



Aplicabilidade da Escala de Risco Anticolinérgico em idosos hospitalizados

Applicability of Anticholinergic Risk Scale in hospitalized elderly persons

128

Milton Luiz Gorzoni¹
Renato Moraes Alves Fabbri¹

Resumo

Objetivo: definir a aplicabilidade da Escala de Risco Anticolinérgico (ARS) pelo grau de risco anticolinérgico, como indicador de risco de *delirium* em idosos hospitalizados. **Método:** análise de prontuários ao término da internação de idosos hospitalizados em leitos de clínica médica de hospital de ensino pela ARS. Traduziu-se e adaptou-se a ARS aos medicamentos em uso no Brasil. Utilizou-se a versão traduzida e validada por Fabbri et al. do *Confusion Assessment Method* (CAM) para o diagnóstico clínico de *delirium*. Dividiu-se a casuística por sexo e por idade para análise dessas variáveis quanto ao uso de medicamentos anticolinérgicos pela ARS e a associação com *delirium*. **Resultados:** foram analisados os prontuários de 123 idosos com idade média de 72,7 ($\pm 9,2$) anos. Consumo médio de 6,1 ($\pm 3,0$) medicamentos não listados na ARS (alguns com ação anticolinérgica como Ipratrópio e Escopolamina) e de 0,9 ($\pm 0,6$) listados (Metoclopramida, Ranitidina, Atropina, Haloperidol e Risperidona). Pontuação ≥ 3 em quatro idosos (3,3% do total de casos). Observou-se *delirium* em 27 pacientes (21,9% do total), nenhum deles com mais de 2 pontos na ARS. Não houve significância estatística na associação entre *delirium* em relação ao sexo e a idade. **Conclusão:** a pontuação média da ARS foi baixa na população estudada, não se correlacionando ao *delirium*. A ARS não abrange todos os anticolinérgicos, merecendo este estudo desdobramento em enfermagem geriátrica para efeito comparativo.

Palavras-chave: Idoso. Antagonistas Colinérgicos. Preparações Farmacêuticas. Medicamentos. Doença Iatrogênica.

Abstract

Objective: to define the applicability of the Anticholinergic Risk Scale (ARS) as a risk indicator of delirium in hospitalized elderly persons. **Method:** the medical records of elderly patients hospitalized in the medical wards of a teaching hospital were analyzed with the ARS, translated and adapted for medicines used in Brazil. The version of the Confusion Assessment Method (CAM) for the clinical diagnosis of delirium translated and validated by Fabbri et al. was used. Individuals aged ≥ 60 years were included in the evaluation of drug use. The sample was divided by gender and age to analyze the effect of these variables on the use of anticholinergic drugs based on the ARS, and association with delirium. **Results:** 123 elderly persons, 47 men and 76 women, with a mean age of

Keywords: Elderly. Cholinergic Antagonists. Pharmaceutical Preparations. Iatrogenic Disease.

¹ Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, Departamento de Clínica Médica. São Paulo, São Paulo, Brasil

72.7(\pm 9.2) years were included. The average consumption of drugs not listed in the ARS (some with anticholinergic action as Ipratropium and Scopolamine) was 6.1(\pm 3.0) and the average number of drugs used listed in the ARS (Metoclopramide, Ranitidine, Atropine, Haloperidol and Risperidone) was 0.9 \pm 0.6. Four elderly persons had a score \geq 3 (3.3% of total cases). Delirium was observed in 27 patients (21.9% of the total), none of whom scored more than two ARS points. There was no statistical significance regarding gender, age and delirium. *Conclusion:* the average score of the ARS was low among this population, and did not correlate with delirium. The ARS does not cover all anticholinergics, meaning this study should be repeated in a geriatric ward for comparison.

INTRODUÇÃO

Medicamentos anticolinérgicos frequentemente provocam efeitos adversos em idosos¹⁻⁴. No entanto, fazem parte da terapêutica medicamentosa em várias situações e doenças, como incontinência urinária e doença de Parkinson, comuns nesse segmento etário³. Como prescrever esses medicamentos com o menor risco iatrogênico em idosos?

Rudolph et al.⁵ desenvolveram a Escala de Risco Anticolinérgico (ARS) baseada em publicações sobre medicamentos e farmacologia do envelhecimento, buscando criar uma ferramenta simples para estimar o risco de efeitos colaterais por anticolinérgicos. A ARS é dividida em quatro grupos de fármacos pontuados de 0 a 3 (nenhum ou efeito limitado; moderado; forte; muito forte, respectivamente), sendo o risco proporcional à soma dos pontos dos medicamentos utilizados pelo paciente; considerando risco grave a somatória final maior ou igual a 3.

A metodologia da ARS⁵ envolveu três revisões independentes (um geriatra e dois farmacologistas) dos 500 medicamentos mais prescritos pelo *Veterans Affairs Boston Health Care System*, onde identificaram os fármacos com potencial conhecido de desenvolver efeitos colaterais anticolinérgicos. Apresentações tóxicas, oftalmológicas, otológicas e inalatórias foram excluídas dessa análise. Definiram a inclusão dos medicamentos na ARS e sua pontuação de risco anticolinérgico baseados em três revisões: a) Programa de busca de drogas psicoativas *KiBank data base 18* do *National Institute of Mental Health*: para determinar a constante de dissociação (pKi) para o receptor colinérgico; b) *Microdex*: revisão baseada em evidências dos medicamentos registrados no *Food and Drug Administration* (FDA) para definir as taxas de eventos adversos anticolinérgicos comparadas com as de placebo e; c) *Medline*: busca ativa de literatura

relacionada a efeitos adversos anticolinérgicos. A classificação dos medicamentos em escala de 0 a 3, quanto ao efeito anticolinérgico baseou-se na inclusão do fármaco nas três análises e no acordo entre os pesquisadores quanto ao potencial anticolinérgico de cada droga isoladamente.

Justifica-se assim o presente estudo, pois este trabalho pretende responder a seguinte pergunta: a ARS seria de utilidade prática para avaliação de idosos internados em enfermaria de clínica médica quanto ao risco de iatrogenia medicamentosa por fármacos de ação anticolinérgica e/ou a associação desse grupo medicamentoso com o diagnóstico clínico de *delirium*, visto que a associação desse estado de confusão mental aguda com fármacos de ação anticolinérgica é frequente?

O objetivo deste estudo relacionou-se a avaliar a aplicabilidade da ARS, pelo grau de risco anticolinérgico, como indicador de risco de *delirium* em idosos hospitalizados em enfermaria de clínica médica de hospital de ensino.

MÉTODO

Análise de prontuários ao término da internação de idosos hospitalizados em leitos de clínica médica de hospital de ensino pela ARS⁵ adaptada à farmacopeia brasileira (Quadro 1). Fez-se a tradução para o português e a adaptação da ARS aos medicamentos em uso no Brasil para a realização do presente estudo, cujo objetivo primário foi o de verificar sua praticidade na realidade brasileira. Utilizaram-se os grupos de fármacos com pontuação de 1 a 3 (efeito moderado, forte e muito forte, respectivamente) e considerou-se risco grave a somatória final de pontos maior ou igual a 3 (Quadro 1).

Quadro 1. Medicamentos comercializados no Brasil e relacionados na Escala de Risco Anticolinérgico (Rudolph et al.⁵). São Paulo, SP, 2012.

Medicamentos com efeito anticolinérgico		
Muito forte 3 pontos por fármaco	Forte 2 pontos por fármaco	Moderado 1 ponto por fármaco
Amitriptilina	Amantadina	Carbidopa-Levodopa
Atropina	Baclofeno	Entacapona
Benzotropina	Cetirizina	Haloperidol
Carisoprodol	Cimetidina	Metocarbamol
Ciproheptadina	Clozapina	Metoclopramida
Clorfeniramina	Ciclobenzaprina	Mirtazapina
Clorpromazina	Desipramina	Paroxetina
Diciclomina	Loperamida	Pramipexol
Difenidramina	Nortriptilina	Quetiapina
Flufenazina	Olanzapina	Ranitidina
Hidroxizina	Proclorperazina	Risperidona
Hiosciamina	Pseudoefedrina	Selegilina
Imipramina	Tolterodina	Trazodona
Meclizina		Ziprasidona
Oxibutinina		
Perfenazina		
Prometazina		
Tioridazina		
Tiotixena		
Tizanidina		
Trifluoperazina		

Risco grave: somatória final de pontos ≥ 3 .

Foram incluídos nesta pesquisa os pacientes em uso de medicamentos, em internação hospitalar e com idade maior ou igual a 60 anos. Estabeleceu-se o diagnóstico clínico de *delirium* pela versão em português do *Confusion Assessment Method* (CAM) traduzida e validada por Fabbri et al.¹² e utilizado rotineiramente na prática clínica brasileira desde sua publicação em 2001. Classificou-se os casos positivos pelos subtipos motores do *delirium*¹³: a) *delirium hiperativo*: Evidência definida nas 24 horas anteriores ao diagnóstico com pelo menos dois desses sintomas: Atividade motora quantitativamente aumentada, perda do controle da atividade, inquietação, perambulação; b) *delirium hipoativo*: Evidência definida nas 24 horas anteriores ao diagnóstico com pelo menos dois desses sintomas: Atividade reduzida significativamente, velocidade diminuída dos movimentos, baixa atenção com o ambiente circunvizinho, fala reduzida significativamente,

velocidade diminuída da fala, indiferença, agilidade reduzida; c) *delirium misto*: Evidência dos dois subtipos anteriores (hiper e hipoativo) nas 24 horas anteriores; d) *delirium não motor*: Ausência dos sintomas listados em *a* e *b* que definem os subtipos hiperativo e hipoativo nas 24 horas anteriores.

Considerando-se que *delirium* é uma síndrome de causa orgânica e multifatorial, não necessariamente de fácil determinação etiológica, optou-se pela não discriminação dos pacientes quanto ao grau de gravidade, agudização ou disfunção cognitiva prévia. Permitiu-se assim a utilização do diagnóstico sindrômico de *delirium* de forma genérica para se ater à proposta básica deste estudo, ou seja, determinar o grau de impacto do uso de medicamentos com potencial anticolinérgicos em pacientes com o diagnóstico de *delirium* pelo CAM¹² na presente casuística.

Os prontuários e os pacientes da presente casuística (idosos internados em leitos de clínica médica de um hospital de ensino) sofreram análise conjunta dos dois autores deste estudo (médicos geriatras), sequencialmente, às internações durante o ano de 2011.

Tendo em vista que a população de idosos hospitalizados forma o grupo de maior risco de iatrogenias medicamentosas, considerou-se a presente casuística como amostra por conveniência. Isto decorreu também da maior acessibilidade a esse grupo de pacientes, sua facilidade operacional e baixo custo. Assumindo o presente estudo como piloto dessa linha de pesquisa, aceitou-se o risco sobre o menor potencial de generalizações dos resultados baseados nesse método de pesquisa, mas de utilidade prática na instituição onde foi realizado.

A análise estatística utilizou o Teste qui-quadrado (Teste de Yates corrigido ou Teste exato de Fisher), dividindo a casuística entre homens e mulheres com o propósito de análise do sexo em relação ao uso de medicamentos anticolinérgicos pela ARS e a associação com *delirium* e por idade ($<$ e ≥ 80 anos) com igual propósito de análise, relacionando faixa de idade (idosos e muito idosos) com o uso de medicamentos anticolinérgicos pela ARS e com o diagnóstico de *delirium*. Considerando-se as prescrições de 120 idosos e valores da ARS ≥ 3 entre 5,0 e 2,5% da população estudada, estimou-se que a casuística entre 105 e 109 internados apresentaria valor significativo quanto aos resultados.

O presente estudo faz parte do projeto nº 418/08 aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, instituição onde o estudo foi realizado.

RESULTADOS

Analisaram-se prontuários de 123 idosos (47 homens e 76 mulheres), idade média de 72,7 ($\pm 9,2$) anos. Consumo médio de 6,1 ($\pm 3,0$) medicamentos não listados na ARS⁵ (alguns com ação anticolinérgica como Ipratrópio e Escopolamina)^{14,15} e de 0,9 ($\pm 0,6$) listados: 1) Metoclopramida: em 80 prontuários,

utilizados sintomaticamente; 2) Ranitidina: em 21 prontuários; 3) Atropina: em três prontuários; 4) Haloperidol: em três prontuários; 5) Risperidona: em um prontuário.

Medicamentos utilizados de forma sintomática foram tomados em pelo menos uma ocasião para serem incluídos na presente lista. A prescrição dos dois psicofármacos referidos (Haloperidol e Risperidona) ocorreu posteriormente ao diagnóstico clínico de *delirium*.

Pontuação pela ARS de zero em 31 pacientes (25,2% do total de casos), um em 75 (60,9%), dois em 12 (9,8%) e ≥ 3 em cinco idosos (4,1% do total analisado).

Observou-se *delirium* (16 hipoativos, cinco mistos e seis hiperativos) em 27 pacientes (21,9% do total), nenhum deles com mais de 2 pontos na ARS. Não houve significância estatística quando se relacionou individualmente a ARS à idade, ao sexo ou ao *delirium*.

DISCUSSÃO

Medicamentos anticolinérgicos, particularmente em idosos, apresentam potencial de desencadear efeitos adversos graves como quedas, disfunção cognitiva e *delirium*^{1-11,14} e contribuem também para o aumento da mortalidade nesse segmento etário^{1,3,6,9}.

Encontram-se citações sobre fármacos com propriedades anticolinérgicas em várias listas e critérios de medicamentos potencialmente inapropriados (MPI) para idosos publicados entre 2003 e 2012¹⁵⁻¹⁹. Define-se MPI como fármacos com risco de provocar efeitos colaterais superior aos benefícios em idosos.

Essas listas e critérios são úteis na prática clínica, mas apenas citam e justificam a inclusão dos MPI, não quantificando o grau de risco de cada medicamento de provocar efeitos colaterais. Há a citação de vários anticolinérgicos como anti-histamínicos de primeira geração^{15,16,18,19}, antiespasmódicos sistêmicos^{15,19} ou urinários¹⁶⁻¹⁹, disopiramida^{15,19}, antidepressivos tricíclicos^{15,16,18,19}, antipsicóticos de primeira geração^{15,16,18}, relaxantes

musculares^{15,19}, dimenidrinato¹⁶, doxilamina^{16,18} e difenidramina¹⁶. Parcela desses medicamentos com propriedades anticolinérgicas encontram-se na ARS⁵ adaptada à farmacopeia brasileira, mas correspondem a aproximadamente 40,0% de todos os fármacos listados (19, do total de 48). Agregam-se, principalmente, na lista de medicamentos com 3 pontos de risco anticolinérgico (15, dos 21 fármacos), ou seja, entre os mais propícios a desenvolverem efeitos adversos.

Nota-se assim que a ARS preenche lacuna das listas e critérios de MPI para idosos, visto que propicia análise mais refinada do risco anticolinérgico, detectando medicamentos com ação anticolinérgica mais fraca e permitindo a somatória do risco de toda a medicação prescrita. Mas, entre os estudos publicados⁶⁻¹¹, há observações que sugerem limitações em sua aplicação na prática clínica.

Avaliações de casuísticas hospitalares^{6,9} associaram altas pontuações na ARS ao maior risco de mortalidade em idosos, fato esse não observado em instituições asilares¹¹. Pode-se imputar essa discrepância ao número reduzido de estudos e a dinâmicas assistenciais e populações diferentes em hospitais e instituições asilares.

Semelhante ao observado no presente estudo, Gouraud-Tanguy et al.⁷ não detectaram maior número de efeitos colaterais centrais, como *delirium*, em idosos hospitalizados. Ambas casuísticas originaram-se de enfermarias acadêmicas, com estrutura assistencial que permite o diagnóstico precoce de *delirium* e a não prescrição de medicamentos anticolinérgicos nesses casos, fatos que podem justificar esse resultado negativo.

Curiosamente, este estudo e o de Vanier et al.⁸ detectaram percentuais semelhantes de idosos com pontuação ≥ 3 , não ocorrendo dados similares nos casos com 1 ou 2 pontos (aproximadamente três vezes mais no presente estudo). Deve-se, contudo, considerar que as prescrições da presente casuística

apresentaram alto percentual de medicamentos sintomáticos, como Metoclopramida e Ranitidina, possível justificativa para essa discrepância. Há, porém, percentuais próximos da população de dementados assistidos ambulatorialmente¹¹ com pontuação ARS dois ou três e essa casuística. Eventualmente, o padrão de prescrição dos prontuários analisados encontra-se mais próxima ao da americana¹¹ que da francesa⁸.

Cabe ressaltar, como última observação, o fato de que a ARS⁵ adaptada à farmacopeia brasileira não contempla todos os medicamentos com propriedades anticolinérgicas utilizadas em pacientes hospitalizados em leitos de Clínica Médica. Exemplos anteriormente citados como Ipratrópio¹⁴ e Escopolamina¹⁵ justificam a ampliação do presente estudo, agregando novos fármacos a ARS original. Associado a isto, mereceria sua replicação em enfermaria geriátrica para comparação de casuísticas de idosos com diferentes dinâmicas de abordagem diagnóstica e de tratamento.

O presente estudo deve ser refinado, agregando-se outras variáveis como a de separar grupos com ou sem disfunção cognitiva prévia e/ou a gravidade das doenças que provocaram a hospitalização dos pacientes. Fato este limitador de eventuais generalizações sobre os resultados deste trabalho. Sabendo-se da etiologia multifatorial do *delirium*, pode-se também definir a análise da ARS pela medicação em uso à admissão no Serviço de Emergência e a prescrita na enfermaria de Clínica Médica.

CONCLUSÃO

O número médio de medicamentos da Escala de Risco Anticolinérgico foi baixo na população estudada, sem correlação com os casos de *delirium*. Observou-se que a Escala de Risco Anticolinérgico não abrange todos os anticolinérgicos, merecendo este estudo desdobramento em enfermaria geriátrica para efeito comparativo.

REFERÊNCIAS

1. Fox C, Richardson K, Maidment ID, Savva GM, Matthews FE, Smithard D, et al. Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. *J Am Geriatr Soc* 2011;59(8):1477-83.
2. Wilson NM, Hilmer SN, March LM, Cameron ID, Lord SR, Seibel MJ, et al. Associations between drug burden index and falls in older people in residential aged care. *J Am Geriatr Soc* 2011;59(5):875-80.
3. Gerretsen P, Pollock BG. Drugs with anticholinergic properties: a current perspective on use and safety. *Expert Opin Drug Saf* 2011;10(5):751-65.
4. Campbell N, Boustani M, Limbil T, Ott C, Fox C, Maidment I, et al. The cognitive impact of anticholinergics: a clinical review. *Clin Interv Aging* 2009;4:225-33.
5. 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.
6. Mangoni AA, Van Munster BC, Woodman RJ, De Rooij SE. Measures of anticholinergic drug exposure, serum anticholinergic activity, and all-cause postdischarge mortality in older hospitalized patients with hip fractures. *Am J Geriatr Psychiatry* 2012;21(8):785-93.
7. Gouraud-Tanguy A, Berlioz-Thibal M, Brisseau JM, Ould Aoudia V, Beauchet O, Berrut G, et al. Analyse du risque iatrogène lié à des effets anticholinergiques en utilisant deux échelles en unité d'hospitalisation aiguë gériatrique. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2012;10(1):27-32.
8. Vanier A, Paille C, Abbey H, Berrut G, Lombraïl P, Moret L. Évaluation de la prescription inappropriée chez le sujet âgé pendant l'hospitalisation de soins aigus. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2011;9(1):51-7.
9. Lowry E, Woodman RJ, Soiza RL, Mangoni AA. Associations between the anticholinergic risk scale score and physical function: potential implications for adverse outcomes in older hospitalized patients. *J Am Med Dir Assoc* 2011;12(8):565-72.
10. Kumpula EK, Bell JS, Soini H, Pitkälä KH. Anticholinergic drug use and mortality among residents of long-term care facilities: a prospective cohort study. *J Clin Pharmacol* 2011;51(2):256-63.
11. Bhattacharya R, Chatterjee S, Carnahan RM, Aparasu RR. Prevalence and predictors of anticholinergic agents in elderly outpatients with dementia. *Am J Geriatr Pharmacother* 2011;9(6):434-41.
12. Fabbri RM, Moreira MA, Garrido R, Almeida OP. Validity and reliability of the Portuguese version of the Confusion Assessment Method (CAM) for the detection of delirium in the elderly. *Arq Neuropsiquiatr* 2001;59(2A):175-19.
13. Meagher D, Moran M, Raju B, Leonard M, Donnelly S, Saunders J, et al. A new data-based motor subtype schema for delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008;20(2):185-93.
14. Carrière I, Fourrier-Reglat A, Dartigues JF, Rouaud O, Pasquier F, Ritchie K, et al. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study. *Arch Intern Med* 2009 Jul;169(14):1317-24.
15. The 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):616-3.
16. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: The PRISCUS List. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107(31-32):543-51.
17. Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age Ageing* 2008;37(6):673-9.
18. Laroche ML, Charmes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus list. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63(8):725-31.
19. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, MacLean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Arch Intern Med* 2003;163(22):2716-24.

Recebido: 03/03/2015

Revisado: 14/10/2016

Aprovado: 23/11/2016