no mínimo, duas escalas anticolinérgicas. Em seguida, verificaram-se os medicamentos constantes nas etapas anteriores comercializados no Brasil. A magnitude da atividade anticolinérgica foi estabelecida em escores com os valores de 1, 2 e 3.

Resultados: Foram identificados 273 medicamentos com atividade anticolinérgica, sendo 125 incluídos na escala. Destes, 45 (36,0%) receberam pontuação 3, 13 (10,4%) tiveram pontuação 2, e 67 (53,6%) pontuação 1. A maioria dos medicamentos da escala atuava nos sistemas nervoso e respiratório. Oito fármacos não constavam em escalas prévias. **Conclusão:** A metodologia de desenvolvimento da escala brasileira de atividade anticolinérgica é simples, sistematizada, reproduzível e de fácil atualização. A escala permite avaliar o impacto da carga anticolinérgica nos resultados em saúde e pode contribuir com as pesquisas farmacoepidemiológicas, propiciando mensurações mais exatas da atividade anticolinérgica.

Descritores: Antagonistas colinérgicos; Agentes anticolinérgicos; Pesos e medidas; Tratamento farmacológico

ABSTRACT

Objective: To develop a scale of anticholinergic activity drugs used in Brazil, to be applied in health care and pharmacoepidemiology research. **Methods:** We performed a literature review on PubMed/MEDLINE® to identify previously published scales of anticholinergic drugs. This scale started with anticholinergic drugs, and those with known anticholinergic activity as per the 4th level, chemical-therapeutic subgroup, of the Anatomical Therapeutic Chemical classification. We also included drugs with high anticholinergic activity, as described in a list of potentially inappropriate medications for use in older adults, according to the 2015 American Geriatrics Society Beers Criteria. Drugs listed in at least two anticholinergic scales were added. Then we verified which drugs in the previous steps were marketed in Brazil. We assigned a score of 1, 2 and 3, based on their anticholinergic action. **Results:** A total of 273 anticholinergic drugs were identified, of which 125 were included in the scale. We identified 45 (36.0%) drugs with a score of 3, 13 (10.4%) with a score of 2, and 67 (53.6%) with a score of 1. Drugs for the nervous and respiratory systems were the most frequent in the scale. Eight drugs were not present in

Como citar este artigo:

Nery RT, Reis AM. Desenvolvimento de uma escala brasileira de medicamentos com atividade anticolinérgica. *einstein* (São Paulo). 2019;17(2):eAO4435. http://dx.doi.org/10.31744/einstein_journal/2019AO4435

Autor correspondente:

Adriano Max Moreira Reis
Avenida Antônio Carlos, 6.627 – Pampulha
CEP: 31270-901 – Belo Horizonte, MG, Brasil
Tel.: (31) 3409-6943
E-mail: amreis@outlook.com

Data de submissão:

20/2/2018

Data de aceite:

5/9/2018

Conflitos de interesse:

não há.

Copyright 2019



Esta obra está licenciada sob
uma Licença *Creative Commons*
Atribuição 4.0 Internacional.

previous scales. **Conclusion:** The methodology used for development of the Brazilian anticholinergic activity scale is simple, systematized, reproducible and easy to update. The scale allows evaluating the impact of anticholinergic burden on health outcomes, and can potentially contribute to pharmacoepidemiology research, leading to more accurate measurements of anticholinergic activity.

Keywords: Cholinergic antagonists; Anticholinergic agents; Weights and measures; Drug therapy

INTRODUÇÃO

Medicamentos com atividade anticolinérgica constam na farmacoterapia de grande parte dos idosos, de pacientes psiquiátricos e com Parkinson, além de serem empregados para tratamento de várias condições crônicas e agudas de saúde.⁽¹⁻³⁾ Esses medicamentos possuem atividade anticolinérgica intrínseca, diretamente relacionada à sua natureza química, ou apresentam atividade anticolinérgica não relacionada à indicação terapêutica principal.^(2,3) Os medicamentos com atividade anticolinérgica podem resultar em efeitos adversos centrais (tonturas, nervosismo, *delirium* e alucinações) e periféricos (xerostomia, constipação, visão turva e retenção urinária).⁽⁴⁾

A carga anticolinérgica refere-se ao efeito cumulativo de um ou mais medicamentos com atividade anticolinérgica.⁽²⁾ Evidências sugerem que alta carga anticolinérgica está associada a maiores riscos de morbidade e mortalidade, tempo de permanência hospitalar, institucionalização, declínio funcional e cognitivo.⁽²⁾ Assim, a prescrição desses medicamentos em idosos deve ser realizada de forma criteriosa, devido à maior vulnerabilidade aos efeitos anticolinérgicos, em função do uso de múltiplos medicamentos, da maior permeabilidade da membrana hematoencefálica e de alterações farmacocinéticas relativas ao envelhecimento.⁽³⁾

Para propiciar a mensuração da carga anticolinérgica dos medicamentos e, conseqüentemente, o potencial para produzir efeitos adversos, foram desenvolvidas escalas para uso na prática clínica.⁽¹⁾ Carnahan et al.,⁽⁵⁾ foram uns dos primeiros autores a proporem uma escala para classificar os medicamentos com base no potencial anticolinérgico. As escalas foram desenvolvidas empregando informações obtidas por consenso de especialistas, dados de atividade anticolinérgica ou combinação das duas informações. A mensuração objetiva da carga anticolinérgica pode ser realizada por determinação da atividade anticolinérgica do medicamento no soro (SAA - *serum anticholinergic activity*), ou por meio de testes de afinidade do medicamento com o receptor muscarínico.⁽¹⁾

As estratégias para reduzir a carga anticolinérgica podem trazer benefícios significativos para a saúde.⁽⁶⁾ As escalas de risco anticolinérgico compreendem uma ferramenta prática para os profissionais da saúde, com o intuito de prevenir os efeitos adversos anticolinérgicos na população idosa, e são importantes na implantação de estratégias para otimização da segurança da farmacoterapia.^(1,5)

As pesquisas farmacoepidemiológicas são necessárias para melhor compreensão dos benefícios e dos riscos do tratamento medicamentoso, principalmente em populações idosas. Já o desenvolvimento de ferramentas implícitas pode orientar no processo de prescrição e simplificação do regime terapêutico.⁽⁷⁾ A mensuração da exposição aos anticolinérgicos é empregada na prática clínica e em pesquisas em saúde. As investigações propiciam conhecimentos sobre o impacto da sobrecarga anticolinérgica nos resultados em saúde e demandam metodologias adequadas e medidas exatas da exposição.⁽⁸⁾ As escalas de atividade anticolinérgica disponíveis foram desenvolvidas e validadas nos Estados Unidos, na Europa e na Austrália.^(1,3,8) Entretanto, as escalas não abrangem todos os medicamentos com atividade anticolinérgica e não refletem os medicamentos disponíveis em diferentes países.⁽¹⁾

OBJETIVO

Desenvolver uma escala anticolinérgica abrangendo os medicamentos utilizados no Brasil, visando à aplicação no cuidado em saúde e em pesquisas farmacoepidemiológicas.

MÉTODOS

Identificação de escalas de mensuração de atividade anticolinérgica

Realizou-se uma revisão de literatura com pesquisa no PubMed/MEDLINE® abrangendo o período de janeiro de 2006 a julho de 2017 usando os termos do *Medical Subject Headings* (MeSH) “*cholinergic antagonists*”, “*anticholinergic*”, “*anticholinergic agents*” e os descritores “*nicotinic antagonists*”, “*muscarinic antagonists*”, “*atropinic*”, “*scale*”, “*load*”, “*burden*”, “*risk*”, “*exposure*” e “*medication*”. A estratégia de busca foi elaborada utilizando os operadores booleanos *AND* e *OR*. A pesquisa foi limitada a artigos em inglês e teve como objetivo identificar escalas de mensuração da atividade anticolinérgica.

Os artigos foram selecionados pelo título e pelo resumo por dois pesquisadores. Os estudos elegíveis

foram sujeitos a uma análise completa do texto. Os critérios de inclusão foram estudos que apresentavam um instrumento de mensuração da carga anticolinérgica dos medicamentos.

Um total de 11 escalas anticolinérgicas com graduação de atividade foi identificado e selecionado para a extração de dados e elaboração da escala: *Anticholinergic Drug Scale (ADS)*,⁽⁵⁾ *Anticholinergic Burden Classification (ABC)*,⁽⁹⁾ *Clinician-Rated Anticholinergic Score (CrAS)*,⁽¹⁰⁾ *Anticholinergic Risk Scale (ARS)*,⁽¹¹⁾ *Serum Anticholinergic Activity (SAA)*,⁽¹²⁾ *Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB)*,⁽¹³⁾ *Anticholinergic Activity Scale (AAS)*,⁽¹⁴⁾ *Anticholinergic Load Scale (ACL)*,⁽¹⁵⁾ *Anticholinergic Effect on Cognition (AEC)*,⁽¹⁶⁾ *Muscarinic Acetylcholine Receptor ANTagonist Exposure (MARANTE)*⁽⁴⁾ e *Anticholinergic Impregnation Scale (AIS)*.⁽³⁾

Foram publicadas, até julho de 2017, três revisões sistemáticas, cujo objetivo era a identificação de escalas de mensuração de atividade anticolinérgica, sendo que apenas uma descreveu as escalas e as associações entre a carga anticolinérgica calculada e os resultados clínicos.⁽¹⁷⁾ As outras duas revisões elaboraram tabelas compreendendo os fármacos com atividade anticolinérgica relacionados nas escalas.^(1,8) Algumas investigações usam a denominação *Duran Scale*, ou *Duran List*, para referir à tabela com cem fármacos classificados em alta e baixa atividade, proveniente das escalas ADS,⁽⁵⁾ ABC,⁽⁹⁾ SAA,⁽¹²⁾ ARS,⁽¹¹⁾ CrAS,⁽¹⁰⁾ AAS⁽¹⁴⁾ e ACL,⁽¹⁵⁾ elaborada pelos autores da revisão sistemática, com base nas escalas, e complementada com pesquisa no *Martindale: the complete drug reference*,⁽¹⁸⁾ para elucidar discrepâncias entre os escores das escalas.^(1,17,19) Uma tabela com 195 fármacos foi elaborada com base em revisão sistemática abrangendo também as escalas ADS,⁽⁵⁾ ABC,⁽⁹⁾ SAA,⁽¹²⁾ ARS,⁽¹¹⁾ CrAS,⁽¹⁰⁾ AAS⁽¹⁴⁾ e ACL,⁽¹⁵⁾ porém com estratificação em alta, média e baixa atividade anticolinérgica. Essa tabela destaca as discrepâncias nos escores encontrados nas diferentes escalas.⁽⁸⁾

Uma tabela de fármacos com efeitos anticolinérgicos definitivos, prováveis e possíveis foi publicada no período pesquisado, entretanto não apresenta graduação da atividade.⁽²⁰⁾ *The Summated Anticholinergic Medications Scale (SAMS)* inclui apenas fármacos anticolinérgicos com alta atividade anticolinérgica descritos no *2012 American Geriatrics Society Beers Criteria*⁽²¹⁾ e em estudos prévios, com o diferencial de apresentar a dose mínima diária efetiva para calcular a carga anticolinérgica.⁽²²⁾ O *Drug Burden index* é um índice composto, que mensura a carga anticolinérgica e sedativa considerando a dose diária utilizada, mas não apresenta relação específica de fármacos anticolinérgicos e com graduação da atividade.⁽²³⁾

Desenvolvimento da escala de mensuração da atividade anticolinérgica

A escala de mensuração da atividade anticolinérgica foi desenvolvida empregando as seguintes etapas:

1. Elaboração de uma lista preliminar contendo os fármacos anticolinérgicos relacionados segundo o nível 4 do sistema *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)*. Esses grupos químicos foram descritos por Puustinen et al.,⁽²⁴⁾ e Brown et al.,⁽²⁵⁾ por apresentarem fármacos anticolinérgicos que são de uso frequente na prática clínica. Incluíram-se também grupos terapêuticos que abrangem fármacos com conhecida atividade anticolinérgica.^(2,24) Os códigos dos grupos químicos dos fármacos incluídos nesta etapa estão apresentados na tabela 1.

Tabela 1. Códigos do nível 4 do sistema *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)* dos fármacos incluídos na primeira etapa de elaboração da escala brasileira de atividade anticolinérgica

| Código ATC para fármacos anticolinérgicos |
|---|
| A03AA – anticolinérgicos sintéticos, ésteres com grupo amino terciário |
| A03AB – anticolinérgicos sintéticos, compostos quaternários de amônio |
| A03BA – alcaloides da beladona, aminas terciárias |
| A03BB – alcaloides da beladona, semissintéticos compostos quaternários de amônio |
| A03CA – anticolinérgicos sintéticos, agentes em combinações com psicodélicos |
| A03CB – beladona e derivados em combinações com psicodélicos |
| A03DA – agentes anticolinérgicos sintéticos em combinação com analgésicos A03DB – beladona e derivados em combinações com psicodélicos |
| A04AD – outros antieméticos |
| G04BD – fármacos para incontinência e frequência urinária |
| N04AA – aminas terciárias |
| N04AB – éteres similares a anti-histamínicos |
| N04AC – éteres de tropina e derivados tropínicos |
| S01FA – anticolinérgicos |
| R03BB – anticolinérgicos |
| R03AL – anticolinérgicos em combinação com adrenérgicos |
| Código ATC para fármacos com atividade anticolinérgica conhecida |
| A03FA – propulsivos |
| A03AX – outros fármacos para distúrbios gastrointestinais |
| C01BA – antiarrítmicos de classe IA |
| M03BA – ésteres de ácido carbâmico |
| M03BB – derivados de oxazol, tiazina, triazina |
| M03BC – éteres similares aos anti-histamínicos |
| M03BX – outros agentes de ação central |
| N06AA – antidepressivos inibidores não seletivos da recaptação da monoamina |
| N05AA – fenotiazínicos de cadeia alifática |
| N05AB – fenotiazínicos com estrutura piperazínica |
| N05AC – fenotiazínicos com estrutura piperidínica |
| N05AD – derivados da butirofenona |
| N05AE – derivados do indol |
| N05AF – derivados do tioxanteno |
| N05AG – derivados da difenilbutilpiperidina |
| N05AH – diazepinas, oxazepinas, tiazepinas e oxepinas |
| N05AL – benzamidas |
| N05AX – outros antipsicóticos |
| N05BB – derivados do difenilmetano |
| R01BA – simpatomiméticos |
| R06A – anti-histamínicos de uso sistêmico abrangendo todos os subgrupos químicos (R06AA, R06AB, R06AC, R06AD, R06AE, R06AD, R06AK, R06AX) |

2. Inclusão na lista anterior dos fármacos com atividade anticolinérgica forte referidos na *2015 American Geriatrics Society Beers Criteria*.⁽²⁶⁾
3. Adição de medicamentos relacionados em, no mínimo, duas escalas anticolinérgicas, com graduação de atividade, identificadas na pesquisa no PubMed/MEDLINE®.
4. Exclusão dos medicamentos que não são comercializados no Brasil, após consulta aos produtos regularizados no país, disponível no *site* da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).⁽²⁷⁾
5. Exclusão de medicamentos administrados por via oftálmica com finalidade diagnóstica.
6. Identificação da magnitude da atividade anticolinérgica relatada para cada medicamento nas escalas disponíveis. Em caso de ausência, pesquisou-se o perfil de efeitos anticolinérgicos na *Martindale: the complete drug reference*⁽¹⁸⁾ e atribuiu-se um escore em comparação com os demais fármacos da classe. Os escores identificados e atribuídos aos fármacos foram transformados para utilização na presente escala, empregando sistemática descrita em estudos prévios.^(3,5,13)
 - 6.1 Evidência de potencial atividade anticolinérgica sérica ou efeito anticolinérgico relatado por especialista.
 - 6.2 Medicamento com atividade anticolinérgica relacionada à dose relatada por especialista.
 - 6.3 Medicamento anticolinérgico ou com atividade anticolinérgica forte conhecida relatada por especialista.

Os fármacos classificados como 4 na escala de Ehrt et al.,⁽¹⁴⁾ foram reclassificados como 3. Os fármacos descritos por Chew et al.,⁽¹²⁾ com atividade 0:0 e 0/+ não foram incluídos na escala e utilizou-se a seguinte equivalência para fármacos relacionados por esses autores: 1= +, 2= ++ e 3= +++, para expressar a atividade anticolinérgica.

Os medicamentos incluídos na escala foram classificados segundo a classificação ATC, nível 5, substância química.

RESULTADOS

No processo de desenvolvimento da escala, foram identificados 273 medicamentos com atividade anticolinérgica, sendo 152 destes comercializados no Brasil. Vale destacar que foram excluídos 25 medicamentos que constavam apenas em uma das escalas previamente selecionadas e dois fármacos (ciclopentolato e tropicamida) cuja apresentação era em forma farmacêutica de uso oftálmico. Na escala desenvolvida foram incluídos 125 medicamentos. Destes, 57 foram identificados na etapa 1, sendo 13 anticolinérgicos e 44 com atividade anticolinérgica conhecida. Na etapa 2, foi incluído um novo medicamento, sendo que 35 medicamentos que constavam nessa etapa já estavam relacionados na escala. Já na etapa 3, foram incluídos 67 medicamentos, sendo que 115 medicamentos foram identificados nessa fase.

A escala brasileira de atividade anticolinérgica com os respectivos escores é apresentada na tabela 2. Dos medicamentos, 45 (36,0%) receberam pontuação 3, 13

Tabela 2. Escala brasileira de medicamentos com atividade anticolinérgica

| Escore 3 | | Escore 2 | | Escore 1 | |
|----------|---|----------|---|----------|--|
| ATC | Medicamento | ATC | Medicamento | ATC | Medicamento |
| A03BA04 | Alcaloides totais de beladona ^{a, f, a, c, e, f} | N04BB01 | Amantadina ^{g, i, l, n} | N03AG01 | Ácido valproico ^{d, n} |
| N06AA09 | Amitriptilina ^{b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, l, n} | M03BX01 | Baclofeno ^{b, f, g, n} | N05BA12 | Alprazolam ^{d, f, i, k, n} |
| A03BA01 | Atropina ^{a, c, d, f, g, h, i, k, l, n} | N03AF01 | Carbamazepina ^{d, i, n} | J01CA01 | Ampicilina ^{d, n} |
| N04AA02 | Biperideno ^{a, n} | A02BA01 | Cimetidina ^{d, g, n} | C07AB03 | Atenolol ^{f, i, n} |
| R06AB01 | Bronfeniramina ^{a, b, c, d, i, n} | M03BB03 | Clorzoxazona ^{a, b} | L04AX01 | Azatioprina ^{d, n} |
| R06AE01 | Buclicina ^b | N05AA02 | Cetirizina ^{f, g, k, n} | G02CB01 | Bromocriptina ^{d, l, n} |
| A03BB01 | Butilescopolamina, brometo ^a | N07BC02 | Levomepromazina ^{b, l, m, n} | N06AX12 | Bupropiona ^{f, l, n} |
| R06AA08 | Carbinoxamina ^{b, c, d, i} | N03AF02 | Metadona ^{f, n} | C09AA01 | Captopril ^{d, l, n} |
| M03BA02 | Carisoprodo ^{l, b, g} | N02AB02 | Oxcarbazepina ^{d, i, n} | N05AN01 | Carbonato de lítio ^{h, k, l, n} |
| M03BX08 | Ciclobenzaprina ^{b, c, g, h} | N05AG02 | Petidina ^{d, i, l, n} | J01DC01 | Cefoxitina ^{d, n} |
| R06AX02 | Ciproptadina ^{b, c, g, k, l, n} | R01BA02 | Pimizida ^{d, i, l, n} | L04AD01 | Ciclosporina ^{d, n} |
| R06AA04 | Clemastina ^{b, c, d, i} | R06AE07 | Pseudoefedrina ^{a, b, g, k, n} | N06AB04 | Citalopram ^{h, k, l, m, n} |
| N06AA04 | Clomipramina ^{b, c, d, e, i, l, n} | N05AH04 | Quetiapina ^{b, f, j, l, n} | N03AE01 | Clonazepam ^{d, k, m, n} |
| R06AB04 | Clorfeniramina ^{b, c, d, e, f, g, i, k, n} | | | N05BA02 | Clordiazepóxido ^{a, d, f, n} |
| N05AA01 | Clorpromazina ^{b, c, d, e, f, g, i, l, n} | | | C03BA04 | Cortalidona ^{d, i, n} |
| N05AH02 | Clozapina ^{b, c, d, h, i, j, l, n} | | | R05DA04 | Codéina ^{d, f, i, k, m, n} |
| G04BD10 | Darifenacina ^{a, c, d, i} | | | M04AC01 | Colchicina ^{a, n} |

* Medicamentos comercializados apenas em dose fixa combinada; ¹ extrato fluido de *Atropa belladonna* Linné; ² fármacos anticolinérgicos descritos por Puustinen et al.,⁽²⁴⁾ e Brown et al.,⁽²⁵⁾ ³ fármacos com atividade anticolinérgica conhecida descritos por Nishitani et al.,⁽²⁾ Salahudeen et al.,⁽³⁾ Hilmer et al.,⁽²²⁾ e Puustinen et al.,⁽²⁴⁾ ⁴ fármacos com atividade anticolinérgica forte descritos por *2015 American Geriatrics Society Beers Criteria*; ⁵ *Anticholinergic Drug Scale*; ⁶ *Anticholinergic Burden Classification*; ⁷ *Clinician-Rated Anticholinergic Score*; ⁸ *Anticholinergic Risk Scale*; ⁹ *Serum Anticholinergic Activity*; ¹⁰ *Anticholinergic Cognitive Burden Scale*; ¹¹ *Anticholinergic Activity Scale*; ¹² *Anticholinergic Load Scale*; ¹³ *Anticholinergic Effect on Cognition*; ¹⁴ *Muscarinic Acetylcholinergic Receptor ANTAGONIST Exposure*; ¹⁵ *Anticholinergic Impregnation Scale*.⁽³⁾

continua...

...Continuação

Tabela 2. Escala brasileira de medicamentos com atividade anticolinérgica

| Escore 3 | | Escore 2 | | Escore 1 | |
|----------|--|----------|--|----------|-------------|
| ATC | Medicamento | ATC | Medicamento | ATC | Medicamento |
| N06AA01 | Desipramina ^{b, c, d, i} | R06AX27 | Desloratadina ^b | | |
| R06AB06 | Dexbronfeniramina ^{a, b, c} | H02AB02 | Dexametasona ^{d, n} | | |
| R06AB02 | Dexclorfeniramina ^{b, c, e, k, n} | N05BA01 | Diazepam ^{d, f, i, j, k, l, m, n} | | |
| R06AA02 | Difenidramina ^{b, c, d, f, g, i, n} | C01AA05 | Digoxina ^{d, i, j, k, n} | | |
| R06AA02 | Dimenidrinato ^{b, c, d, i, n} | C08DB01 | Diltiazem ^{d, n} | | |
| R06AA09 | Doxilamina ^{a, b, c} | B01AC07 | Dipiridamol ^{d, i} | | |
| N05AB02 | Flufenazina ^{b, g, k, n} | A03FA03 | Domperidona ^{b, k, l, m, n} | | |
| N05BB01 | Hidroxizina ^{b, c, d, e, g, i, n} | N04BX02 | Entacapona ^{g, n} | | |
| A03BA03 | Hiosciamina ^{a, c, d, g, h, i} | N06AB10 | Escitalopram ^{h, k, m} | | |
| A03CB04 | Homatropina ^{a, c, f} | A02BA03 | Famotidina ^{d, n} | | |
| N06AA02 | Imipramina ^{b, c, d, e, f, g, i, k, l, n} | N03AA02 | Fenobarbital ^{f, j} | | |
| R03BB01 | Ipratrópio ^{a, j, n} | N01AH01 | Fentanil ^{d, i, l, m, n} | | |
| N06AA21 | Maprotilina ^{b, e, n} | R06AX26 | Fexofenadina ^b | | |
| R06AE05 | Meclizina ^{b, c, d, g, i} | N06AB03 | Fluoxetina ^{d, f, h, k, l, m, n} | | |
| N06AA10 | Nortriptilina ^{b, c, d, f, i, j, l, n} | N06AB08 | Fluvoxamina ^{d, i, k, n} | | |
| N05AH03 | Olanzapina ^{b, c, i, j} | C03CA01 | Furosemida ^{d, i, j} | | |
| M03BC01 | Orfenadrina ^{a, b, c, d, e, i, j, l} | J01GB03 | Gentamicina ^{d, n} | | |
| G04BD04 | Oxibutinina ^{a, c, d, e, g, i, j, l, n} | N05AD01 | Haloperidol ^{b, g, i, m, n} | | |
| N06AB05 | Paroxetina ^{c, i, j} | C02DB02 | Hidralazina ^{d, i} | | |
| R06AD02 | Prometazina ^{b, c, d, g, i, l, n} | H02AB09 | Hidrocortisona ^{d, i, n} | | |
| G04BD08 | Solifenacina ^{a, c, n} | C01DA08 | Isossorbida ^{d, i, n} | | |
| N05AC02 | Tioridazina ^{b, c, d, f, g, h, i, j} | R06AE09 | Levocetirizina ^{b, m} | | |
| R03BB04 | Tiotrópio ^a | N04BA02 | Levodopa + carbidopa ^{f, g, k, n} | | |
| M03BX02 | Tizanidina ^{b, g, n} | A07DA03 | Loperamida ^{d, f, i, k, m} | | |
| G04BD07 | Tolterodina ^{a, c, d, f, h, i, k, n} | R06AX13 | Loratadina ^{b, f, k} | | |
| N04AA01 | Triexfenidila ^{a, c, d, e, f, i, j, l, n} | N05BA06 | Lorazepam ^{d, n} | | |
| N05AB06 | Trifluoperazina ^{b, c, g, i} | H02AB04 | Metilprednisolona ^{d, n} | | |
| R06AX07 | Tripolidina ^{b, c} | A03FA01 | Metoclopramida ^{b, g, k, n} | | |
| | | C07AB02 | Metoprolol ^{f, i, n} | | |
| | | N05CD08 | Midazolam ^{d, n} | | |
| | | N06AX11 | Mirtazapina ^{g, h, l, m, n} | | |
| | | N02AA01 | Morfina ^{d, f, i, m, n} | | |
| | | C08CA05 | Nifedipino ^{d, i, n} | | |
| | | N02AA05 | Oxicodona ^{d, f, k, m, n} | | |
| | | J01CA12 | Piperacilina ^{a, d, n} | | |
| | | N04BC05 | Pramipexol ^{g, n} | | |
| | | H02AB06 | Prednisolona ^{d, l, n} | | |
| | | H02AB07 | Prednisona ^{d, i, n} | | |
| | | A02BA02 | Ranitidina ^{g, h, i, k, m, n} | | |
| | | N05AX08 | Risperidona ^{b, f, g, i, k, m, n} | | |
| | | N04BD01 | Selegilina ^{g, n} | | |
| | | N06AB06 | Sertralina ^{d, f, l, n} | | |
| | | R03DA04 | Teofilina ^{d, i, m, n} | | |
| | | N02AX02 | Tramadol ^{d, m, n} | | |
| | | N02AX05 | Trazodonal ^{f, g, i, m, n} | | |
| | | H02AB08 | Triancinolona ^{d, n} | | |
| | | C03DB02 | Triantereno ^{a, d, i, n} | | |
| | | J01XA01 | Vancomicina ^{d, n} | | |
| | | B01AA03 | Varfarina ^{d, n} | | |
| | | N06AX16 | Venlafaxina ^{f, k} | | |

* Medicamentos comercializados apenas em dose fixa combinada; ¹ extrato fluido de *Atropa belladonna* Linné; ² fármacos anticolinérgicos descritos por Puustinen et al.;²⁴ e Brown et al.;²⁵ ³ fármacos com atividade anticolinérgica conhecida descritos por Nishtala et al.;²⁶ Salahudeen et al.;²⁷ Hilmer et al.;²⁸ e Puustinen et al.;²⁹ ⁴ fármacos com atividade anticolinérgica forte descritos por 2015 American Geriatrics Society Beers Criteria;³⁰ ⁵ Anticholinergic Drug Scale;³¹ ⁶ Anticholinergic Burden Classification;³² ⁷ Clinician-Rated Anticholinergic Score;¹⁰ ⁸ Anticholinergic Risk Scale;¹¹ ⁹ Serum Anticholinergic Activity;¹² ¹⁰ Anticholinergic Cognitive Burden Scale;¹³ ¹¹ Anticholinergic Activity Scale;¹⁴ ¹² Anticholinergic Load Scale;¹⁵ ¹³ Anticholinergic Effect on Cognition;¹⁶ ¹⁴ Muscarinic Acetylcholinergic Receptor ANTAGONIST Exposure;¹⁷ ¹⁵ Anticholinergic Impregnation Scale.³

(10,4%) pontuação 2 e 67 (53,6%) pontuação 1. Considerando a classificação ATC nível 1, grupo anatômico, identificou-se que 52 (41,6%) medicamentos pertenciam ao sistema nervoso, 24 (19,2%) ao sistema respiratório, 11 (8,8%) ao sistema cardiovascular, 11(8,8%) ao trato alimentar e metabolismo, e 11 (8,8%) ao sistema geniturinário e hormônios sexuais. A análise segundo a classificação ATC nível 3, subgrupo farmacológico, mostrou que os antidepressivos e antipsicóticos foram os fármacos do sistema nervoso com maior proporção na escala. Os anti-histamínicos de uso sistêmico corresponderam à maior proporção dos fármacos do sistema respiratório. Já nos demais sistemas não houve predomínio de um subgrupo farmacológico.

Os fármacos buclizina, brometo de butilescopolamina, dexbronfeniramina, doxilamina, tiotrópio, tripolidina, clorzoxazona e fexofenadina não constam em escalas já publicadas.

DISCUSSÃO

A escala brasileira de atividade anticolinérgica abrange medicamentos disponíveis no país e não relacionados em outras escalas, contemplando as especificidades do mercado nacional. O número de medicamentos é próximo ao de escalas mais abrangentes, como ADS,⁽⁵⁾ ALS⁽¹⁵⁾ e AIS.⁽³⁾

A sistemática aplicada para o desenvolvimento da escala é simples e propiciou a identificação de mais medicamentos do que uma simples compilação de escalas prévias. Além disso, a escala pode ser atualizada facilmente, consultando os códigos selecionados referentes ao nível 4 da classificação ATC, propiciando a adaptação à realidade dos medicamentos registrados em outros países ou a inclusão de medicamentos lançados no Brasil. Mais de um terço da escala abrange medicamentos com alta atividade anticolinérgica constantes na *2015 American Geriatrics Society Beers Criteria*⁽²⁶⁾ e podem ser atualizados consultando a versão mais recente dos referidos critérios.

Na escala desenvolvida, a maioria dos medicamentos teve atividade anticolinérgica igual a 1. Porém, medicamentos com atividade anticolinérgica baixa devem ser considerados, já que a toxicidade de anticolínicos resulta, muitas vezes, da carga anticolinérgica acumulada, e não do efeito de um único fármaco.⁽²⁸⁾ Em estudo australiano com idosos residentes na comunidade com e sem demência, identificou-se, em ambos os grupos, que os fármacos com nível 1 foram os maiores contribuintes para carga anticolinérgica (64 a 70%), seguidos por fármacos de nível de 3 (20 a 29%) e nível 2, que

contribuíram com menos do que 10% na carga anticolinérgica total da população.⁽²⁹⁾

O conhecimento dos profissionais de saúde sobre os medicamentos potencialmente perigosos para idosos é muito deficiente, assim como sobre fármacos com atividade anticolinérgica. Estudo britânico mostrou que apenas 37% dos profissionais de saúde pesquisados foram capazes de avaliar a carga anticolinérgica.⁽²⁹⁾ Nesse sentido, a disponibilidade de escalas nacionais de atividade anticolinérgica é importante para otimizar a prescrição e contribuir para uma farmacoterapia segura.

O trabalho multidisciplinar e/ou interdisciplinar contribui para a redução do número de medicamentos com atividade anticolinérgica. Em estudo realizado com pacientes psiquiátricos, as intervenções realizadas em conjunto por médicos e farmacêuticos contribuíram para a redução da carga anticolinérgica, o que resultou em melhora significativa da memória e da qualidade de vida dos pacientes.⁽³⁰⁾

Medir a atividade anticolinérgica sérica é um método caro e não está disponível na maioria dos serviços de saúde. Desta forma, o desenvolvimento de uma escala nacional de atividade anticolinérgica é uma estratégia útil e prática para os profissionais da saúde, pois pode contribuir para o processo de tomada de decisão clínica, orientando a seleção e a prescrição de medicamentos mais seguros, na identificação de pacientes com maior risco de reações adversas, devido à carga anticolinérgica, além de contribuir com as pesquisas farmacoepidemiológicas, propiciando mensurações mais exatas e ampliando o conhecimento sobre os impactos da sobrecarga anticolinérgica nos resultados em saúde de idosos, pacientes psiquiátricos e com doença de Parkinson.^(4,5,11)

A mensuração da atividade anticolinérgica empregando escalas apresenta grande variabilidade devido à falta de consenso entre os fármacos incluídos e os *rankings* dos escores. A sistemática de desenvolvimento da escala brasileira, empregando a classificação ATC e fundamentada em grupos terapêuticos referentes a fármacos anticolínicos, com atividade anticolinérgica conhecida e com alta atividade anticolinérgica descritos no *2015 American Geriatrics Society Beers Criteria*,⁽²⁶⁾ está em consonância com a recomendação de buscar uma padronização das escalas e a adaptação aos mercados nacionais.⁽¹⁾

A escala brasileira apresenta limitações por não incluir informações sobre dose, recomendação já incorporada na escala MARANTE.⁽⁴⁾ A incorporação da dose nas escalas propicia a mensuração da exposição a anticolínicos com maior acurácia. A dose é importante, especialmente em idosos, em função das alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas rela-

cionadas ao envelhecimento. A via de administração também não foi incluída, porém é importante explicitar que medicamentos administrados por via oftálmica foram excluídos, quando a indicação era como agente diagnóstico, não caracterizando exposição continuada. Outra limitação é a pesquisa bibliográfica restrita ao Pubmed/MEDLINE® e ao idioma inglês. Entretanto, a estratégia de busca abrangente permitiu identificar um número elevado de escalas e três revisões sistemáticas.

A validação da escala em diferentes cenários assistenciais é o próximo passo, assim como a comparação com as escalas disponíveis. Outras perspectivas de investigação devem contemplar a inclusão de informações sobre os medicamentos inseridos na escala relativas à dose mínima efetiva, à permeabilidade da barreira hematoencefálica, à regulação de transporte transmembrana por glicoproteína P e ao subtipo de receptor que atua. É essencial também investigar medidas para padronizar os escores de medicamentos incluídos nas listas de atividade anticolinérgica.

CONCLUSÃO

A metodologia de desenvolvimento da escala brasileira de atividade anticolinérgica é simples e sistematizada. A escala com 125 medicamentos contempla as especificidades do mercado farmacêutico brasileiro e permite avaliar o impacto da carga anticolinérgica nos resultados em saúde, especialmente de idosos, pacientes psiquiátricos e com doença de Parkinson. Além disso, pode contribuir com as pesquisas farmacoepidemiológicas propiciando mensurações mais exatas da atividade anticolinérgica.

INFORMAÇÃO DOS AUTORES

Nery RT: <http://orcid.org/0000-0002-4106-5850>

Reis AM: <http://orcid.org/0000-0002-0017-7338>

REFERÊNCIAS

- Durán CE, Azermai M, Vander Stichele RH. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(7):1485-96.
- Nishtala PS, Salahudeen MS, Hilmer SN. Anticholinergics: theoretical and clinical overview. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(6):753-68. Review.
- Briet J, Javelot H, Heitzmann E, Weiner L, Lameira C, D'Athis P, et al. The anticholinergic impregnation scale: Towards the elaboration of a scale adapted to prescriptions in French psychiatric settings. *Therapie*. 2017;72(4):427-37.
- Klamer TT, Wauters M, Azermai M, Durán C, Christiaens T, Elseviers M, et al. A novel scale linking potency and dosage to estimate anticholinergic exposure in older adults: the muscarinic acetylcholinergic receptor ANTagonist exposure scale. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2017;120(6):582-90.
- 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):1481-6.
- Kalisch Ellett LM, Pratt NL, Ramsay EN, Barratt JD, Roughead EE. Multiple anticholinergic medication use and risk of hospital admission for confusion or dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(10):1916-22.
- Tan ECK, Sluggert JK, Johnell K, Onder G, Elseviers M, Morin L, Vetrano DL, Wastesson JW, Fastbom J, Taipale H, Tanskanen A, Bell JS; Optimizing Geriatric Pharmacotherapy through Pharmacoepidemiology Network (OPPEN) Group. Research priorities for optimizing geriatric pharmacotherapy: an international consensus. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19(3):193-9.
- Salahudeen MS, Hilmer SN, Nishtala PS. Comparison of anticholinergic risk scales and associations with adverse health outcomes in older people. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(1):85-90.
- Ancelin ML, Artero S, Portet F, Dupuy AM, Touchon J, Ritchie K. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ*. 2006;332(7539):455-9.
- Han L, Agostini JV, Allore HG. Cumulative anticholinergic exposure is associated with poor memory and executive function in older men. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(12):2203-10.
- 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):508-13.
- Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, Lehman ME, Greenspan A, Mahmoud RA, et al. Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(7):1333-41.
- 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):311-20.
- Ehrt U, Broich K, Larsen JP, Ballard C, Aarsland D. Use of drugs with anticholinergic effect and impact on cognition in Parkinson's disease: a cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(2):160-5.
- Sittironnarit G, Ames D, Bush AI, Faux N, Flicker L, Foster J, Hilmer S, Lautenschlager NT, Maruff P, Masters CL, Martins RN, Rowe C, Szoeke C, Ellis KA; AIBL research group. Effects of anticholinergic drugs on cognitive function in older Australians: results from the AIBL study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;31(3):173-8.
- Bishara D, Harwood D, Sauer J, Taylor DM. Anticholinergic effect on cognition (AEC) of drugs commonly used in older people. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017;32(6):650-6.
- Villalba-Moreno AM, Alfaro-Lara ER, Perez-Guerrero MC, Nieto-Martin MD, Santos-Ramos B. Systematic review on the use of anticholinergic scales in poly pathological patients. *Arch Gerontol Geriatr*. 2016;62:1-8. Review. Erratum in: *Arch Gerontol Geriatr*. 2016;64:178-80.
- Sweetman SC. *Martindale: the complete drug reference*. 37a ed. London: Pharmaceutical Press; 2011. 4142 p.
- Mayer T, Meid AD, Saum KU, Brenner H, Schöttker B, Seidling HM, et al. Comparison of Nine Instruments to calculate anticholinergic load in a large cohort of older outpatients: association with cognitive and functional decline, falls, and use of laxatives. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2017;25(5):531-40.
- Cancelli I, Beltrame M, D'Anna L, Gigli GL, Valente M. Drugs with anticholinergic properties: a potential risk factor for psychosis onset in Alzheimer's disease? *Expert Opin Drug Saf*. 2009;8(5):549-57. Review.
- American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(4):616-31. Review.
- Gray SL, Anderson ML, Dublin S, Hanlon JT, Hubbard R, Walker R, et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med*. 2015;175(3):401-7.
- Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, Ling SM, Windham BG, Harris TB, Shorr RI, Bauer DC, Abernethy DR; Health ABC Study. Drug burden index score and functional decline in older people. *Am J Med*. 2009;122(12):1142-9.e1-2.
- Puustinen J, Nurminen J, Vahlberg T, Lyles A, Isoaho R, Riihã I, et al. CNS medications as predictors of precipitous cognitive decline in the cognitively disabled aged: a longitudinal population-based study. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2012;2(1):57-68.

25. Brown JH, Laiken N. Agonistas e antagonistas de receptores muscarínicos. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollman BC, editors. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman*. 12a ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2012. p.219-37.
26. American Geriatrics Society (AGS). American Geriatrics Society 2015 Update Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(11):2227-46.
27. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consulta a medicamentos e hemoderivados [Internet]. Rio de Janeiro: ANVISA; 2018 [citado 2018 Set 4]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
28. Pfistermeister B, Tumena T, Gaßmann KG, Maas R, Fromm MF. Anticholinergic burden and cognitive function in a large German cohort of hospitalized geriatric patients. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171353.
29. Mate KE, Kerr KP, Pond D, Williams EJ, Marley J, Disler P, et al. Impact of multiple low-level anticholinergic medications on anticholinergic load of community-dwelling elderly with and without dementia. *Drugs Aging*. 2015; 32(2):159-67.
30. Lupu AM, Clinebell K, Gannon JM, Ellison JC, Chengappa KN. Reducing anticholinergic medication burden in patients with psychotic or bipolar disorders. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(9):e1270-5.