



Cátia Cristele Pereira Bento

Carga anticolinérgica versus outcomes clínicos — estudo observacional em idosos institucionalizados

Dissertação para obtenção ao grau de Mestre em Farmacologia Aplicada sob a orientação da Professora Doutora Maria Margarida Castel-Branco e pelo Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Cátia Cristele Pereira Bento

Carga anticolinérgica versus outcomes clínicos — estudo observacional em idosos institucionalizados

Dissertação para obtenção ao grau de Mestre em Farmacologia Aplicada sob a orientação da Professora Doutora Maria Margarida Castel-Branco e pelo Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Professora Doutora Margarida Castel-Branco por ter aceite o desafio de me orientar nesta dissertação, pelo rigor e partilha de saberes.

Ao Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos agradeço pela ajuda que me deu na análise estatística dos dados.

Aos meus amigos agradeço a dedicação, paciência e o carinho, sempre grata pela vossa amizade.

Aos meus pais, a quem devo muito mais do que a conclusão deste mestrado.

RESUMO

Introdução: O processo natural de envelhecimento predispõe os idosos para os efeitos secundários dos fármacos com propriedades anticolinérgicas. Neste contexto, surge a necessidade de se continuar a desenvolver estudos que relacionem a carga anticolinérgica das prescrições com diferentes *outcomes* clínicos. Atualmente a gestão da medicação na pessoa idosa é um desafio para todos os profissionais de saúde, ao qual só a investigação conducente ao estabelecimento de evidência científica no âmbito da farmacoterapia geriátrica poderá responder.

Objetivos: Foram objetivos específicos deste estudo: avaliar a carga anticolinérgica de idosos institucionalizados através de 5 ferramentas comumente descritas na literatura e efetuar uma avaliação comparativa das mesmas no que concerne à predição de *outcomes* anticolinérgicos periféricos e centrais.

Métodos: Foi realizado um estudo observacional com 125 utentes institucionalizados num lar de idosos da região Centro de Portugal. Para o cálculo da carga anticolinérgica das prescrições foram aplicadas as ferramentas ADS, ARS, ACB, DBI (BNF) e DBI (RCM). Para avaliar a função física foi aplicado o questionário do Índice de Barthel. Os *outcomes* anticolinérgicos periféricos (obstipação, xerostomia, taquicardia) e centrais (quedas, demências) foram recolhidos através de consulta do processo clínico. Com o intuito de avaliar as ferramentas de determinação da carga anticolinérgica quanto à predição destes *outcomes* foi aplicada a metodologia subjacente à elaboração de um estudo de coorte retrospectivo.

Resultados: Os grupos farmacológicos que contribuíram mais frequentemente para valores de carga anticolinérgica elevados foram os Ansiolíticos, Sedativos e Hipnóticos/Benzodiazepinas (52,8%), os Antidepressores (48,8%) e os Antipsicóticos (34,4%). Foram encontradas associações positivas entre o *outcome* demência e os scores elevados calculados através das escalas ARS e ACB e entre o *outcome* obstipação e a carga anticolinérgica total calculada através da ferramenta DBI (BNF ou RCM). Para a escala ADS não foi encontrada qualquer associação com os *outcomes* em estudo. A escala ARS mostrou ainda ser uma boa ferramenta para identificar idosos em elevado risco de dependência física. Na amostra em estudo o padrão de prescrição concomitante de inibidores da acetilcolinesterase e fármacos anticolinérgicos verificou-se em 31,2% dos idosos.

Conclusão: As diferentes ferramentas de avaliação da carga anticolinérgica apresentam diferentes capacidades de predição de *outcomes* anticolinérgicos. O ideal será a confirmação dos resultados obtidos neste estudo através da realização de estudos prospetivos.

Palavras-Chave: carga anticolinérgica; fármacos com efeitos anticolinérgicos; efeitos anticolinérgicos; farmacoterapia geriátrica; idoso institucionalizado; neurotransmissão colinérgica.

ABSTRACT

Introduction: The natural aging process predisposes the elderly to the side effects of drugs with anticholinergic properties. In this context, there is a need to continue to develop studies that relate anticholinergic burden of prescriptions with different clinical outcomes. Currently the medication management of the elderly is a challenge for all health professionals, which only research leading to the establishment of scientific evidence within the geriatric pharmacotherapy can answer.

Aims: Specific objectives of this study were: to evaluate the anticholinergic burden of institutionalized elderly through five commonly described in the literature tools and make a comparative assessment of the same in relation to the prediction of outcomes peripheral anticholinergic and central.

Methods: This was an observational study with 125 users institutionalized in a nursing home in Central Portugal. To calculate the anticholinergic burden of prescriptions were applied tools ADS, ARS, ACB, DBI (BNF) and DBI (RCM). To assess physical function was applied questionnaire Barthel index. Peripheral anticholinergic outcomes (constipation, dry mouth, tachycardia) and central (falls, dementia) were collected through the clinical process consultation. In order to assess the tools to determine the anticholinergic burden in predicting these outcomes was applied the methodology used to prepare a retrospective cohort study.

Results: Pharmacological groups contributed most frequently for elevated anticholinergic load values were anxiolytics, sedatives and hypnotics / benzodiazepines (52.8%), antidepressants (48.8%) and antipsychotics (34.4%). Positive associations were found between the outcome dementia and high scores calculated by the ARS and ACB scales and outcome between constipation and total anticholinergic load calculated using the DBI tool (BNF or RCM). For ADS scale has not found any association with the outcomes studied. The ARS scale also proved to be a good tool to identify older people at high risk of physical dependence. In the sample studied the pattern of concomitant prescription of cholinesterase inhibitors and anticholinergic drugs found in 31.2% of the elderly.

Conclusion: The different evaluation tools anticholinergic load have different outcomes anticholinergic prediction capabilities. The ideal will be to confirm these results by conducting prospective studies.

Keywords: anticholinergic load; anticholinergic drugs; pharmacotherapy geriatrics; institutionalized elderly; pharmaceutical intervention; cholinergic neurotransmission.

LISTA DE ABREVIATURAS

- ACB** – *Anticholinergic Cognitive Burden Scale*
- ADS** – *Anticholinergic Drug Scale*
- AINEs** – *Anti-Inflamatórios Não Esteroides*
- AMT** – *Abbreviated Mental Test*
- ARS** – *Anticholinergic Risk Scale*
- ATP** – *Trifosfato de adenosina*
- BEC** – *Bloqueadores da Entrada de Cálcio*
- BHE** – *Barreira hematoencefálica*
- BNF** – *British National Formulary*
- DBI** – *Drug Burden Index*
- DPOC** – *Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica*
- ERPI** – *Estrutura Residencial para Idosos*
- HBP** – *Hiperplasia Benigna da Próstata*
- ICH** – *International Conference of Harmonization*
- INE** – *Instituto Nacional de Estatística*
- IPSS** – *Instituição Particular de Solidariedade Social*
- MMSE** – *Mini-Mental State Examination*
- OMS** – *Organização Mundial de Saúde*
- SAMS** – *Summated Anticholinergic Medications Scale*
- SNC** – *Sistema Nervoso Central*
- SPSS** – *Statistical Package for Social Sciences*

ÍNDICE GERAL

1. Introdução	1
Parte A – A pessoa idosa	3
1.1. Alterações fisiológicas do envelhecimento	3
1.1.1. Alterações farmacocinéticas	4
1.1.2. Alterações farmacodinâmicas.....	6
1.2. Condições clínicas frequentes na pessoa idosa	7
Parte B – Fármacos anticolinérgicos	10
1.3. Neurotransmissão colinérgica	10
1.4. Fármacos que atuam na transmissão colinérgica	13
1.4.1. Fármacos parassimpaticomiméticos ou acetilcolinomiméticos.....	13
1.4.2. Fármacos anticolinérgicos e seus efeitos	15
Parte C – A problemática dos anticolinérgicos em idosos	18
1.5. Anticolinérgicos nos idosos	18
1.5.1. Prescrição concomitante de anticolinérgicos e inibidores da acetilcolinesterase em idosos.....	20
1.6. Efeitos anticolinérgicos e manifestações clínicas em idosos	21
1.6.1. Efeitos centrais dos anticolinérgicos.....	23
1.6.2. Anticolinérgicos e comprometimento da função física	25
1.7. Instrumentos para avaliar a carga anticolinérgica	26
1.7.1. <i>Anticholinergic Drug Scale</i>	27
1.7.2. <i>Anticholinergic Risk Scale</i>	28
1.7.3. <i>Anticholinergic Cognitive Burden Scale</i>	30
1.7.4. <i>Drug Burden Index</i>	30
1.7.5. <i>Summated Anticholinergic Medications Scale</i>	33
1.8. Comparação dos diferentes instrumentos para avaliação da carga anticolinérgica	34
1.9. Desenvolvimento de novas ferramentas para avaliação da carga anticolinérgica	35
2. Objetivo do estudo	37
3. Métodos	39
3.1. Amostra em estudo.....	39
3.2. Instrumentos utilizados.....	39
3.3. Análise de dados	40
4. Resultados	42

5. Discussão	64
<i>Limitações do estudo</i>	75
6. Conclusão	77
7. Referências bibliográficas	80

ANEXOS

Anexo I - Parecer da Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.	88
Anexo II - Modelo do perfil farmacoterapêutico.....	89
Anexo III - Medicamentos incluídos nos perfis farmacoterapêuticos e nas escalas ADS, ARS e ACB (classificação ATC).	90
Anexo IV - Fórmula para cálculo do DBI.	94
Anexo V - Índice de Barthel.	95

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela I - Caracterização dos subtipos de recetores muscarínicos.....	12
Tabela II - Efeitos anticolinérgicos da atropina.....	16
Tabela III - Grupos farmacológicos com possíveis efeitos anticolinérgicos.....	19
Tabela IV - Efeitos anticolinérgicos periféricos e complicações clínicas potenciais.....	23
Tabela V - Fármacos com propriedades anticolinérgicas prescritos na amostra em estudo, agrupados de acordo com a sua classificação farmacoterapêutica e respetiva carga anticolinérgica atribuída de acordo com as diferentes escalas.....	49
Tabela VI - Número total de medicamentos, número e denominação comum internacional dos fármacos anticolinérgicos prescritos a cada utente da amostra em estudo.....	50
Tabela VII - Carga anticolinérgica total média, <i>score</i> total mínimo e <i>score</i> total máximo obtidos através da aplicação das escalas ADS, ARS e ACB.....	53
Tabela VIII - Relação entre o DBI e as variáveis idade, número de medicamentos e número de doenças.....	56
Tabela IX - Frequência de possíveis <i>outcomes</i> anticolinérgicos na amostra em estudo.....	57
Tabela X - Associação entre os <i>outcomes</i> e o sexo.....	57
Tabela XI - Associação entre os <i>outcomes</i> e a variável idade.....	58
Tabela XII - Relação entre o <i>score</i> total ADS e os <i>outcomes</i>	59
Tabela XIII - Relação entre o <i>score</i> total ARS e os <i>outcomes</i>	59
Tabela XIV - Relação entre o <i>score</i> total ACB e os <i>outcomes</i>	60
Tabela XV - Associação entre os <i>scores</i> totais obtidos através das escalas ADS, ARS e ACB e a pontuação total do Índice de Barthel.....	60
Tabela XVI - Associação entre o DBI (segundo o BNF) e os <i>outcomes</i>	61
Tabela XVII - Associação entre o DBI (segundo o RCM) e os <i>outcomes</i>	62
Tabela XVIII - Síntese dos <i>outcomes</i> avaliados nos estudos que utilizam as ferramentas ADS, ARS, ACB e DBI (BNF).....	65

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura I - Evolução da prevalência de reações adversas medicamentosas com a idade.....	4
Figura II - Ilustração esquemática de uma junção colinérgica.....	10
Figura III - Contribuição da suscetibilidade individual para o risco de efeitos adversos anticolinérgicos.....	26
Figura IV - Percentagem de pessoas com e sem doença de Alzheimer com os <i>outcomes</i> hospitalização (A) e morte (B) e relação com o aumento da exposição ao DBI.....	32
Figura V - Resumo das características do DBI	33
Figura VI - Distribuição da amostra por idade.....	42
Figura VII - QQ-plot da variável idade.	42
Figura VIII - Distribuição da amostra por idade e por sexo.	43
Figura IX - Distribuição do número de medicamentos por sexo.	43
Figura X - Relação entre a idade e o número de medicamentos.	44
Figura XI - Relação entre o número de doenças por utente e o sexo.....	45
Figura XII - Relação entre o número de doenças por utente e a idade.....	45
Figura XIII - Relação entre o número de doenças por utente e o número de medicamentos prescritos.....	46
Figura XIV - Distribuição das frequências da pontuação total do Índice de Barthel.....	46
Figura XV - Distribuição da pontuação total do Índice de Barthel por sexo.....	47
Figura XVI - Score ADS total na amostra em estudo.....	53
Figura XVII - Relação entre o score ADS total e o número de medicamentos.....	54
Figura XVIII - Relação entre o score total ARS e o número de medicamentos.....	54
Figura XIX - Relação entre o score ARS e a idade.	55
Figura XX - Relação entre o score total ACB e a idade.	55
Figura XXI - Relação entre o score total ACB e o número de medicamentos.....	56
Figura XXII - Associação entre o <i>outcome</i> demência e a idade.....	58
Figura XXIII - Relação entre o score total ARS e o <i>outcome</i> demência.....	59
Figura XXIV - Relação entre o score total ACB e o <i>outcome</i> demência.	60
Figura XXV - Associação entre o score total ARS e o Índice de Barthel.....	61
Figura XXVI - Associação entre o DBI (segundo o RCM) e o <i>outcome</i> obstipação.....	62
Figura XXVII - Associação entre o DBI (segundo o BNF) e o <i>outcome</i> obstipação.	62

I. INTRODUÇÃO

I. Introdução

O número de pessoas em todo o mundo com idade superior a 60 anos tem vindo a aumentar e é expectável que continue de forma exponencial, prevendo-se que alcance os 2 mil milhões em 2050, o que corresponde a 22% da população total global (WHO, 2014). O aumento da esperança de vida irá trazer oportunidades não só para a pessoa idosa mas também para os profissionais de saúde e para a sociedade em geral. A extensão das oportunidades e contribuições que daí advenham depende de um só fator: a saúde.

O envelhecimento da população encontra-se associado a um aumento da prevalência de doenças crónico-degenerativas, o que impulsiona o consumo de medicamentos, contribuindo para o aumento da polimedicação. As doenças não infecciosas ou crónico-degenerativas dependem, em parte, das alterações do processo de envelhecimento, mas notadamente dos diferentes estilos de vida adotados por cada indivíduo. As principais causas de morbidade e mortalidade na pessoa idosa são sobretudo doenças cérebro-cardiovasculares, neoplasias, demências, diabetes, acidentes resultantes do comprometimento da acuidade visual e auditiva, doenças osteoarticulares e doenças mentais (Bdupst *et al.*, 2012). As particularidades da farmacoterapia nesta população resultam num risco acrescido de reações adversas e interações medicamentosas, em regimes terapêuticos complexos que podem comprometer, em última instância, a adesão à terapêutica (Hilmer, McLachlan e Coureur, 2007). Este cenário conduz a um inevitável incremento nos gastos em saúde, que é consequência, sobretudo, do elevado consumo de medicamentos.

Do envelhecimento populacional resulta a necessidade crescente de cuidados de longa duração, tanto através de serviços de apoio ao domicílio como de prestação de cuidados em lares de terceira idade e centros de dia, para além de períodos de hospitalização longos ou até mesmo recorrentes. Os sistemas de saúde não estão naturalmente preparados para responder às necessidades da pessoa idosa, pelo que emergem vários desafios futuros, destacando-se a formação dos profissionais de saúde nos cuidados geriátricos, a prevenção e a gestão de doenças crónicas associadas à idade, a elaboração de políticas sustentáveis e o desenvolvimento de serviços especializados, bem como o fomento da investigação conducente ao estabelecimento de evidência científica no âmbito da farmacoterapia geriátrica (WHO, 2014).

A responsabilidade de cuidar de pessoas idosas tem sido progressivamente transferida das famílias para o Estado ou para instituições privadas. Estas respostas sociais encontram-se em entidades privadas lucrativas e não lucrativas, destacando-se, destas últimas, as Instituições Particulares de Solidariedade Social (IPSS) que disponibilizam um maior número de serviços. Em 2004, os dados oficiais do Instituto Nacional de Estatística (INE) apontavam para 56 535 pessoas idosas institucionalizadas em 1 517 lares legais, representando 3,2% do total de idosos. Pese embora se tenha vindo a assistir a um aumento progressivo da institucionalização, os dados extraídos dos censos de 2011 revelam que cerca de 60% da população idosa vive só, ou em companhia exclusiva de pessoas também idosas, refletindo um fenómeno cuja dimensão aumentou cerca de 28% na última década (INE, 2012). O retorno económico e social será tanto mais expressivo quanto mais investirmos num envelhecimento ativo e saudável (WHO, 2014).

Parte A – A pessoa idosa

1.1. Alterações fisiológicas do envelhecimento

No contexto da globalização, a preocupação com a obtenção de fármacos mais eficazes e seguros com custos em saúde aceitáveis gerou a necessidade de uma harmonização internacional, tendo sido concebida a ICH (*International Conference of Harmonization*). O documento E7 (ICH 1993) elaborado neste âmbito (relativo à eficácia) clarifica que um fármaco deve ser estudado também na população geriátrica. Apesar das *guidelines* ICH, muitos fármacos não têm benefícios clínicos documentados nesta faixa etária. Assim sendo, as competências clínicas dos profissionais de saúde, ao colocarem ênfase na individualização dos cuidados prestados, são ainda mais importantes como alicerce da medicina baseada na evidência (Midlov *et al.*, 2009).

A farmacoterapia pode curar, prevenir ou aliviar muitas condições clínicas e melhorar a qualidade de vida, mas com o envelhecimento há um risco acrescido de problemas relacionados com medicamentos.

As pessoas idosas apresentam maior suscetibilidade para o desenvolvimento de reações adversas medicamentosas devido a uma variedade de fatores ambientais e fisiológicos (Figura 1). Estas reações podem ser ainda mais graves devido à presença de múltiplas comorbilidades, perda de independência funcional, reserva homeostática reduzida, polimedicação, interações fármaco-fármaco ou interações fármaco-doença (McLean e Couteur, 2004; Midlov *et al.*, 2009).

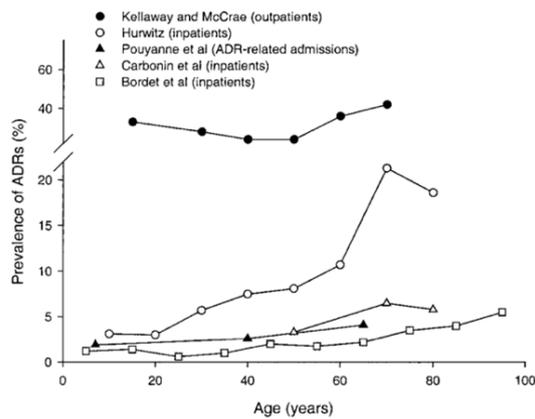


Figura 1 - Evolução da prevalência de reações adversas medicamentosas com a idade (McLean e Couteur, 2004).

O envelhecimento é também caracterizado pela emergência de um conjunto de condições multifatoriais que tendem a ocorrer tardiamente, comumente designadas de “síndromes geriátricas”, que incluem fragilidade, quedas, síncope, distúrbios do sono, úlceras de pressão e incontinência urinária. Os efeitos adversos da medicação, muitas vezes não reconhecidos como tal, têm o potencial de contribuir para estas condições, podendo ser o início de uma cascata de prescrição. Existem, de facto, sintomas em relação aos quais se deve colocar a hipótese de serem reações adversas medicamentosas, sendo que, na sua maioria, estão relacionados com a dose do fármaco administrado (Hilmer *et al.*, 2007; Midlov *et al.*, 2009).

1.1.1. Alterações farmacocinéticas

O processo do envelhecimento poderá afetar todas as etapas da farmacocinética. Não obstante, a alteração mais frequente e relevante é o comprometimento da função renal. A diminuição da função renal (filtração e secreção tubular) origina níveis sanguíneos dos fármacos excretados pelo rim mais elevados, com repercussões ao nível da efetividade e da segurança (McLean e Couteur, 2004; Midlov *et al.*, 2009). Mas analisemos todas as etapas.

Absorção

O envelhecimento não afeta significativamente o processo de absorção da maioria dos fármacos administrados por via oral. Pese embora ocorra uma diminuição da velocidade de esvaziamento gástrico e redução do peristaltismo gastrointestinal, regra geral, na ausência

de patologias que interfiram com este processo, a absorção de fármacos administrados por via oral não diminui com a idade.

No entanto, a redução da perfusão sanguínea tecidual que caracteriza o envelhecimento poderá afetar a absorção de fármacos administrados por via intramuscular, transdérmica ou subcutânea (Midlov *et al.*, 2009).

Distribuição

Ao nível da distribuição, a diminuição da quantidade de água corporal e o aumento da massa gorda verificadas com a idade traduzem-se na diminuição do volume de distribuição de fármacos hidrofílicos e no aumento do volume de distribuição de fármacos lipofílicos. Por conseguinte, fármacos como o diazepam e o flunitrazepam terão uma semivida aumentada enquanto que fármacos como a digoxina e a teofilina terão uma semivida mais curta e poderão apresentar picos de concentração plasmática tóxica.

Com o envelhecimento ocorre também redução da massa muscular e diminuição dos níveis de proteínas plasmáticas no sangue, verificando-se uma marcada redução dos níveis de albumina em idosos com má-nutrição ou doenças severas. A fração não ligada de fármacos como a varfarina e o diazepam pode atingir níveis tóxicos com a diminuição dos níveis de albumina sérica (Midlov *et al.*, 2009).

Metabolismo

O fígado é o local mais importante para a metabolização de fármacos. Com o envelhecimento ocorre diminuição do fluxo sanguíneo hepático, da massa do fígado e da função enzimática. O estado nutricional do doente também afeta a taxa de metabolização hepática. A redução da capacidade de biotransformação pode conduzir ao aumento da semivida dos fármacos, com um risco aumentado de interações medicamentosas e efeitos adversos e, subseqüentemente, com uma maior probabilidade de interrupção da terapêutica (Mangoni e Jackson, 2004; Midlov *et al.*, 2009).

Excreção

A maioria dos fármacos, incluindo os seus metabolitos, são excretados através dos rins. O declínio na função renal resulta principalmente da diminuição da taxa de filtração glomerular e da redução do fluxo sanguíneo renal. No caso de fármacos com janela terapêutica estreita e que são eliminados a este nível torna-se premente ajustar a dose, reduzindo-a, e monitorizar o tratamento (metformina, digoxina, lítio, etc.). Como marcador da função renal na pessoa idosa deve ser usada a *clearance* da creatinina e não o valor sérico de creatinina, uma vez que a massa proteica se encontra reduzida nesta população.

A atividade do eixo renina-angiotensina encontra-se também diminuída com o envelhecimento, pelo que há um risco acrescido de hipocaliémia e hiponatremia decorrente do uso de diuréticos em idosos. Pela frequência com que ocorrem distúrbios eletrolíticos devem ser monitorizados periodicamente os níveis séricos dos eletrólitos na pessoa idosa (Midlov *et al.*, 2009).

1.1.2. Alterações farmacodinâmicas

No que respeita às alterações farmacodinâmicas observam-se alterações no número e na afinidade dos recetores, modificações ao nível da transdução do sinal (pós-recetor) e comprometimento da homeostase com a idade, o que, na sua globalidade, aumenta a sensibilidade do organismo para efeitos não pretendidos dos fármacos (Mangoni e Jackson, 2004).

Por exemplo, ao nível do sistema cardiovascular há uma resposta reduzida aos recetores beta-adrenérgicos (que resulta numa diminuição do efeito dos bloqueadores beta-adrenérgicos) e uma diminuição da resposta reflexa nos barorreceptores. Ocorre também aumento da suscetibilidade para efeitos tóxicos de alguns fármacos, mesmo para valores de concentrações plasmáticas dentro da margem terapêutica, como é o caso da digoxina. Ainda ao nível do sistema nervoso central (SNC) ocorrem alterações que podem afetar a farmacodinâmica: níveis alterados de neurotransmissores e recetores e diminuição da permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE). Com o envelhecimento há ainda um aumento do risco de sedação e delírio, de efeitos antidopaminérgicos como o parkinsonismo (devido a fármacos antipsicóticos) e resposta exacerbada aos opioides, entre outros (Midlov *et al.*, 2009).

Face ao exposto, todas as alterações anatomofisiológicas, com consequências ao nível da farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos, determinam uma elevada variabilidade inter-individual na resposta terapêutica por parte dos idosos. A necessidade de instituir terapêuticas farmacológicas nesta faixa etária é recorrente e indubitavelmente a forma mais comum de intervenção médica, numa população não incluída em ensaios clínicos. Assim, perante o desajuste entre as *guidelines* e o grau de complexidade clínica encontrado em cada doente geriátrico, a aplicabilidade das mesmas pode não ser racional, tornando a gestão da medicação na pessoa idosa um desafio para todos os profissionais de saúde.

1.2. Condições clínicas frequentes na pessoa idosa

As pessoas idosas são frequentemente tratadas com uma quantidade desproporcionada de medicamentos para diferentes condições clínicas, as quais podem modificar os processos de farmacocinética e farmacodinâmica. O curso normal do envelhecimento no corpo humano aumenta a frequência de doenças crónicas que não devem ser tratadas com recurso a terapêuticas farmacológicas, pelo que as medidas não farmacológicas devem ser sempre usadas em primeira linha. Isto significa que, numa perspetiva a longo prazo, a cura destas patologias pode ser pior para o doente do que a condição clínica *per se*, uma vez que os medicamentos podem, por um lado, gerar resultados clínicos negativos e, por outro lado, ter benefícios clínicos limitados a longo termo. Assim, não prescrever pode ser uma alternativa concebível em determinadas situações, como é o caso da prevenção primária de doenças cardiovasculares com recurso a estatinas. Há não só falta de evidência científica de um benefício substancial dos fármacos deste grupo em doentes com idade avançada ou múltiplas comorbilidades como também efeitos adversos documentados envolvendo dores musculares ou comprometimento cognitivo (Todd e Holmes, 2015).

De seguida descrevem-se algumas condições clínicas que frequentemente acometem a pessoa idosa (Midlov *et al.*, 2009).

Ao nível do trato gastrointestinal a absorção de fármacos pode estar comprometida, embora de forma não significativa, quer pela incapacidade de deglutir apropriadamente comprimidos ou cápsulas provocada pela xerostomia quer pelo atraso ou inibição da absorção devido a alterações da mucosa gástrica. Estima-se que cerca de 30% da população idosa experiencie o problema da xerostomia, devido à baixa produção de saliva e à

diminuição da quantidade de mucina presente na saliva produzida que ocorrem com o envelhecimento normal. Os fármacos com efeitos anticolinérgicos potenciam a xerostomia a que o idoso já é propenso, pelo que não podendo interferir no processo normal de envelhecimento, pode-se evitar e/ou minimizar a exacerbação desta condição clínica, descontinuando ou diminuindo a dose de fármacos com estas propriedades.

Ainda neste âmbito muitas patologias, por causarem inatividade física, diminuição na ingestão de fluidos ou por necessitarem de terapêuticas com fármacos de determinadas classes farmacoterapêuticas (opioides, bloqueadores da entrada de cálcio (BEC), anticolinérgicos, suplementos à base de ferro, uso crónico de laxantes), podem originar obstipação como sintoma comum. Estima-se que, decorrente do processo de envelhecimento normal, 25-30% da população idosa possa ser afetada por esta condição clínica. Para além da perda de apetite e diminuição da qualidade de vida, a obstipação crónica pode conduzir a quadros de diverticulose, síndrome do intestino irritável e hemorroidas. Ainda no trato gastrointestinal, úlceras pépticas, gastrite crónica e hemorragias gastrointestinais acometem com frequência a pessoa idosa. A idade é o principal fator de risco para úlceras pépticas devido à maior incidência de infeções por *Helicobacter pylori* e ao elevado consumo de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Os fármacos usados em idosos para doenças crónicas que cursam com inflamação e dor são frequentemente a causa destas condições (corticosteroides e AINEs).

Por sua vez, ao nível do sistema urinário há uma prevalência aumentada de incontinência urinária no sexo feminino e de hiperplasia benigna da próstata (HBP) no sexo masculino. Existem ainda determinados fármacos que podem agravar estes sintomas, por diferentes mecanismos: os inibidores da acetilcolinesterase provocam relaxamento da musculatura lisa da bexiga, os diuréticos aumentam a quantidade de urina produzida, os antidepressivos e os anticolinérgicos reduzem a capacidade de esvaziamento da bexiga. A longo prazo, não só pelo declínio normal da função renal mas também como resultado de patologias associadas e terapêuticas respetivas, poderá ocorrer falência renal.

Outras condições clínicas frequentes em idosos como vertigem, sedação, hipotensão ortostática, diminuição da força muscular e diminuição da acuidade visual e auditiva, muitas vezes potenciadas por determinados fármacos, podem culminar em quedas e subsequentes fraturas.

Até prova em contrário, perante qualquer novo sinal ou sintoma no doente idoso deve sempre ponderar-se a possibilidade de ser consequência de um medicamento ou medicamentos que o doente toma.

Em suma, quando se avalia a farmacoterapia no idoso é conveniente ter em mente quais as condições clínicas mais frequentes, dado que muitos dos efeitos provocados pelos fármacos são também sintomas comuns nesta população e poderão estar a potenciá-los. É necessário saber distinguir o envelhecimento normal do envelhecimento patológico e reconhecer as apresentações atípicas das doenças mais frequentes nesta faixa etária. Neste contexto, o papel do farmacêutico assume particular relevo através da análise crítica do perfil farmacoterapêutico do idoso, aplicando metodologias como dispensa clínica, revisão da medicação, reconciliação terapêutica ou acompanhamento farmacoterapêutico. Tais ferramentas permitirão identificar medicação potencialmente inapropriada ou omissa, emanar orientações quanto a uma possível descontinuação segura, promover a adesão à terapêutica, identificar e gerir reações adversas medicamentosas e, em última instância, prevenir ou minimizar muitas das condições clínicas já descritas.

Parte B – Fármacos anticolinérgicos

1.3. Neurotransmissão colinérgica

Na maioria das terminações nervosas colinérgicas centrais e periféricas existem vesículas pequenas contendo acetilcolina e trifosfato de adenosina (ATP) numa proporção de 1:5 e vesículas de maior dimensão contendo neuropeptídeos que atuam como co-transmissores de acetilcolina.

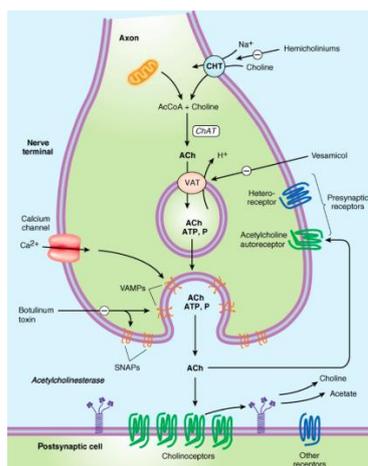


Figura II - Ilustração esquemática de uma junção colinérgica (Katzung e Trevor, 2015).

A acetilcolina é um neurotransmissor sintetizado dentro do nervo terminal a partir de colina. A colina é acetilada (transferência do grupo acetil da acetil-coenzima A) pela enzima citosólica acetiltransferase da colina, localizada predominantemente em neurónios colinérgicos (Figura II). O armazenamento de acetilcolina é efetuado no interior de vesículas sinápticas, sendo que a reciclagem ocorre durante o repouso, podendo ser acelerada pela atividade neuronal. A liberação de acetilcolina ocorre por exocitose mediada por Ca^{2+} , sendo que na junção neuromuscular um impulso nervoso pré-sináptico conduz à liberação de 100-500 vesículas. Por fim, a remoção de acetilcolina pode ocorrer por dois mecanismos distintos: inativação enzimática pela acetilcolinesterase ou captação neuronal e difusão da acetilcolina da fenda sináptica. Muitas sinapses colinérgicas têm acetilcolinesterase em quantidades elevadas, pelo que a semivida da acetilcolina na fenda sináptica é de apenas alguns segundos (Rang *et al.*, 2012; Katzung e Trevor, 2015).

A ativação do sistema colinérgico pela acetilcolina aumenta a secreção de ácido gástrico e o trânsito intestinal, diminui a frequência cardíaca e reduz o débito cardíaco, provoca broncoconstrição, contração do músculo liso da bexiga e secreção lacrimal.

Adicionalmente, a acetilcolina desempenha um papel fundamental na plasticidade sináptica necessária à aprendizagem e memória. Os neurónios colinérgicos projetam-se para as estruturas corticais e subcorticais e exercem influência sobre a cognição, atenção, sono, metabolismo e modulação de outros neurotransmissores (Gerretsen e Pollock, 2013).

A neurotransmissão colinérgica tem, portanto, um papel proeminente no sistema nervoso central e periférico, sendo que a divisão parassimpática do sistema nervoso autónómico é inteiramente colinérgica. A acetilcolina facilita a neurotransmissão colinérgica através da sua ligação a dois subtipos de recetores – nicotínicos e muscarínicos – descritos de seguida.

Os recetores nicotínicos são ionotrópicos ou canais iónicos dependentes de ligandos, localizados principalmente nas membranas plasmáticas das células pós-ganglionares dos gânglios autónómicos, nos músculos inervados pelas fibras motoras somáticas e em alguns neurónios do SNC. A sua ativação causa um rápido aumento na permeabilidade celular ao sódio e cálcio, originando despolarização e excitação (Katzung e Trevor, 2015).

Os recetores muscarínicos são metabotrópicos: contêm 7 domínios transmembranares, sendo que o terceiro domínio citoplasmático se encontra acoplado a proteínas G que funcionam como transdutores, sendo ativados por ligandos. Estão localizados nos gânglios do sistema nervoso autónomo e no músculo esquelético. Foram identificados cinco subtipos de recetores muscarínicos (M1 a M5) através de estudos de ligação específica com compostos marcados radioativamente e técnicas de biologia molecular (Tabela I). Todos os recetores muscarínicos são ativados pela acetilcolina e bloqueados pela atropina, existindo também vários subtipos de agonistas e antagonistas seletivos (Guimarães S, Moura D, 2006; Katzung e Trevor, 2015).

Tabela I - Caracterização dos subtipos de receptores muscarínicos (Guimarães S, Moura D, 2006).

Subtipo de recetor	Localização	Respostas funcionais (principais)
M₁	Cérebro, glândulas exócrinas e gânglios simpáticos	Inibição das correntes M
M₂	Coração (miocárdio), tronco cerebral, músculo liso, em algumas terminações neuronais	Canais de K ⁺ , inibição de canais de Ca ²⁺ , redução da força e da frequência cardíaca, redução da libertação de NTs (pré-sináptico)
M₃	Membranas das células efetoras tanto glandulares como musculares lisas e cérebro	Contração do músculo liso, secreção glandular, redução da libertação de NTs (pré-sináptico)
M₄	SNC: gânglios da base do cérebro, estriado	Inibição das correntes de Ca ²⁺
M₅	SNC: substância negra, área tegmentar ventral	

A maioria dos antagonistas muscarínicos usados clinicamente são não seletivos, o que significa que não discriminam entre os 5 subtipos de receptores (p.ex.: atropina). Enquanto que alguns fármacos estimulam ou inibem seletivamente os receptores muscarínicos ou nicotínicos, outros estimulam preferencialmente os receptores nicotínicos nas junções neuromusculares e têm menos efeitos nos receptores nicotínicos ganglionares. A seletividade para um determinado órgão pode ser alcançada através do uso da via de administração apropriada, como é o caso dos estimulantes muscarínicos que podem ser administrados

topicamente na superfície do olho para modificar a função ocular provocando midríase, enquanto minimizam os efeitos sistémicos. Outro exemplo é o caso dos fármacos antimuscarínicos brometo de ipratrópio e brometo de tiotrópio usados como broncodilatadores por via inalatória no tratamento de patologias como a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) ou a asma (Rang *et al.*, 2012).

1.4. Fármacos que atuam na transmissão colinérgica

Os fármacos podem afetar a transmissão colinérgica atuando ao nível pós-sináptico, como agonistas ou antagonistas dos recetores da acetilcolina, ou afetando a libertação ou degradação da acetilcolina produzida endogenamente. Assim, de acordo com o seu local de ação, podem ser considerados os seguintes grupos de fármacos:

- Agonistas muscarínicos
- Antagonistas muscarínicos
- Fármacos estimulantes ganglionares
- Fármacos inibidores ganglionares
- Fármacos bloqueadores neuromusculares
- Fármacos inibidores das colinesterases ou outros fármacos que aumentam a transmissão colinérgica.

1.4.1. Fármacos parassimpaticomiméticos ou acetilcolinomiméticos

Os compostos parassimpaticomiméticos ou acetilcolinomiméticos fazem parte de um grupo de fármacos que mimetizam as ações da acetilcolina. São classificados farmacologicamente tanto pelo seu espectro de ação, dependendo do tipo de recetor que é ativado – nicotínico ou muscarínico – como pelo seu mecanismo de ação – ligam diretamente e ativam os recetores de acetilcolina ou atuam indiretamente inibindo a hidrólise da acetilcolina produzida endogenamente (Katzung e Trevor, 2015).

A ativação do sistema nervoso parassimpático modifica o funcionamento dos órgãos através de dois mecanismos: a libertação de acetilcolina nas terminações nervosas ativa os recetores muscarínicos nas células efetoras, modificando assim diretamente a função do órgão ou, ao invés, atua em autorrecetores muscarínicos localizados no terminal pré-sináptico (inibindo ou potenciando) a quantidade de acetilcolina que é libertada (Becker, 2012).

Os agentes colinérgicos muscarínicos de ação direta incluem a acetilcolina e os ésteres sintéticos de colina, para além dos alcaloides naturais (pilocarpina, muscarina e lobelina). A necessidade de obtenção de ésteres sintéticos da colina derivou da não aplicabilidade terapêutica da acetilcolina devido à sua reduzida capacidade de difusão e à rápida hidrólise pelas colinesterases (Rang *et al.*, 2012).

A muscarina é o alcaloide natural que historicamente forneceu as bases para a classificação dos recetores muscarínicos. É essencialmente desprovida de atividade nicotínica, sendo que apresenta uma enorme importância toxicológica. A ação direta destes compostos endógenos foi demonstrada pela primeira vez com a pilocarpina, principal alcaloide obtido das folhas de arbustos pertencentes ao género *Pilocarpus* (Katzung e Trevor, 2015).

Atualmente os agonistas muscarínicos apresentam uma aplicabilidade terapêutica reduzida. Destaca-se o uso da pilocarpina no tratamento do glaucoma, ou com o intuito de aumentar as secreções salivares e lacrimais em doentes com patologias que cursam com xerostomia e xeroftalmia, respetivamente (Rang *et al.*, 2012).

1.4.1.1. Fármacos inibidores da acetilcolinesterase

As ações da acetilcolina libertada a partir dos nervos motores e somáticos termina com a hidrólise da molécula pela acetilcolinesterase, enzima presente em elevadas concentrações nas sinapses colinérgicas. Existem três grupos químicos de inibidores da colinesterase: álcoois quaternários (edrofónio), carbamatos e agentes relacionados (neostigmina, fisostigmina) e organofosfatos (ecotiofato) (Katzung e Trevor, 2015).

Os inibidores da acetilcolinesterase prolongam, assim, as ações da acetilcolina, tanto muscarínicas como nicotínicas. Devido à ampla distribuição dos neurónios colinérgicos estes fármacos provocam efeitos tanto a nível central como periférico.

A acetilcolinesterase é o alvo primário destes fármacos, mas a butirilcolinesterase também é inibida. No passo catalítico inicial a acetilcolina liga-se ao local ativo da enzima e é hidrolisada; no segundo passo a ligação covalente acetilo-enzima é dividida com a adição de água (hidratação), processo que ocorre em aproximadamente 150 segundos (Katzung e Trevor, 2015).

A aplicabilidade terapêutica dos fármacos inibidores da acetilcolinesterase inclui patologias como o glaucoma, a atonia intestinal, a miastenia grave e o tratamento sintomático da doença de *Alzheimer* (donepezilo, galantamina, rivastigmina). Apresentam ainda grande importância toxicológica através do seu uso como inseticidas na agricultura e como gases de guerra (Rang *et al.*, 2012).

1.4.2. Fármacos anticolinérgicos e seus efeitos

Os fármacos anticolinérgicos ligam-se competitivamente aos recetores nicotínicos e muscarínicos, inibindo assim as respostas mediadas pela acetilcolina ao nível dos órgãos efetores.

Existem dois tipos de antagonistas colinérgicos (anticolinérgicos): os antagonistas dos recetores nicotínicos, que atuam tanto ao nível do músculo esquelético, gânglios autonómicos e medula adrenal como no SNC; e os antagonistas dos recetores muscarínicos. A utilização dos antagonistas dos recetores nicotínicos restringe-se particularmente à anestesiologia, como é o caso dos bloqueadores neuromusculares (tubocurarina). Ao invés, os antagonistas dos recetores muscarínicos são amplamente prescritos como broncodilatadores, antiparkinsonianos ou antiespasmódicos urinários ou gastrointestinais (Rang *et al.*, 2012).

Os antagonistas muscarínicos são classificados em alcaloides naturais (atropina e escopolamina) e derivados semissintéticos e em compostos sintéticos (aminas terciárias e aminas quaternárias). A atropina é o protótipo deste tipo de substâncias, podendo ser encontrada em plantas como a *Atropa beladonna* e a escopolamina em plantas como a *Datura stramonium*. Muitos outros alcaloides partilham as propriedades da atropina, pelo que a partir do conhecimento da sua estrutura química foram sintetizadas centenas de compostos com aplicabilidade clínica (Sumukadas *et al.*, 2014). Os seus efeitos anticolinérgicos são semelhantes aos enumerados na tabela seguinte para a atropina, ainda que com potências diferentes (Tabela II) (Rang *et al.*, 2012).

Tabela II - Efeitos anticolinérgicos da atropina (Scottish National Health System, 2015).

DOSE DE ATROPINA EQUIVALENTE	TRATO DIGESTIVO	TRATO URINÁRIO	PELE	OLHOS	SISTEMA CARDIOVASCULAR	SNC
10 mg			Secura, calor e rubor	+++Midríase +++Visão turva	+++ Taquicardia Pulso rápido e fraco	Ataxia Agitação Delírio Coma
5 mg	Diminuição da motilidade intestinal	Retenção urinária	Calor e secura	++Midríase	++ Taquicardia	Fadiga Inquietação Cefaleias
2 mg	++ Xerostomia			+Midríase Visão turva	+ Taquicardia Palpitações	
1 mg	+ Xerostomia Sede			Midríase	Taquicardia	
0,5 mg	Xerostomia		Anidrose			

Tal como é perceptível através da tabela II os efeitos dos anticolinérgicos são dose-dependentes. Contudo, existe uma elevada variabilidade inter-individual no que concerne à dose e às manifestações clínicas dos sinais e sintomas de toxicidade (Scottish National Health System, 2015). Os tecidos mais sensíveis à atropina são as glândulas salivares, brônquicas e sudoríparas; de 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.

Os principais efeitos dos antagonistas muscarínicos são a inibição das secreções (salivar, lacrimal, brônquica), taquicardia, dilatação pupilar e paralisia da acomodação, relaxamento do músculo liso (intestinos, brônquios, trato biliar, bexiga) e efeitos ao nível do SNC (agitação, desorientação, sedação), incluindo efeitos antieméticos e efeitos antiparkinsonianos através da ação sobre o sistema extrapiramidal. Apesar de todos os antagonistas muscarínicos produzirem efeitos periféricos similares, alguns fármacos apresentam um grau de seletividade que reflete a heterogeneidade dos recetores muscarínicos. Assim sendo, temos fármacos como o brometo de ipratrópio que não inibe a *clearance* mucociliar, ou como a pirenzepina que, devido à sua seletividade para os recetores

MI, inibe a secreção ácida gástrica em doses em que não afeta outros sistemas (Rang *et al.*, 2012).

Resumindo, os antagonistas muscarínicos têm uma vasta aplicabilidade terapêutica sobretudo nos seguintes sistemas (Rang *et al.*, 2012):

- Cardiovascular – tratamento da bradicardia (após enfarte do miocárdio) com recurso à atropina
- Oftálmico – dilatação pupilar necessária à realização de exames oftalmológicos (tropicamida)
- Neurológico – tratamento de efeitos secundários extrapiramidais de muitos antipsicóticos (benztropina)
- Respiratório – tratamento de patologias como asma e DPOC (brometo de tiotrópio e brometo de ipratrópio)
- Gastrointestinal – ação antiespasmódica necessária à realização de exames como a endoscopia e a radiologia gastrointestinal (escopolamina)
- Urinário – relaxamento do músculo liso do trato urinário importante no tratamento da incontinência urinária (oxibutinina).

Foram ainda durante algum tempo a terapêutica de primeira linha para a bexiga hiperativa. A darifenacina apresenta maior seletividade para os recetores M3 (responsável pela contração vesical), pelo que devido ao menor risco de impacto na função cognitiva é útil em idosos. Por sua vez, o cloreto de tróspio, apresentando uma via de eliminação quase exclusivamente renal, é útil em doentes com insuficiência hepática ou polimedicados com fármacos metabolizados pelo citocromo P-450. Após introdução de um fármaco de outra classe, um agonista beta-3 adrenérgico (o mirabegron), a aplicabilidade terapêutica dos anticolinérgicos nesta patologia diminuiu significativamente. Têm vindo ainda a ser desenvolvidos novos anticolinérgicos usados como broncodilatadores (brometo de glicopirrónio e brometo de aclidínio) que apresentam uma elevada seletividade e uma lenta dissociação da ligação aos recetores muscarínicos M3, conferindo assim uma maior duração do tempo de ação (Rang *et al.*, 2012).

De ressaltar apenas que os fármacos anticolinérgicos abordados ao longo da presente dissertação pertencem, do ponto de vista farmacodinâmico, ao grupo dos “antagonistas dos recetores muscarínicos”, termo farmacologicamente mais adequado (Montastruc *et al.*, 2010).

Parte C – A problemática dos anticolinérgicos em idosos

1.5. Anticolinérgicos nos idosos

A gestão da medicação na pessoa idosa está a tornar-se um desafio para os profissionais de saúde. A verificação simultânea de variáveis como o comprometimento cognitivo, a presença de múltiplas condições crónicas, a polimedicação que resulta em regimes terapêuticos complexos e, subsequentemente, na prescrição de medicamentos potencialmente inapropriados justificam este cenário. Tudo isto conduz a um aumento do número de hospitalizações, dos custos em cuidados de saúde e da mortalidade (Cardwell, Hughes e Ryan, 2015).

O processo natural de envelhecimento predispõe os idosos para os efeitos secundários anticolinérgicos: alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas que aumentam a incidência destes efeitos, aumento da permeabilidade da BHE que eleva a propensão para efeitos centrais anticolinérgicos, redução da atividade colinérgica ao nível central provocada por uma diminuição significativa no número de neurónios colinérgicos ou recetores no cérebro, destacando-se uma redução significativa no número de recetores M1 (o subtipo de recetor mais abundante no cérebro). Para além disto, muitas das condições crónicas presentes em idosos (DPOC, ansiedade, insónia, doença de Parkinson) são tratadas com medicamentos anticolinérgicos, o que resulta numa exposição colinérgica cumulativa, referenciada na literatura como ‘carga anticolinérgica’. Adicionalmente, existe uma panóplia de fármacos, ainda que não classificados como anticolinérgicos, com propriedades anticolinérgicas: anti-histamínicos, broncodilatadores e analgésicos, entre outros (Cardwell, Hughes e Ryan, 2015; Salahudeen, Duffull e Nishtala, 2015).

Os fármacos com efeitos anticolinérgicos são frequentemente mencionados em listas de medicamentos potencialmente inapropriados na pessoa idosa, como, por exemplo, nos Critérios de Beers. Os medicamentos potencialmente inapropriados são definidos como medicamentos em que o risco de eventos adversos excede o benefício clínico expectável, particularmente quando existem alternativas terapêuticas mais seguras e efetivas para a mesma condição clínica (Beuscart *et al.*, 2014). Na última atualização dos Critérios de Beers, que data de 2015, na tabela 5 referente às interações fármaco-fármaco surge como recomendação evitar e/ou minimizar o uso concomitante de múltiplos fármacos com propriedades anticolinérgicas. Por sua vez, na tabela 3, perante demência ou

comprometimento cognitivo, a recomendação para o uso de anticolinérgicos é ‘evitar’ devido aos efeitos adversos ao nível do SNC. Inclui ainda uma tabela que enumera as classes de fármacos com fortes propriedades anticolinérgicas, onde constam: antihistamínicos (clemastina, hidroxizina), antiparkinsonianos, relaxantes musculares esqueléticos, antidepressivos (amitriptilina), antiarrítmicos, antimuscarínicos (cloreto de tróspio, flavoxato), antiespasmódicos (escopolamina, atropina) e antieméticos (American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel, 2015). Não obstante, estas listas não têm em consideração a exposição cumulativa a múltiplos fármacos com efeitos anticolinérgicos fracos ou a um único fármaco com efeitos anticolinérgicos fortes (Beuscart *et al.*, 2014) e inclusivamente muitos fármacos não surgem sequer referenciados nas mesmas.

Como já foi referido anteriormente, as propriedades anticolinérgicas estão presentes numa grande variedade de classes de fármacos (Tabela III): antidepressivos (paroxetina), antipsicóticos (quetiapina, haloperidol, clozapina, olanzapina), relaxantes musculares, fármacos que atuam no sistema cardiovascular (captopril, metoprolol), fármacos que atuam ao nível gastrointestinal (loperamida, ranitidina), opioides. Porém, as propriedades anticolinérgicas nem sempre se traduzem em efeitos secundários, podendo ser usadas com efeito terapêutico, como é o caso da oxibutinina no tratamento da incontinência urinária (Persaud e Holroyd-Leduc, 2014). É importante referir que nem todos os fármacos apresentam o mesmo grau de efeitos anticolinérgicos e, por sua vez, estes efeitos não apresentam uma relação linear com a dose.

Tabela III - Grupos farmacológicos com possíveis efeitos anticolinérgicos (Ancelin *et al.*, 2006).

Analgésicos	Antihistamínicos
Antiarrítmicos	Antiparkinsonianos
Antidepressivos	Antipsicóticos
Antieméticos	Benzodiazepinas
Antiespasmódicos	Broncodilatadores
Antiepiléticos	Diuréticos
Antihipertensores	Relaxantes musculares

Por fim, importa fazer referência à dimensão da problemática dos anticolinérgicos em idosos descrita na literatura. Estudos epidemiológicos reportam que 20-50% da população

idosa se encontra quotidianamente exposta a fármacos com propriedades anticolinérgicas. A literatura recente evidencia também que cerca de 40% dos idosos institucionalizados tomam fármacos com propriedades anticolinérgicas conhecidas. Neste âmbito, Blazer e colaboradores (1983), numa amostra de 5 902 idosos, observaram que 60% dos institucionalizados tomavam algum medicamento com efeitos anticolinérgicos *versus* 23% dos que viviam na comunidade (Blazer *et al.*, 1983). Similarmente tem sido reportado que, durante períodos de hospitalização, esta prevalência também aumenta (Cancelli *et al.*, 2009; Salahudeen, Nishtala e Duffull, 2016). Wawruch e colaboradores (2012) observaram, em idosos hospitalizados, o incremento desta mesma prevalência: 10,5% tomavam anticolinérgicos aquando da admissão hospitalar *versus* 14,2% no momento da alta hospitalar (Wawruch *et al.*, 2012).

Face ao descrito é expectável que o uso clínico destes fármacos em idosos seja desafiante, quando se tenta estabelecer um balanço entre os efeitos terapêuticos e os efeitos adversos (Mintzer e Burns, 2000).

1.5.1. Prescrição concomitante de anticolinérgicos e inibidores da acetilcolinesterase em idosos

Os doentes com Alzheimer apresentam maior risco de deterioração cognitiva secundária a medicamentos com efeitos anticolinérgicos, uma vez que já apresentam uma marcada redução no funcionamento das vias centrais colinérgicas. Os inibidores da acetilcolinesterase, com predomínio de ação no SNC, foram desenvolvidos com base na evidência científica de que a integridade do sistema colinérgico é fundamental para o funcionamento dos processos mnésicos, encontrando-se gravemente perturbada nos doentes com doença de Alzheimer (Mezrani *et al.*, 2012).

O uso concomitante de inibidores da acetilcolinesterase e anticolinérgicos pode diminuir a efetividade dos primeiros, uma vez que os seus efeitos terapêuticos são antagonizados. Boudreau e colaboradores (2011), num trabalho retrospectivo, observaram que 37% dos doentes com um inibidor da acetilcolinesterase prescrito receberam terapêutica com anticolinérgicos e, destes, 11% receberam dois ou mais anticolinérgicos de elevada potência (Boudreau *et al.*, 2011). Num outro estudo envolvendo 557 doentes com inibidores da acetilcolinesterase prescritos constatou-se que um terço tinha prescrição concomitante com fármacos com atividade anticolinérgica clinicamente significativa

(classificados com o score 2 ou 3 de acordo com a escala *Anticholinergic Drug Scale (ADS)*). Verificaram ainda que 86% das novas prescrições tinham como objetivo tratar os efeitos secundários dos inibidores da acetilcolinesterase (Carnahan *et al.*, 2004). Também num estudo de Lu e colaboradores (2008), envolvendo um grupo de doentes com a patologia de Alzheimer e terapêutica instituída com donepezilo, verificou-se que, 2 anos após início da mesma, nos doentes com prescrição concomitante de anticolinérgicos ocorreu uma perda média de 7 pontos no *Mini-Mental State Examination (MMSE)*, enquanto que nos doentes sem esta prescrição concomitante ocorreu uma diminuição média de apenas 3 pontos (Lu e Tune, 2008). Ainda neste âmbito, Robinson e colaboradores (2009) observaram que um terço dos 5 797 idosos que receberam pela primeira vez um inibidor da acetilcolinesterase também receberam um anticolinérgico. Foi verificado um incremento significativo na prescrição de anticolinérgicos após a introdução dos inibidores da acetilcolinesterase. A maioria das prescrições de anticolinérgicos ocorreram nas 14 semanas posteriores ao início da terapêutica com um inibidor da acetilcolinesterase (Robinson *et al.*, 2009).

Face ao exposto, estes doentes beneficiarão de uma revisão da carga anticolinérgica antes de iniciar a terapêutica com inibidores da acetilcolinesterase ou memantina, com o objetivo de reduzir ou suspender medicamentos com propriedades anticolinérgicas. A memantina tem um mecanismo de ação distinto dos inibidores da acetilcolinesterase, sendo um antagonista do recetor N-metil-D-aspartato, diminui a neurotoxicidade que conduz a perturbações cognitivas resultante do excesso de glutamato (Gerretsen e Pollock, 2013; Gerretsen *et al.*, 2013).

1.6. Efeitos anticolinérgicos e manifestações clínicas em idosos

Os efeitos adversos dos anticolinérgicos nem sempre estão relacionados diretamente com o uso de um único fármaco com fortes propriedades anticolinérgicas, mas podem refletir a acumulação de múltiplos fármacos com vários graus de efeitos anticolinérgicos. Adicionalmente, o risco também não aumenta proporcionalmente com o aumento da dose (Persaud e Holroyd-Leduc, 2014).

Os fármacos com propriedades anticolinérgicas ligam-se aos recetores colinérgicos muscarínicos e inibem o sistema nervoso parassimpático, reduzindo, assim, a neurotransmissão colinérgica (Lieberman, 2004; Cardwell, Hughes e Ryan, 2015). Os efeitos

periféricos incluem: obstipação, redução do peristaltismo, xerostomia, diminuição do esvaziamento gástrico, diminuição da acidez gástrica, retenção urinária, xeroftalmia, midríase e taquicardia. Destes efeitos derivam complicações clínicas potenciais (Tabela IV). Ao nível central incluem: comprometimento cognitivo, défice de memória, confusão, sintomas psicóticos e delírio (Richardson *et al.*, 2015). Os anticolinérgicos que não atravessam a BHE têm provado ter menos efeitos adversos centrais (embora possam atravessar a BHE no caso de esta não estar intacta), ainda assim continuam a ser ativos periféricamente. A ampla distribuição de recetores muscarínicos localizados centralmente e periféricamente (olhos, glândulas secretórias, coração, pulmões, trato gastrointestinal, trato geniturinário, pele) justifica a ampla variedade de efeitos secundários que advêm do uso destes fármacos (Persaud e Holroyd-Leduc, 2014; Ruxton, Woodman e Mangoni, 2015).

Investigações recentes demonstraram ainda que a presença do alelo $\epsilon 4$ da apolipoproteína E (gene APOE) é um fator de risco genético associado a uma vulnerabilidade acrescida para os efeitos negativos dos anticolinérgicos (Nebes *et al.*, 2013). Pomara e colaboradores (2004) encontraram maior disfunção na memória tardia da população geriátrica que, sendo portadora do alelo em questão, recebeu trihexifenidilo. Este fármaco produz uma disfunção global da memória em todos os doentes, mas mais persistente nos portadores do alelo $\epsilon 4$ (Pomara *et al.*, 2004). Através deste estudo sugere-se que ser portador do alelo está associado, por um lado, a uma maior vulnerabilidade para defeitos neurológicos provocados pelos anticolinérgicos e, por outro, a uma recuperação mais lenta dos défices originados. Poderá, portanto, existir uma função colinérgica cerebral diminuída nesta subpopulação.

Tabela IV - Efeitos anticolinérgicos periféricos e complicações clínicas potenciais (Lieberman, 2004).

Efeitos periféricos	Complicações clínicas potenciais
Diminuição da salivação	Cáries dentárias, ulceração da mucosa bucal
Diminuição das secreções brônquicas	Estreitamento das pequenas vias aéreas em doentes com asma e bronquite
Diminuição da sudorese	Hipertermia
Aumento do tamanho pupilar	Fotofobia, precipitação de glaucoma
Inibição da acomodação	Visão turva
Aumento da frequência cardíaca	Angina, enfarte do miocárdio
Dificuldade em urinar	Distensão da bexiga, retenção urinária
Decréscimo da motilidade gastrointestinal	Obstipação

Em suma, as manifestações clínicas da toxicidade anticolinérgica na pessoa idosa tendem a refletir os efeitos da carga anticolinérgica cumulativa. No extremo, a toxicidade anticolinérgica pode deprimir a função cerebral, culminando em coma e colapso circulatório. Muitos dos efeitos anticolinérgicos são coincidentes com efeitos decorrentes do próprio envelhecimento, efeitos esses já descritos no tópico da presente dissertação relativo às condições clínicas mais frequentes em idosos (Gerretsen e Pollock, 2015). Por conseguinte, a gestão da medicação na pessoa idosa reveste-se de enorme complexidade, assumindo particular relevo a prática clínica, em detrimento da aplicação de *guidelines* que pode ser considerado irracional.

1.6.1. Efeitos centrais dos anticolinérgicos

Ao nível do SNC, uma vez que os recetores muscarínicos medeiam mecanismos de atenção, aprendizagem e memória a curto prazo, o uso de anticolinérgicos pode produzir deterioração da função cognitiva e, inclusivamente, precipitar o surgimento de episódios de delírio. Os sintomas que se relacionam com os efeitos anticolinérgicos são falta de concentração e perda de memória e, em pessoas que já apresentem défice cognitivo, exacerbação dos sintomas cognitivos e deterioração funcional, originando falsos diagnósticos de demência (López-Álvarez *et al.*, 2015).

Os efeitos dos fármacos anticolinérgicos na cognição, subagudos e crônicos, podem comparar-se aos défices que ocorrem em síndromes demenciais, o que pode conduzir tanto ao sobrediagnóstico de demência como ao sub-reconhecimento de efeitos adversos da medicação na pessoa idosa (Cancelli *et al.*, 2009). Estudos recentes têm demonstrado que os anticolinérgicos provocam um comprometimento cognitivo global que advém, por um lado, de défices na transmissão colinérgica relacionados com o envelhecimento e, por outro, de défices no metabolismo dos fármacos relacionados com a idade: alterações no fluxo sanguíneo hepático, diminuição da atividade dos citocromos, diminuição da excreção renal, diminuição da taxa de filtração glomerular e aumento da permeabilidade da BHE, entre outras (Persaud e Holroyd-Leduc, 2014).

Foi demonstrado que o uso de anticolinérgicos como a escopolamina, administrada a voluntários sãos, resulta num comprometimento da memória similar ao observado na doença de Alzheimer. Para além disso, declínios na memória relacionados com a idade podem aumentar a suscetibilidade para os efeitos cognitivos dos anticolinérgicos. A presença de determinadas patologias como doença de Parkinson e diabetes tipo 2 podem predispor para um declínio na cognição, amplificando, assim, os efeitos dos anticolinérgicos (Ruxton, Woodman e Mangoni, 2015).

Uma revisão sistemática recente que incluiu resultados de 46 ensaios clínicos e estudos observacionais revelou uma diminuição significativa da capacidade cognitiva à medida que aumenta a carga anticolinérgica (Fox *et al.*, 2014). Num estudo de coorte australiano o uso de dois ou mais fármacos anticolinérgicos foi associado a um aumento da probabilidade de admissão hospitalar por confusão ou demência. O risco foi 2,6 e 4 vezes mais elevado para doentes a tomar 2 e 3 fármacos anticolinérgicos, respetivamente (Fundació Institut Català de Farmacologia, 2011).

O uso crónico de fármacos anticolinérgicos também aumenta o risco de demência (Fundació Institut Català de Farmacologia, 2011; Gerretsen e Pollock, 2013). Num estudo publicado por Cai e colaboradores (2013) verificou-se uma associação entre a carga anticolinérgica elevada (determinada através da escala *Anticholinergic Cognitive Burden Scale* (ACB)) e o risco de desenvolvimento de comprometimento cognitivo. Constatou-se que esta associação requer a verificação simultânea de duas condições: carga anticolinérgica elevada e exposição contínua à mesma num período mínimo de 2-3 meses. Quando se tentou estabelecer esta mesma associação com o diagnóstico de demência os resultados

obtidos foram menos claros. Tal pode ser justificável pelo facto da janela analítica entre a exposição e o *outcome* ter sido pequena: os anticolinérgicos interferem na função da acetilcolina no cérebro, mas tal pode requerer um período de antagonismo do recetor superior para desenvolver a patologia neurodegenerativa e subsequente morte neuronal (Cai *et al.*, 2013).

O início de terapêutica com anticolinérgicos também tem efeitos sobre a função cognitiva global. Num estudo de coorte o início desta medicação foi associado com um declínio ao nível cognitivo 1,8 vezes superior quando comparado com indivíduos que nunca tomaram anticolinérgicos. Em adição, após o início da exposição aos anticolinérgicos, a taxa de declínio cognitivo dos participantes no estudo foi 2,9 vezes mais rápida (Shah *et al.*, 2013).

Em resumo, o uso de anticolinérgicos na pessoa idosa pode precipitar ou agravar episódios de confusão e a exposição crónica pode aumentar a incidência de episódios de delírio.

1.6.2. Anticolinérgicos e comprometimento da função física

Os efeitos centrais e periféricos podem afetar a mobilidade. Especificamente sintomas como xerostomia, midríase e visão turva podem conduzir a um declínio na função física. Cao e colaboradores (2008) mostraram essa interferência nas atividades diárias (Cao *et al.*, 2008). Ainda neste âmbito, Landi e colaboradores (2007) verificaram que o declínio na mobilidade se torna mais evidente com o aumento do número de anticolinérgicos administrados (Landi *et al.*, 2007). Hilmer e colaboradores (2007), num estudo recente, demonstraram que, quando excluídos os fármacos anticolinérgicos e sedativos, um aumento do número de fármacos sem estas propriedades não está associado com comprometimento do desempenho físico (Hilmer *et al.*, 2007). O risco destes efeitos anticolinérgicos é determinado não só pela carga anticolinérgica mas também pela suscetibilidade do indivíduo e por moduladores da exposição a fármacos.

O nível de carga anticolinérgica pode ser modulado pela potência anticolinérgica e eficácia do fármaco e pelos fatores que definem a exposição ao mesmo: dose, biodisponibilidade e *clearance*. Para valores de carga anticolinérgica elevados os efeitos anticolinérgicos dos fármacos atingem um determinado *plateau*, ainda que a exposição a fármacos ou o número total de fármacos anticolinérgicos aumente. O *plateau* para o efeito

anticolinérgico máximo varia entre os indivíduos, o que pode explicar a variabilidade inter-individual para os efeitos anticolinérgicos (Figura III) (Mayer, Haefeli e Seidling, 2015).

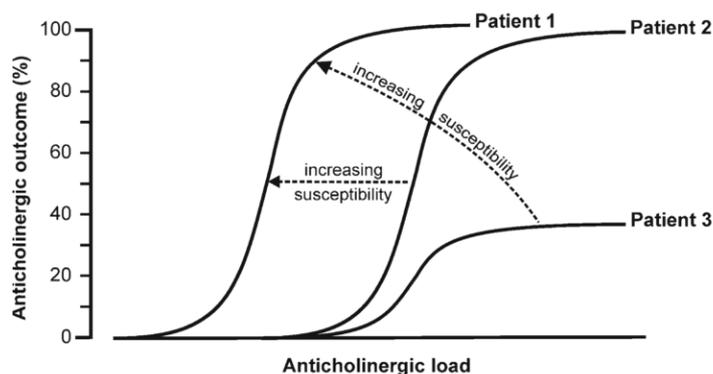


Figura III - Contribuição da susceptibilidade individual para o risco de efeitos adversos anticolinérgicos (Mayer, Haefeli e Seidling, 2015).

1.7. Instrumentos para avaliar a carga anticolinérgica

A quantificação da carga anticolinérgica permanece uma tarefa desafiante. A monitorização dos efeitos adversos anticolinérgicos encontra-se limitada ao uso clínico de instrumentos que classificam categoricamente os fármacos de acordo com a potência anticolinérgica. Não obstante, existe apenas um único método de investigação estabelecido que mede a exposição a fármacos anticolinérgicos, quantificando a atividade anticolinérgica sérica. Trata-se de um ensaio mediado por radioreceptores que mede a atividade antimuscarínica de todas as substâncias (externas e endógenas) presentes no plasma de um indivíduo (Hori *et al.*, 2014). As substâncias com afinidade anticolinérgica presentes no soro competem com um potente composto anticolinérgico: o benzilato de 3-quinuclidinilo. A atividade anticolinérgica é medida em termos de equivalentes de atropina (Gerretsen e Pollock, 2013; Salahudeen, Hilmer e Nishtala, 2015).

Chew e colaboradores (2008) avaliaram a atividade anticolinérgica sérica de 107 fármacos comumente prescritos em idosos (Chew, ML, Mulsant BH, 2008). Este método apresenta algumas limitações: é dispendioso e está indisponível para muitos prescritores, o que dificulta a interpretação na prática clínica; os níveis de atividade anticolinérgica sérica periférica podem não estar correlacionados com o que ocorre ao nível central; não fornece indicação sobre que fármacos descontinuar quando se pretende reduzir a carga

anticolinérgica. Por outro lado, alguns autores defendem que fontes endógenas de atividade anticolinérgica (febre, infecção aguda, *stress*) podem contribuir, independentemente dos fármacos, para a carga anticolinérgica total (Lertxundi *et al.*, 2013).

Neste contexto têm vindo a ser desenvolvidas ao longo do tempo várias escalas que estimam o risco da exposição a fármacos com propriedades anticolinérgicas, estando descritas até ao momento 10 ferramentas. De seguida, descrevem-se cinco das ferramentas publicadas mais frequentemente usadas: as escalas *Anticholinergic Drug Scale*, *Anticholinergic Risk Scale* e *Anticholinergic Cognitive Burden Scale* e duas ferramentas que, ao contrário destas, integram a dose do fármaco (o *Drug Burden Index* e a *Summated Anticholinergic Medications Scale*).

1.7.1. Anticholinergic Drug Scale

Carnahan e colaboradores publicaram, em 2006, a *Anticholinergic Drug Scale* (ADS) (Carnahan *et al.*, 2006). Em 2001, Han e colaboradores haviam desenvolvido uma escala que incluía uma lista de 340 medicamentos com o objetivo de determinar a severidade dos sintomas de delírio em idosos (Han *et al.*, 2001). A ADS foi baseada na modificação desta escala e na opinião de peritos (Cardwell, Hughes e Ryan, 2015).

Esta escala apresenta uma classificação de três níveis, pelo que atribui a cada fármaco um *score* que varia entre zero e três e que corresponde a atividade anticolinérgica não conhecida e marcada atividade anticolinérgica, respetivamente. Esta classificação baseia-se em três critérios: experiência clínica, características farmacológicas de cada fármaco e dados disponíveis da atividade anticolinérgica *in vitro*. Os *scores* individuais atribuídos a cada fármaco são somados para determinar a pontuação individual do doente. Os *scores* totais obtidos têm sido significativamente associados com marcadores periféricos da atividade anticolinérgica, como a atividade anticolinérgica sérica (Carnahan *et al.*, 2006; Ruxton, Woodman e Mangoni, 2015).

O facto desta escala não ter *input* clínico ou foco nos efeitos cognitivos dos anticolinérgicos faz com que seja considerada uma melhor ferramenta para estimar os efeitos anticolinérgicos periféricos (Kersten *et al.*, 2013). Ao contrário das restantes escalas publicadas na literatura inclui preparações de uso oftálmico e inalatório (Lertxundi *et al.*, 2013).

Num estudo observacional realizado por Bescarurt e colaboradores, em 2014, numa região de França, foi encontrada uma associação positiva entre a condição 'institucionalização' e a carga anticolinérgica quantificada usando a escala ADS. Neste estudo foram analisadas todas as prescrições dispensadas em farmácia comunitária na região em questão. Foram expostos a uma prescrição com *score* anticolinérgico elevado (superior ou igual a 3) 10% da população geral e 24% dos idosos institucionalizados, sendo que um em cada quatro idosos institucionalizados foi exposto a uma prescrição com *score* ADS elevado. A hidroxizina foi a substância ativa mais prescrita, surgindo em 51,4% dos casos. A associação encontrada é expectável, considerando que os idosos institucionalizados têm mais frequentemente desordens cognitivas, síndromes geriátricas e apresentam maior dependência, o que aumenta a probabilidade de prescrição de fármacos com estas propriedades bem como a suscetibilidade para os efeitos dos mesmos (Beuscart *et al.*, 2014).

Kersten e colaboradores (2013), num ensaio clínico randomizado, não encontraram uma relação linear clara entre o *score* ADS total e os efeitos anticolinérgicos adversos; não obstante, observou-se uma melhoria significativa na função cognitiva em idosos cujo *score* ADS foi reduzido para zero (Kersten *et al.*, 2013). Tal circunstância sugere que até mesmo valores de carga anticolinérgica reduzida poderão contribuir para uma maior incidência de efeitos adversos como o comprometimento cognitivo (Gerretsen e Pollock, 2013).

1.7.2. Anticholinergic Risk Scale

A *Anticholinergic Risk Scale* (ARS), publicada em 2008, foi desenvolvida por Rudolph e colaboradores para preverem em que extensão um indivíduo está em risco de eventos adversos anticolinérgicos que possam conduzir a disfunção cognitiva e delírio. Durante o seu desenvolvimento, os 500 medicamentos mais prescritos no *Veteran Affairs Boston Healthcare System* (Bostock, 2013) foram avaliados por um médico e dois farmacêuticos especialistas em geriatria com o objetivo de identificar medicamentos com potenciais efeitos anticolinérgicos, tanto periféricos como centrais. As preparações de uso oftálmico, otológico e inalatório foram excluídas desta avaliação (Rudolph, 2008).

À semelhança da escala anteriormente descrita, trata-se de uma escala ordinal que classifica os medicamentos de acordo com o potencial anticolinérgico, numa escala de zero a três: 0, nenhum ou limitado; 1, moderado; 2, forte e 3, muito forte. Nesta classificação, os especialistas basearam-se essencialmente na constante de dissociação para o recetor

colinérgico (pKi), cujo valor foi consultado numa base de dados do *National Institute of Mental Health*; em evidência relativa à taxa de efeitos adversos dos medicamentos em comparação com o placebo, através de pesquisa no *Micromedex*; e através de pesquisa na MEDLINE de literatura médica que versa sobre os efeitos adversos anticolinérgicos (Rudolph, 2008).

Esta escala foi validada num estudo de coorte retrospectivo que compreendia uma amostra constituída por 132 doentes com idade superior a 65 anos. De forma prospetiva, a escala foi validada numa população de 117 doentes com mais de 65 anos de idade e do sexo masculino, dado que na população anterior cerca de 97% eram deste sexo. Os efeitos adversos anticolinérgicos foram categorizados em efeitos centrais (quedas, tonturas e confusão) e efeitos periféricos (xerostomia, xeroftalmia e obstipação). Em ambos os estudos de coorte scores ARS elevados foram associados com um aumento estatisticamente significativo da prevalência e do número de efeitos adversos anticolinérgicos ($p < 0,001$). Quando o score ARS calculado foi igual ou superior a 3, pelo menos 70% dos idosos reportaram dois ou mais efeitos adversos anticolinérgicos. Em resumo, neste estudo o score ARS foi associado com risco aumentado de efeitos adversos centrais e periféricos. O facto desta escala ter sido validada num único centro médico constitui um fator limitante da sua validade externa (Rudolph, 2008; Salahudeen, Duffull e Nishtala, 2015).

Num estudo de coorte realizado em idosos hospitalizados foi encontrada associação entre exposição a elevada carga anticolinérgica (quantificada através das escalas ARS e ACB) e deterioração cognitiva e funcional. De acordo com os resultados obtidos neste estudo, a escala ARS foi considerada uma ferramenta melhor para identificar idosos em elevado risco de comprometimento físico, avaliado através do Índice de Barthel (Pasina *et al.*, 2013).

Para além do exposto, num estudo de coorte longitudinal desenvolvido por Wan-Hsuan Lu MS e colaboradores (2015) foram encontradas relações dose-resposta entre os três indicadores de qualidade do uso de fármacos (polimedicação, uso de medicamentos potencialmente inapropriados e carga anticolinérgica medida através da escala ARS) e o risco acrescido de admissão hospitalar (Wan-Hsuan Lu MS, 2015). Scores ARS elevados têm vindo a ser associados negativamente com várias componentes do Índice de Barthel.

Em 2011, Lowry e colaboradores publicaram a versão modificada desta escala (mARS). Relativamente à primeira versão foram adicionados fármacos com efeitos

anticolinérgicos moderados a severos identificados de acordo com as escalas ADS e ACB (Lowry *et al.*, 2011).

1.7.3. Anticholinergic Cognitive Burden Scale

Boustani e colaboradores desenvolveram, em 2008, a escala *Anticholinergic Cognitive Burden Scale* (ACB) através do consenso de um painel multidisciplinar de peritos e de uma revisão completa da literatura, abordando fármacos associados com delírio, declínio cognitivo e demência em pessoas idosas.

Com base nos efeitos negativos anticolinérgicos os fármacos foram classificados numa escala de 0 a 3: foi atribuída a pontuação 0 a fármacos sem efeitos anticolinérgicos, a pontuação 1 para fármacos com possíveis efeitos anticolinérgicos baseados na atividade anticolinérgica sérica ou na afinidade *in vitro* para recetores muscarínicos e a pontuação 2 ou 3 para fármacos com efeitos cognitivos estabelecidos e clinicamente relevantes. A pontuação total dos diferentes fármacos tomados pelo doente determina a carga anticolinérgica cumulativa (Boustani *et al.*, 2008).

Num estudo longitudinal realizado com idosos inscritos no *Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study* o uso de medicamentos com efeitos anticolinérgicos definitivos foi associado com um declínio de 0,33 no MMSE (Fox *et al.*, 2014). Por cada ponto adicional no *score* ACB, o risco de morte aumentou 26% (Lertxundi *et al.*, 2013). Num estudo de Pasina e colaboradores (2013) foi obtida uma relação dose-resposta positiva entre o *score* ACB e o *outcome* comprometimento cognitivo (Pasina *et al.*, 2013).

Face ao exposto, a escala ACB tem sido comumente referida na literatura por permitir identificar fármacos potencialmente associados com comprometimento cognitivo, num padrão dose-resposta (Salahudeen, Duffull e Nishtala, 2015).

1.7.4. Drug Burden Index

Ao invés das escalas anteriormente descritas, a ferramenta *Drug Burden Index* (DBI) integra um cálculo baseado numa equação farmacológica que inclui a dose do fármaco bem como os princípios de dose-resposta. Esta ferramenta foi desenvolvida e publicada em 2007

por Hilmer e colaboradores (Hilmer *et al.*, 2007). O objetivo inerente ao seu desenvolvimento foi a quantificação da exposição cumulativa a medicamentos com propriedades anticolinérgicas e sedativas em idosos e o consequente impacto na função física e cognitiva (Gnjidic e Chen, 2014). Foi assumida pelos investigadores a hipótese de que estes efeitos seriam lineares, pelo que foi gerado um modelo aditivo simples para estabelecer a carga anticolinérgica e sedativa total.

A fórmula consiste no quociente entre a dose diária de cada anticolinérgico ou sedativo e a soma da dose diária administrada e da dose diária mínima recomendada (Naples *et al.*, 2015). Para a dose diária mínima recomendada usa-se como fonte bibliográfica o *British National Formulary* (BNF) (Best *et al.*, 2013). Com o intuito de evitar duplas entradas de fármacos reportados como sendo cumulativamente sedativos e anticolinérgicos estes são considerados apenas como anticolinérgicos. Originalmente, estes fármacos foram identificados a partir de *Mosby's Drug Consult* e *Physicians' Desk Reference*.

Num estudo de coorte efetuado por Hilmer e colaboradores (2007) cada unidade adicional no DBI teve um impacto negativo na função física correspondente a três morbilidades físicas adicionais (Hilmer *et al.*, 2007). Em vários estudos publicados o aumento do DBI tem vindo a ser associado com variáveis como, por exemplo, comprometimento da função física, fragilidade e quedas (Best *et al.*, 2013). No que concerne à hospitalização, um DBI elevado tem sido relacionado com aumento do período de internamento, aumento do número de hospitalizações por delírio e readmissão hospitalar (Wilson *et al.*, 2010; Gnjidic *et al.*, 2012; Nishtala *et al.*, 2014). Relativamente à mortalidade, pese embora existam discrepâncias entre os resultados obtidos através de diferentes estudos, um estudo populacional desenvolvido na Nova Zelândia concluiu que a exposição a um DBI elevado aumenta o risco de mortalidade (Nishtala *et al.*, 2014). Também num estudo desenvolvido na Finlândia foi encontrada associação com a mortalidade em idosos com e sem doença de Alzheimer (Gnjidic *et al.*, 2014), tal como se pode verificar através da Figura IV.

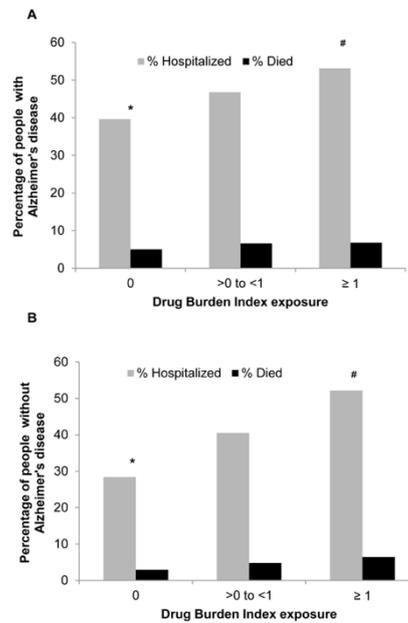


Figura IV - Percentagem de pessoas com e sem doença de Alzheimer com os *outcomes* hospitalização (A) e morte (B) e relação com o aumento da exposição ao DBI (Gnjidic *et al.*, 2014).

Num estudo realizado por Best e colaboradores (2013) num hospital universitário na Austrália, utentes com DBI elevado (superior ou igual a 1) apresentaram uma probabilidade três vezes superior de serem admitidos por delírio. De referir ainda que os fármacos mais frequentemente prescritos a contribuir para o DBI elevado aquando da admissão hospitalar foram os antidepressivos e os agonistas dos recetores opioides com 23% e 15% da população exposta, respetivamente (Best *et al.*, 2013). Considerando o contexto do idoso institucionalizado, diversos estudos publicados mostraram associação entre o aumento do valor obtido para o DBI e o risco de quedas, mas não com comprometimento funcional (Wilson *et al.*, 2010).

Relativamente à utilidade desta ferramenta na prática clínica, esta poderá ser utilizada em serviços de gestão da terapêutica com o propósito de demonstrar a adequabilidade da prescrição e de prever *outcomes* funcionais em idosos (Hilmer *et al.*, 2007). Colocando o foco de atuação no farmacêutico, existem dois estudos a citar: Castelino e colaboradores (2010) concluíram que as recomendações emanadas pelo farmacêutico como parte de um serviço de revisão da medicação resultaram numa diminuição significativa do *score* DBI total de todos os utentes incluídos no estudo (Castelino *et al.*, 2010) e Nisthala e colaboradores (2009) obtiveram resultados similares (Nishtala *et al.*, 2009).

Não obstante, esta ferramenta apresenta algumas limitações, nomeadamente a dificuldade em determinar exatamente o que constitui medicação anticolinérgica e sedativa e

a inexistência de consenso na definição de anticolinérgico. Em termos de cálculo, a dose mínima recomendada usada para estimar a dose requerida para alcançar 50% da resposta máxima é extraída da informação do medicamento, sem ter em consideração a indicação terapêutica ou as variações farmacocinéticas e farmacodinâmicas inter-individuais. Por outro lado, o facto de assumir uma relação dose-resposta linear entre as diferentes classes e fármacos faz com que se possa sobre- ou subestimar o uso de medicamentos anticolinérgicos e sedativos (Figura V) (Hilmer *et al.*, 2007).

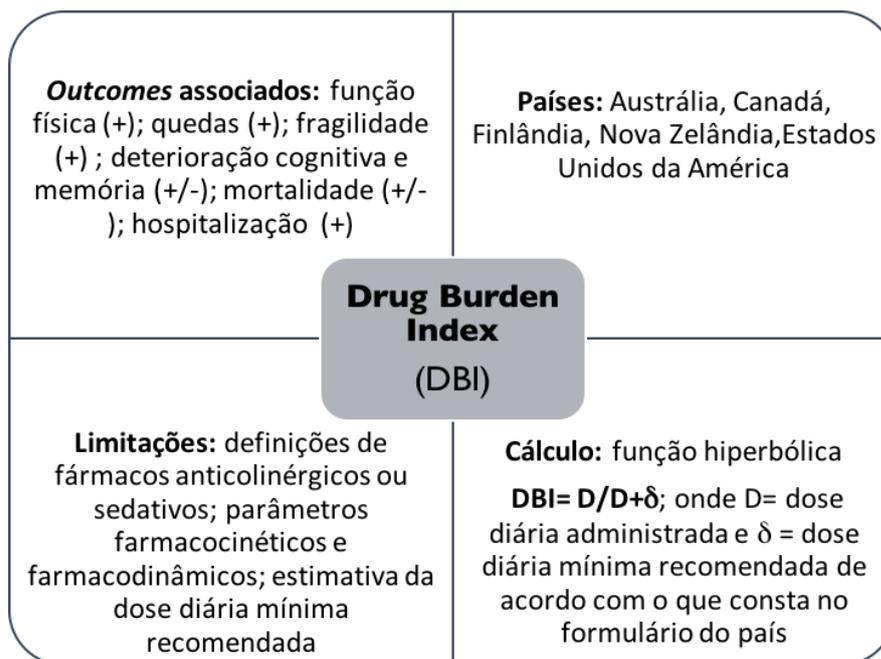


Figura V - Resumo das características do DBI (Adaptado de Gnjidic e Chen, 2014).

Notas: +, associação positiva, +/-, associação inconsistente.

1.7.5. *Summated Anticholinergic Medications Scale*

À semelhança da ferramenta DBI anteriormente descrita, também a *Summated Anticholinergic Medications Scale* (SAMS) incorpora a dose do fármaco. Esta ferramenta é baseada no consenso de um painel de peritos para os Critérios de Beers (2012) dos fármacos com fortes propriedades anticolinérgicas e também no trabalho prévio publicado abordando fármacos que atuam no SNC. A dose diária mínima recomendada é dividida pela dose diária mínima efetiva, usando como fonte de farmacoterapia geriátrica o *Geriatric Dosage Handbook*. Esta ferramenta não tem sido muito utilizada nos estudos publicados até ao momento (Naples *et al.*, 2015).

1.8. Comparação dos diferentes instrumentos para avaliação da carga anticolinérgica

Até ao momento ainda não existe um ‘padrão de ouro’ para medir a exposição dos doentes aos fármacos com efeitos anticolinérgicos. Os *outcomes* clínicos obtidos são diferentes consoante a escala usada, o que provavelmente se explica pela diferente metodologia subjacente à sua elaboração. Isto é um aspeto crítico, dado que conduz a variações nos fármacos incluídos e no *score* atribuído a cada fármaco de acordo com o seu potencial anticolinérgico (Pont *et al.*, 2015).

A informação relativa à sobreposição ou divergência entre as diferentes ferramentas descritas é ainda limitada. As cinco escalas já referidas ao longo da presente dissertação são as ferramentas mais frequentemente referidas na literatura (Villalba-Moreno *et al.*, 2016).

Na literatura encontra-se referenciada concordância baixa a moderada entre as cinco escalas já descritas: apenas 20 fármacos são comuns a todas e existe uma diferença de cerca de três vezes na prevalência do uso de anticolinérgicos, sendo de 51% e 16%, considerando as escalas ACB e SAMS, respetivamente (Durán, Azermai e Stichele, 2013; Lertxundi *et al.*, 2013; Naples *et al.*, 2015).

Considerando a função física (medida através do Índice de Barthel) e a função cognitiva (medida através do *Abbreviated Mental Test*), a componente anticolinérgica do DBI e as restantes escalas, com exceção da ARS, mostraram associações com baixos *scores* obtidos no Índice de Barthel mas não com o AMT (Naples *et al.*, 2015).

Numa revisão sistemática publicada em 2015 com os objetivos de identificar as escalas descritas na literatura aplicáveis a doentes polimedicados e analisar os *outcomes* clínicos foram identificadas 10 escalas. A exposição a anticolinérgicos foi relacionada com desordens cognitivas (ARS, ACB e DBI) e com comprometimento físico (ARS e DBI). Não foi obtida uma relação clara com a mortalidade. A escala ADS foi a única em que não se obteve associação com nenhuma das variáveis estudadas. Tal pode ser explicado pelo facto da escala ADS estar limitada pela disponibilidade de ensaios de atividade anticolinérgica sérica, fazendo com que as escalas ARS e ACB apresentem maior aplicabilidade clínica (Villalba-Moreno *et al.*, 2016). Numa outra revisão sistemática também publicada recentemente com os objetivos de identificar ferramentas que quantifiquem a carga

anticolinérgica e determinar o instrumento mais apropriado concluiu-se que o DBI exibe a maioria dos atributos chave de uma ferramenta de avaliação da carga anticolinérgica para uso em estudos de investigação longitudinal, conduzidos em indivíduos com idade superior a 80 anos (Cardwell, Hughes e Ryan, 2015).

Urge, portanto, a necessidade de se efetuarem estudos de avaliação de resultados (*outcomes assessment*) que permitam eleger uma ferramenta antes de recomendar qualquer uma delas para uso na prática clínica.

1.9. Desenvolvimento de novas ferramentas para avaliação da carga anticolinérgica

Os modelos atuais para medição da carga anticolinérgica descritos na presente dissertação assumem que cada fármaco contribui para a resposta antimuscarínica de forma linear e aditiva.

Existem, portanto, lacunas investigacionais na caracterização dos efeitos anticolinérgicos através de modelos não lineares que reflitam a afinidade de ligação ao recetor. Impera a necessidade de se estabelecer evidência científica no que respeita à influência das características individuais do doente nos eventos adversos do tipo anticolinérgico. Salahudeen e colaboradores (2016) propuseram uma aproximação baseada num modelo para predizer os efeitos anticolinérgicos (centrais e periféricos) com base nas características individuais. De acordo com este estudo, as características encontradas foram a carga anticolinérgica, o número de fármacos não anticolinérgicos, a idade e o *score* total obtido através do *Charlson Comorbidity Index*. A principal característica individual foi a carga anticolinérgica para doentes a tomar uma média de cinco fármacos com propriedades anticolinérgicas comparativamente com doentes a tomar apenas um fármaco (Salahudeen, Nishtala e Duffull, 2016).

Em suma, as implicações do desenvolvimento de novas ferramentas residem na identificação de características importantes que influenciem a carga anticolinérgica. A redução da carga anticolinérgica resulta na melhoria da memória e comportamento e na diminuição de episódios de confusão e delírio, melhorando assim a qualidade de vida. No contexto da quantificação da carga anticolinérgica a dose do fármaco e a afinidade da ligação ao recetor muscarínico não devem ser descuradas.

II.OBJETIVO

2. Objetivo do estudo

Pretendeu-se, com o presente estudo, selecionar as ferramentas de avaliação da carga anticolinérgica mais apropriadas a recomendar para uso na prática clínica a partir da avaliação dos potenciais efeitos anticolinérgicos periféricos e centrais de uma amostra de idosos institucionalizados (*outcome assessment*), contribuindo deste modo para o estabelecimento de evidência científica na área da farmacoterapia geriátrica.

A maioria dos estudos publicados na literatura que versam sobre a problemática dos anticolinérgicos em idosos são apenas baseados em dados de farmacologia teórica, pelo que foram objetivos específicos deste estudo:

- Avaliar a carga anticolinérgica de idosos institucionalizados através de cinco das ferramentas mais comumente descritas na literatura: ADS, ARS, ACB, DBI (RCM) e DBI (BNF).
- Efetuar uma avaliação comparativa das diferentes ferramentas – ADS, ARS, ACB, DBI (RCM) e DBI (BNF) – no que concerne à predição dos efeitos anticolinérgicos periféricos e centrais.

III. MÉTODOS

3. Métodos

3.1. Amostra em estudo

O estudo realizou-se com 125 utentes institucionalizados no regime de estrutura residencial para idosos (ERPI) num lar de idosos da região Centro de Portugal, Aveiro, após obtenção do parecer favorável do respetivo diretor técnico de estabelecimento (Anexo I).

Foram considerados como critérios de inclusão ter idade superior a 65 anos e estar institucionalizado na valência de ERPI no lar onde decorreu o estudo à data de início da investigação. Foram excluídos todos os utentes admitidos em regime de centro de dia e serviço de apoio ao domicílio.

3.2. Instrumentos utilizados

Foi realizado um estudo observacional com base na consulta do processo clínico de cada idoso participante no estudo, após emissão de parecer favorável pela Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (Anexo II).

De cada processo clínico foram extraídos e/ou consultados os seguintes dados:

- ✓ Dados sociodemográficos
- ✓ História clínica
- ✓ Perfil farmacoterapêutico, contendo a lista de medicamentos atualizada de cada utente: denominação comum internacional, dose, forma farmacêutica e posologia de cada medicamento. A data de início da toma do medicamento não foi tida em consideração uma vez que, no caso de terapêutica já instituída antes da admissão no lar, a data registada corresponder à data de admissão (Anexo III).

Para o cálculo da carga anticolinérgica total das prescrições foram aplicadas as escalas ADS, ARS, ACB (Anexo IV) e DBI (Anexo V). Aos fármacos incluídos na história medicamentosa do doente mas que não constam nas listas das escalas que classificam a atividade anticolinérgica foi atribuída a pontuação 0. 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 assumiu-se atividade anticolinérgica nula para pontuações = 0, baixa para pontuações = 1-2 e alta para pontuações ≥ 3 . Para a escala

ACB não foi encontrada classificação publicada, pelo que foram utilizados *cut-offs* consistentes com as restantes escalas. Relativamente ao cálculo do DBI, que se baseia numa equação farmacológica, foram utilizadas duas fontes bibliográficas distintas para a obtenção da dose diária mínima recomendada: como fonte internacional foi usado o *British National Formulary* (BNF) e como fonte nacional foi usado o Resumo de Características do Medicamento (RCM), com o objetivo de comparar os resultados.

Para avaliar a função física foi aplicado o questionário do Índice de Barthel (Anexo VI) (Mahoney e Barthel, 1965) preenchido com informação recolhida através de consulta do processo clínico.

Para o período compreendido entre outubro e dezembro de 2015 foram ainda extraídos do processo clínico, sob a forma de informação dicotomizada, possíveis *outcomes* anticolinérgicos periféricos (obstipação, taquicardia, xerostomia) e centrais (quedas e demência). Para avaliar a capacidade preditiva de *outcomes* anticolinérgicos periféricos e centrais de cada uma das ferramentas foi aplicada a metodologia subjacente à elaboração de um estudo de coorte retrospectivo.

3.3. Análise de dados

A análise estatística foi feita recorrendo ao *software Statistical Package for Social Sciences 20.0*.

IV.RESULTADOS

4. Resultados

Foram incluídos no estudo 125 utentes institucionalizados em lar de idosos, dos quais 72,8% eram do sexo feminino. A média de idades era de 85,4 (DP=8,02) (Figura VI). Foram excluídos 5 utentes por terem idade inferior a 65 anos.

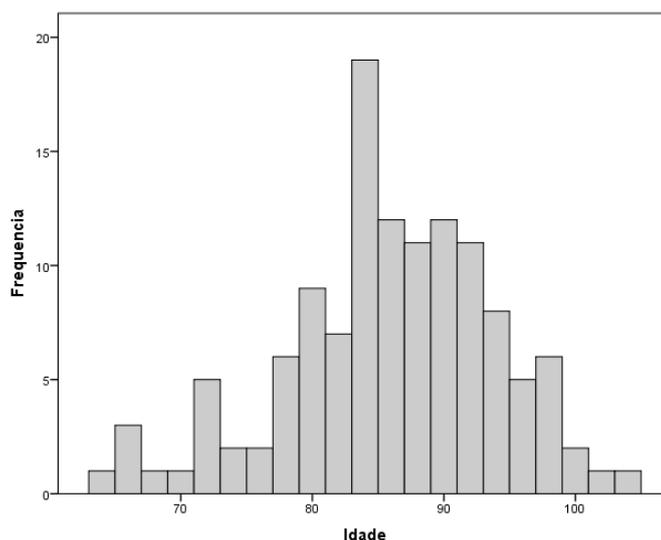


Figura VI - Distribuição da amostra por idade.

Apesar dos resultados obtidos no teste da normalidade (*Shapiro-Wilk*) para a variável idade (0,978; $gl=125$; $p=0,037$), o QQ-plot confirma que a distribuição se pode ajustar à normalidade (Figura VII).

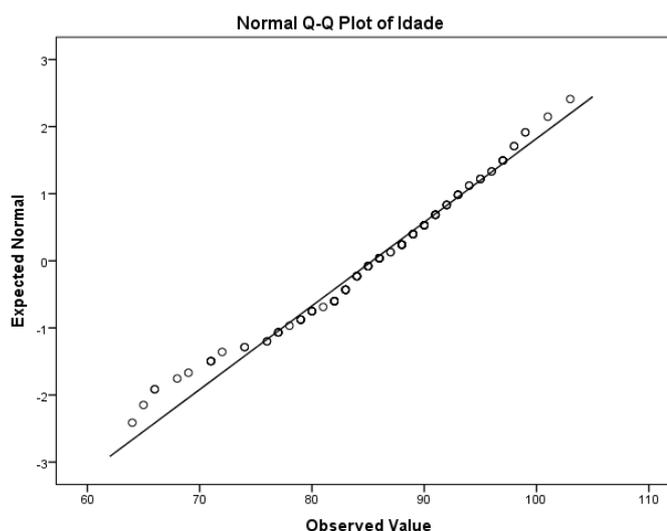


Figura VII - QQ-plot da variável idade.

Nos elementos do sexo masculino a média de idades era de 81,7 (DP=6,13) e nos elementos do sexo feminino de 86,7 (DP=8,24) (Figura VIII).

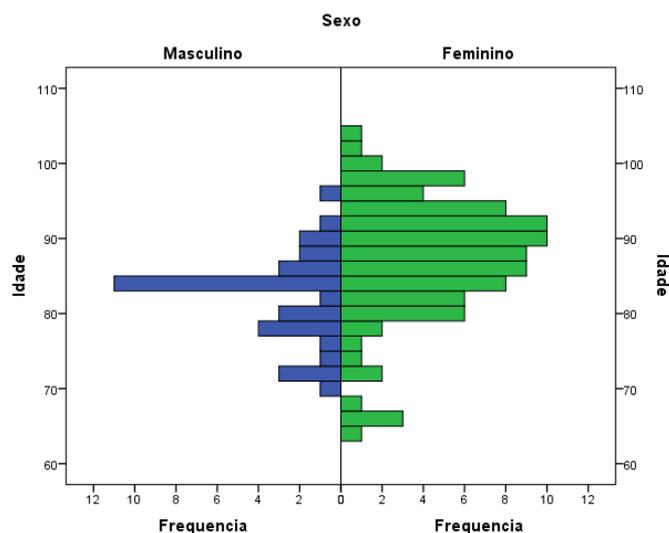


Figura VIII - Distribuição da amostra por idade e por sexo.

O número médio de medicamentos por utente na amostra em estudo foi de 9,0 (DP=3,51), sendo que o número mínimo de medicamentos por utente foi de 1 e o número máximo de 18. Esta variável apresenta uma distribuição normal pelo teste de *Shapiro-Wilk* (0,983; gl=125; p=0,113). Não se observaram diferenças estatisticamente significativas do número de medicamentos por sexo ($t=-0,732$; gl=123; p=0,465) (Figura IX). Verificou-se ainda que não existe correlação significativa entre as variáveis idade e o número de medicamentos (p=0,205) (Figura X).

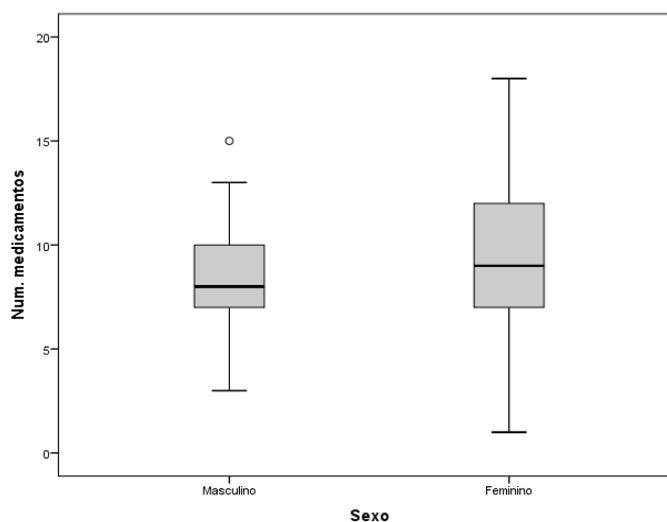


Figura IX - Distribuição do número de medicamentos por sexo.

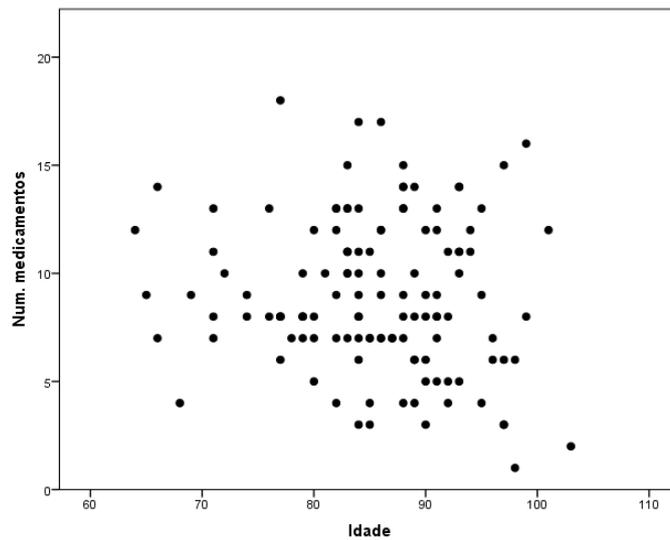


Figura X - Relação entre a idade e o número de medicamentos.

Relativamente ao número médio de doenças na amostra em estudo este foi de 3,1 (DP=3,21), sendo que o número mínimo foi de 1 e o número máximo de 11. As doenças mais frequentes na amostra em estudo foram a doença de Alzheimer (31,2%), a doença de Parkinson (24,0%), a Síndrome Metabólica (14,0%) e as patologias osteoarticulares degenerativas (8,0%).

Verificou-se ainda que não há correlação entre o número de doenças e o sexo ($p=0,576$) (Figura XI), nem entre o número de doenças e a idade ($p=0,503$) (Figura XII). No entanto, constatou-se a existência de correlação significativa entre o número de medicamentos e o número de doenças ($p<0,001$; $r=0,401$) (Figura XIII).

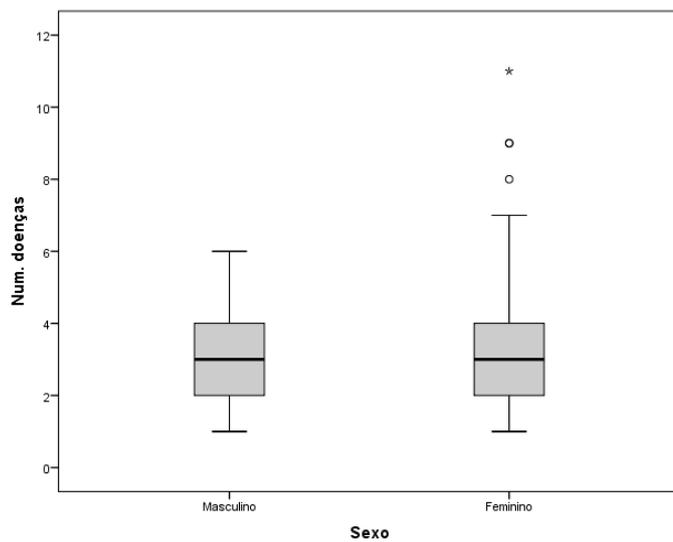


Figura XI - Relação entre o número de doenças por utente e o sexo.

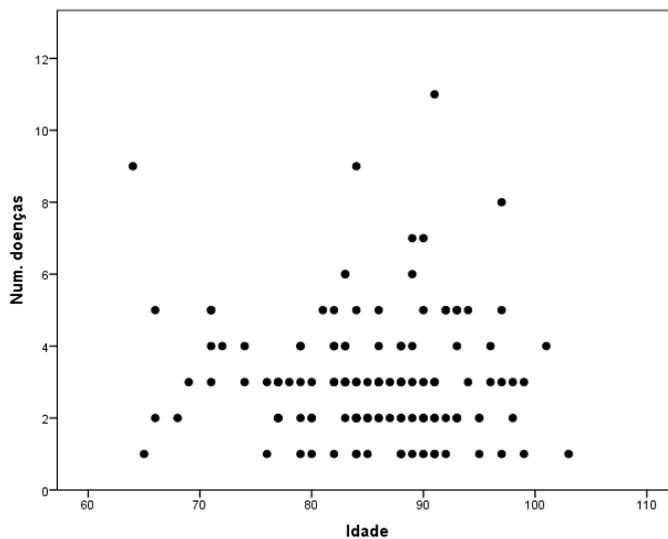


Figura XII - Relação entre o número de doenças por utente e a idade.

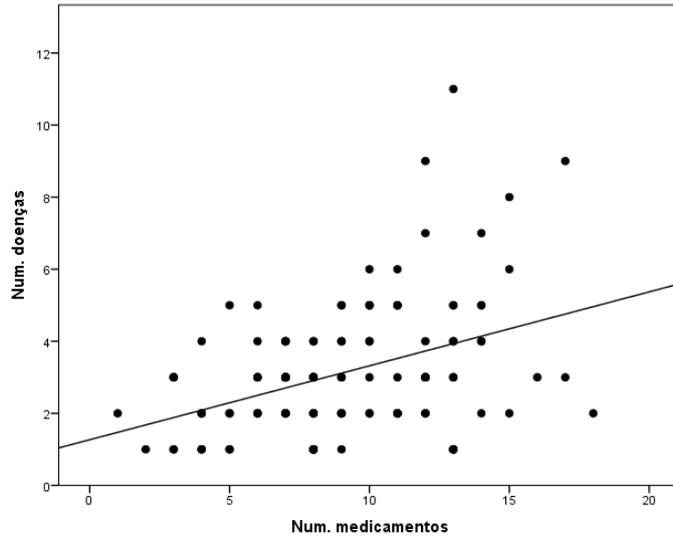


Figura XIII - Relação entre o número de doenças por utente e o número de medicamentos prescritos.

No que diz respeito à avaliação da independência dos doentes para a realização das atividades básicas da vida diária, medida através da aplicação do Índice de Barthel, foi obtida uma pontuação total média de 35,5 (DP=34,22), sendo que a pontuação mínima obtida foi de 0 e a pontuação máxima de 100 (Figura XIV).

Constatou-se ainda que a diferença de médias no Índice de Barthel entre os sexos é significativa ($U=1080$; $p=0,009$), tendo-se verificado que a média da pontuação total do Índice de Barthel foi superior no sexo masculino (Figura XV). Ao invés não existe correlação significativa entre os resultados obtidos no Índice de Barthel e a variável idade ($p=0,314$).

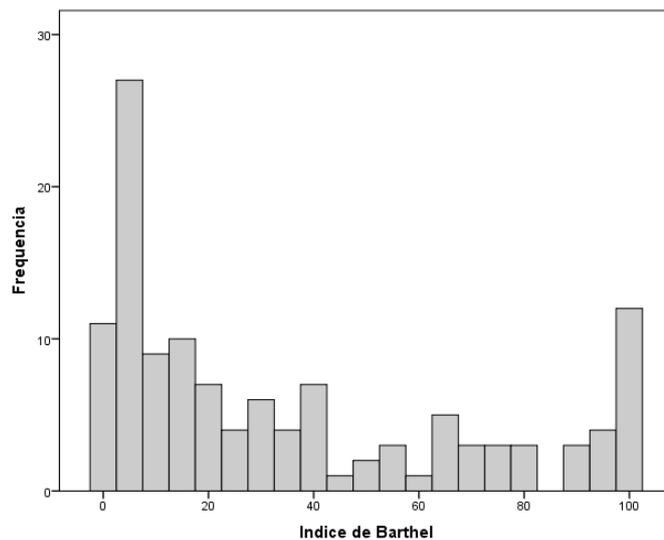


Figura XIV - Distribuição das frequências da pontuação total do Índice de Barthel.

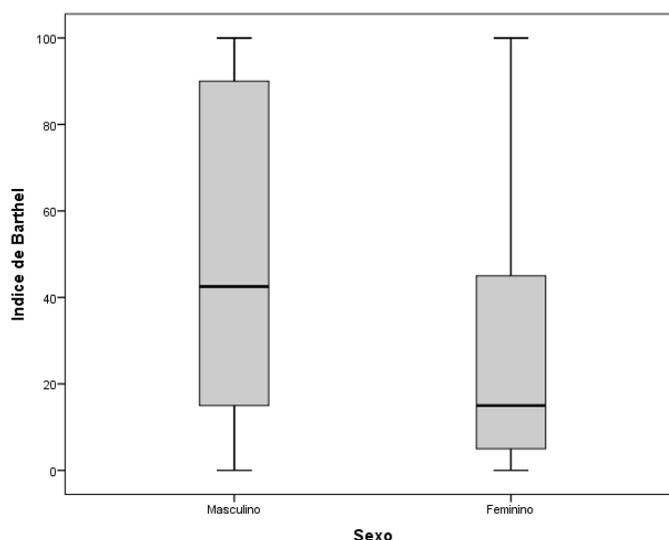


Figura XV - Distribuição da pontuação total do Índice de Barthel por sexo.

Para avaliação da carga anticolinérgica total foram aplicadas 5 ferramentas distintas já validadas.

A tabela V dá-nos uma perspetiva das principais classes de fármacos com atividade anticolinérgica conhecida encontrados na amostra em estudo. Embora tenha havido alguma sobreposição entre escalas em termos de fármacos incluídos, houve grandes diferenças nas classificações atribuídas. Os Ansiolíticos, Sedativos e Hipnóticos/Benzodiazepinas, os Antidepressores e os Antipsicóticos foram as principais classes de fármacos com atividade anticolinérgica encontradas na amostra em análise. O fármaco mais prescrito com atividade anticolinérgica reconhecida em pelo menos uma das escalas foi a furosemida (30,4%).

As escalas ADS, ARS e ACB contêm 117, 49 e 122 fármacos, respetivamente, dos quais 31, 14 e 26 foram prescritos à amostra de idosos em estudo. Determinando-se o número de fármacos anticolinérgicos prescritos como uma percentagem do número total de fármacos incluídos em cada escala, obtiveram-se as percentagens 26,5%, 28,6% e 21,3%, respetivamente.

Da amostra em análise, 90,4% tomava pelo menos um fármaco com atividade anticolinérgica reconhecida em pelo menos uma das escalas anticolinérgicas analisadas, sendo que o número mínimo de anticolinérgicos prescritos por idoso foi de 1 e o número máximo de 7 (Tabela VI).

Relativamente à prescrição concomitante de inibidores da acetilcolinesterase e fármacos anticolinérgicos verificou-se que constava do perfil farmacoterapêutico de 31,2% dos idosos em estudo. O inibidor da acetilcolinesterase mais prescrito foi o donepezilo (20,8%), seguido da rivastigmina (10,4%) e, por último, da galantamina (2,4%).

Tabela V - Fármacos com propriedades anticolinérgicas prescritos na amostra em estudo, agrupados de acordo com a sua classificação farmacoterapêutica e respetiva carga anticolinérgica atribuída de acordo com as diferentes escalas.

Classificação farmacoterapêutica	ADS	ARS	ACB	% de utentes com o fármaco prescrito
Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos/benzodiazepinas				
Alprazolam	1	-	1	12,8%
Clonazepam	1	-	1	0,8%
Clorazepato dipotássico	1	-	1	0,8%
Diazepam	1	-	1	9,6%
Lorazepam	1	-	-	24,8%
Oxazepam	1	-	-	4,0%
Antidepressores				
Amitriptilina	3	3	3	4,0%
Trazodona	-	1	1	16,8%
Fluvoxamina	1	-	1	0,8%
Fluoxetina	1	-	-	2,4%
Clomipramina	3	-	3	0,8%
Sertralina	1	-	-	8,8%
Mirtazapina	-	1	-	12,0%
Paroxetina	1	1	3	3,2%
Antipsicóticos				
Olanzapina	1	2	3	6,4%
Risperidona	-	1	1	12,0%
Quetiapina	-	1	3	12,0%
Haloperidol	-	1	1	2,4%
Clozapina	3	2	3	1,6%
Antiepilépticos e anticonvulsivantes				
Ácido Valpróico	1	-	-	4,0%
Carbamazepina	2	-	2	1,6%
Dopaminomiméticos				
Amantadina	1	2	2	2,4%
Levodopa	-	1	-	24,0%
Pramipexol	-	1	-	1,6%
Selegilina	-	1	-	1,6%
Analgésicos estupefacientes				
Tramadol	1	-	-	7,2%
Fentanilo	1	-	1	4,8%
Diuréticos				
Furosemida	1	-	1	30,4%
Clortalidona	1	-	1	1,6%
Anticoagulantes				
Varfarina	1	-	1	7,2%
Digitálicos cardiotónicos				
Digoxina	1	-	1	4,0%
Antianginosos				
Dinitrato de isossorbida	1	-	-	0,8%
Diltiazem	1	-	-	1,6%
Nifedipina	1	-	1	4,8%
Xantinas				
Aminofilina	1	-	1	4,8%
Inibidores da enzima de conversão da angiotensina				
Captopril	1	-	1	3,2%
Anti-histamínicos H1 sedativos				
Hidroxizina	3	3	3	2,4%
Analgésicos de ação central				
Codeína	1	-	1	0,8%
Agonistas adrenérgicos beta/ Glucocorticóides				
Salmeterol/fluticasona	1	-	-	0,8%
N.º de fármacos incluídos em cada escala prescritos na amostra em estudo	31	14	26	

Tabela VI - Número total de medicamentos, número e denominação comum internacional dos fármacos anticolinérgicos prescritos a cada utente da amostra em estudo.

Utente	N.º total de medicamentos	N.º de anticolinérgicos	Fármacos anticolinérgicos prescritos
100	10	1	Lorazepam
101	13	3	Tramadol; Trazodona; Furosemida
102	13	6	Furosemida; Olanzapina; Diazepam; Trazodona; Pramipexol; Levodopa
103	12	2	Clomipramina; Risperidona
104	5	0	
105	4	2	Clortalidona; Lorazepam
106	3	0	
107	9	2	Lorazepam; Sertralina
108	13	5	Amantadina; Alprazolam; Clozapina; Levodopa; Risperidona
109	8	2	Dinitrato de isossorbida; Furosemida
110	8	2	Digoxina; Varfarina
111	7	2	Nifedipina; Mirtazapina
112	14	3	Trazodona; Levodopa; Quetiapina
113	9	4	Nifedipina; Oxazepam; Alprazolam; Quetiapina
114	14	5	Furosemida; Ácido Valpróico; Olanzapina; Diazepam; Haloperidol
115	4	1	Risperidona
116	7	2	Mirtazapina; Tramadol
117	11	2	Nifedipina; Furosemida
118	13	2	Sertralina; Lorazepam
119	16	3	Digoxina; Sertralina; Furosemida
120	8	2	Diazepam; Varfarina
121	8	3	Amantadina; Pramipexol; Levodopa
122	11	3	Lorazepam; Mirtazapina; Quetiapina
123	17	6	Olanzapina; Hidroxizina; Furosemida; Alprazolam; Diltiazem; Furosemida
124	11	4	Amitriptilina; Aminofilina; Alprazolam; Furosemida
125	11	5	Lorazepam; Diltiazem; Furosemida; Selegilina; Trazodona
126	8	3	Fluoxetina; Lorazepam; Tramadol
127	8	2	Amitriptilina; Alprazolam
128	4	1	Quetiapina
129	8	0	
130	2	0	
131	8	2	Lorazepam; Haloperidol
132	8	3	Carbamazepina; Amitriptilina; Quetiapina
133	13	1	Sertralina
134	4	3	Olanzapina; Furosemida; Lorazepam
135	8	2	Furosemida; Digoxina
136	12	1	Salmeterol/Fluticasona
137	11	4	Lorazepam; Sertralina; Olanzapina; Trazodona
138	14	6	Alprazolam; Sertralina; Tramadol; Furosemida; Mirtazapina; Alprazolam
139	18	5	Paroxetina; Lorazepam; Amantadina; Mirtazapina; Levodopa
140	10	2	Paroxetina; Varfarina
141	7	3	Alprazolam; Risperidona; Quetiapina
142	9	3	Carbamazepina; Aminofilina; Diazepam
143	6	1	Trazodona
144	4	0	
145	13	5	Clozapina; Clorazepato dipotássico; Lorazepam; Furosemida; Varfarina
146	6	0	
147	12	2	Digoxina; Trazodona
148	7	1	Furosemida
149	15	1	Furosemida
150	3	2	Lorazepam; Risperidona

151	6	2	Lorazepam; Quetiapina
152	8	2	Ácido valpróico; Lorazepam
153	5	3	Furosemida; Oxazepam; Sertralina
154	9	2	Furosemida; Trazodona
155	9	0	
156	7	1	Sertralina
157	5	1	Alprazolam
158	8	3	Lorazepam; Hidroxizina; Trazodona
159	15	4	Amitriptilina; Furosemida; Digoxina; Levodopa
160	9	3	Furosemida; Diazepam; Quetiapina
161	12	5	Diazepam; Furosemida; Levodopa; Quetiapina; Haloperidol
162	8	2	Mirtazapina; Trazodona
163	13	2	Amitriptilina; Fluoxetina
164	11	2	Varfarina; Furosemida
165	5	1	Furosemida
166	7	1	Lorazepam
167	10	4	Oxazepam; Aminofilina; Levodopa; Quetiapina
168	13	5	Furosemida; Fluvoxamina; Varfarina; Tramadol; Risperidona
169	12	3	Furosemida; Alprazolam; Trazodona;
170	8	3	Furosemida; Lorazepam; Levodopa
171	7	0	
172	7	2	Risperidona; Levodopa
173	12	4	Alprazolam, Nifedipina; Fentanilo; Mirtazapina
174	11	3	Varfarina; Sertralina; Mirtazapina
175	13	2	Paroxetina; Nifedipina
176	8	3	Quetiapina; Levodopa; Trazodona
177	4	2	Alprazolam; Risperidona
178	17	7	Aminofilina; Furosemida; Tramadol; Alprazolam; Risperidona; Levodopa; Mirtazapina
179	6	3	Alprazolam; Captopril; Levodopa
180	6	2	Fentanilo; Quetiapina
181	13	3	Tramadol; Furosemida; Lorazepam
182	13	3	Captopril; Risperidona; Levodopa
183	7	2	Fentanilo; Lorazepam
184	9	1	Diazepam

185	7	4	Diazepam; Captopril; Ácido Valpróico; Nifedipina
186	12	2	Alprazolam; Furosemida
187	15	2	Furosemida; Trazodona
188	4	1	Lorazepam
189	1	0	
190	12	3	Lorazepam; Furosemida; Captopril
191	14	3	Hidroxizina; Furosemida; Lorazepam
192	7	0	
193	8	3	Codeína; Lorazepam; Trazodona
194	11	3	Furosemida; Mirtazapina; Levodopa
195	10	3	Lorazepam; Aminofilina; Risperidona
196	3	1	Quetiapina
197	10	5	Setralina; Alprazolam; Levodopa; Trazodona; Risperidona
198	11	3	Fluoxetina; Clonazepam; Fentanilo
199	6	0	
200	7	2	Lorazepam; Risperidona
201	6	1	Clortalidona
202	7	4	Lorazepam; Olanzapina; Levodopa; Trazodona
203	6	3	Aminofilina; Furosemida; Diazepam
204	11	3	Furosemida; Mirtazapina; Trazodona
205	9	2	Setralina; Trazodona
206	7	2	Diazepam; Ácido Valpróico
207	10	2	Setralina; Olanzapina
208	10	2	Furosemida; Trazodona
209	8	1	Ácido valpróico
210	9	2	Paroxetina; Lorazepam
211	12	1	Furosemida
212	7	3	Olanzapina; Lorazepam; Fentanilo
213	3	0	
214	14	1	Fentanilo
215	8	2	Lorazepam; Furosemida
216	8	1	Levodopa
217	9	1	Trazodona
218	10	4	Furosemida; Varfarina; Selegilina; Levodopa
219	14	4	Diazepam; Tramadol; Mirtazapina; Levodopa
220	10	3	Diazepam; Levodopa; Mirtazapina
221	7	2	Oxazepam; Quetiapina
222	5	2	Mirtazapina; Levodopa
223	7	2	Oxazepam; Varfarina
224	3	0	

A média da carga anticolinérgica total bem como o valor mínimo e máximo calculados na amostra em estudo através das escalas ADS, ARS e ACB encontram-se descritos na tabela VII.

Tabela VII – Carga anticolinérgica total média, score total mínimo e score total máximo obtidos através da aplicação das escalas ADS, ARS e ACB.

Escala	Carga anticolinérgica total	Score total mínimo	Score total máximo
ADS	1,8 (DP=1,50)	0	7
ARS	1,3 (DP=1,49)	0	7
ACB	2,2 (DP=1,91)	0	8

Relativamente à aplicação da escala ADS obteve-se um valor médio de carga anticolinérgica total de 1,8 (DP=1,50) (Figura XVI). Não se verificaram diferenças significativas na média do score total com o sexo ($p=0,991$). Também não se verificou a existência de correlação significativa com a idade ($p=0,081$) nem com o número de doenças ($p=0,065$). No entanto, verificou-se a existência de correlação significativa entre o score total ADS e o número de medicamentos ($p<0,001$; $r=0,543$) (Figura XVII).

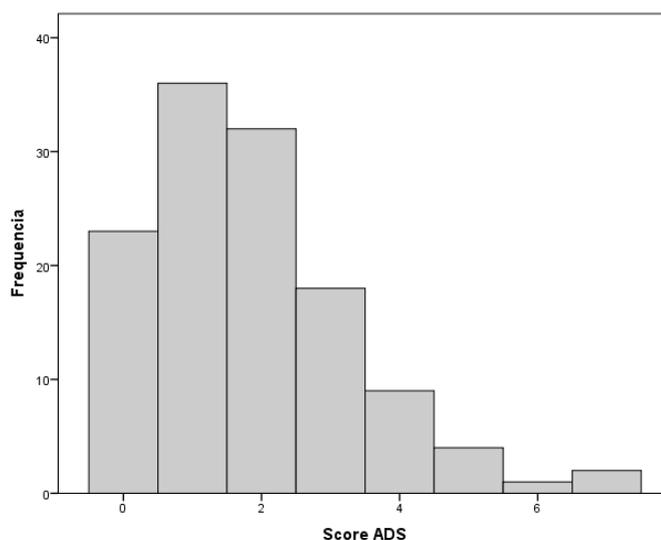


Figura XVI - Score ADS total na amostra em estudo.

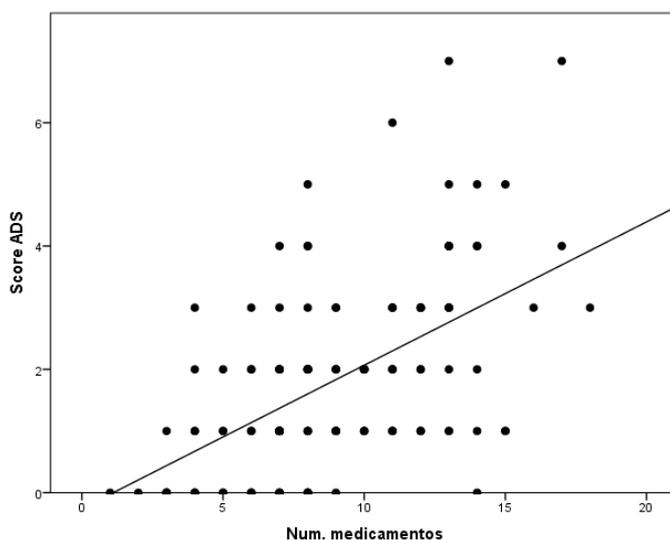


Figura XVII - Relação entre o score ADS total e o número de medicamentos.

Por sua vez, através da aplicação da escala ARS obteve-se um score médio de 1,3 (DP=1,49). Não se observaram diferenças de médias significativas entre o score total ARS e o sexo (1448; $p=0,568$). Também não se verificou a existência de correlação significativa com o número de doenças ($p=0,456$). Ao invés, foi encontrada uma correlação significativa entre o score ARS e o número de medicamentos ($p<0,001$; $r=0,426$) (Figura XVIII) e entre o score ARS e a idade ($p=0,004$; $r=-0,253$) (Figura XIX).

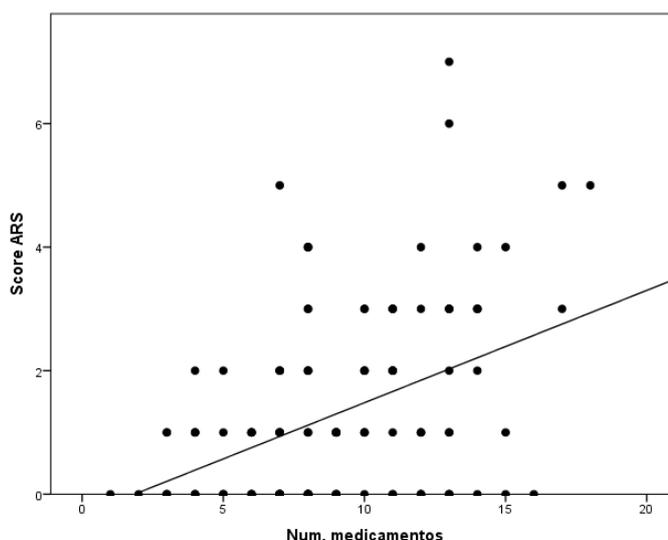


Figura XVIII - Relação entre o score total ARS e o número de medicamentos.

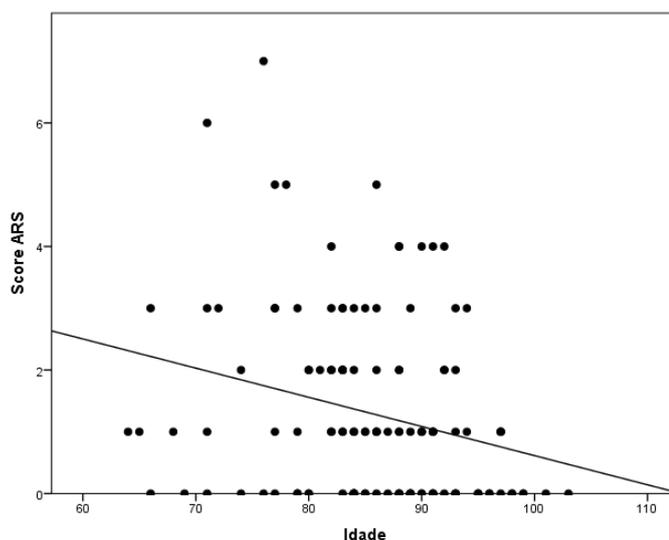


Figura XIX - Relação entre o score ARS e a idade.

Por fim, através da aplicação da escala ACB obteve-se um score total médio de 2,2 (DP=1,91). Não se verificaram diferenças de médias significativas entre o score ACB e a variável sexo (1480; $p=0,707$). Também não existe correlação entre o score ACB e o número de doenças ($p=0,252$). Por sua vez, verificou-se a existência de correlação entre o score ACB e a idade ($p=0,011$; $r=-0,226$) (Figura XX), assim como entre o score ACB e o número de medicamentos ($p<0,001$; $r=0,412$) (Figura XXI).

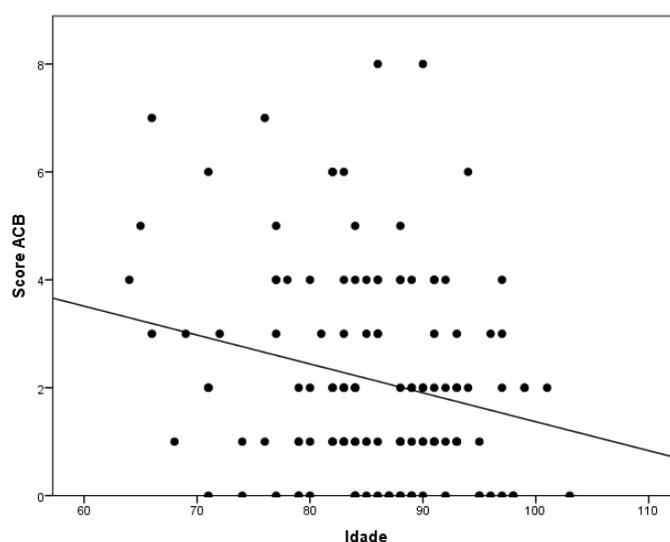


Figura XX - Relação entre o score total ACB e a idade.

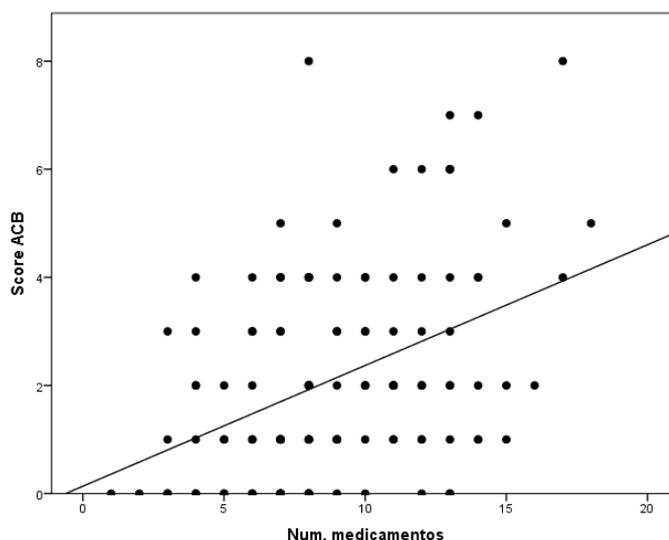


Figura XXI - Relação entre o score total ACB e o número de medicamentos.

Para além das 3 escalas usadas para avaliação da carga anticolinérgica cujos resultados já foram apresentados foi ainda aplicada a ferramenta DBI. Para o referido cálculo foram usadas duas fontes bibliográficas distintas para a dose diária mínima recomendada: o BNF e o RCM. Foi obtido o mesmo valor para a média do DBI de acordo com as duas fontes usadas (1,8; DP=1,13).

Não se verificaram diferenças de médias significativas entre o DBI e a variável sexo, quer usando como fonte o BNF (1448; $p=0,583$) quer usando o RCM (1463; $p=0,641$). No entanto, verificaram-se correlações significativas entre o DBI, usando como fonte o BNF ou o RCM, e as seguintes variáveis: idade, número de medicamentos e número de doenças (Tabela VIII).

Tabela VIII - Relação entre o DBI e as variáveis idade, número de medicamentos e número de doenças.

	Idade	N.º de medicamentos	N.º de doenças
DBI (BNF)	$p=0,001$; $r=-0,288$	$p<0,001$; $r=0,658$	$p=0,032$; $r=0,192$
DBI (RCM)	$p=0,001$; $r=-0,281$	$p<0,001$; $r=0,672$	$p=0,028$; $r=0,197$

Para além da aplicação das diferentes ferramentas para determinação da carga anticolinérgica foi ainda extraída informação do processo clínico de cada utente relativa a possíveis *outcomes* periféricos e centrais associados à toma de fármacos com propriedades

anticolinérgicas. Foram selecionados para este estudo como resultados negativos periféricos obstipação, taquicardia, xerostomia e como resultados negativos centrais quedas e o diagnóstico de demência. As frequências dos *outcomes* na amostra em estudo encontram-se registadas na Tabela IX.

Tabela IX - Frequência de possíveis *outcomes* anticolinérgicos na amostra em estudo.

OUTCOME	FREQUÊNCIA	PERCENTAGEM (%)
OBSTIPAÇÃO	74	59,2
TAQUICARDIA	17	13,6
XEROSTOMIA	20	16,0
QUEDAS	23	18,4
DEMÊNCIA	55	44,0

Relativamente à associação destes *outcomes* com a variável sexo apenas foi encontrada uma associação significativa entre o *outcome* obstipação e o sexo feminino ($Qui^2=4,398$; $gl=1$; $p=0,036$), sendo que 64,8% dos utentes do sexo feminino apresentaram este *outcome* versus 44,1% do sexo masculino (Tabela X).

Tabela X - Associação entre os *outcomes* e o sexo.

Outcome	Variável: Sexo
Obstipação	$Qui^2=4,398$; $gl=1$; $p=0,036$
Taquicardia	$Qui^2=2,367$; $gl=1$; $p=0,124$
Xerostomia	$Qui^2=3,557$; $gl=1$; $p=0,059$
Quedas	$Qui^2=0,149$; $gl=1$; $p=0,700$
Demência	$Qui^2=1,515$; $gl=1$; $p=0,218$

No que diz respeito à possível associação destes *outcomes* com a variável demográfica idade (Tabela XI) apenas foi encontrada uma diferença de médias significativas para o *outcome* demência ($F=1335$; $p=0,003$) (Figura XXII).

Tabela XI - Associação entre os *outcomes* e a variável idade.

Outcome	Variável: Idade (Mann-Whitney Test)
Obstipação	1763; p=0,533
Taquicardia	838; p=0,564
Xerostomia	831; p=0,140
Quedas	1141; p=0,841
Demência	1335; p=0,003

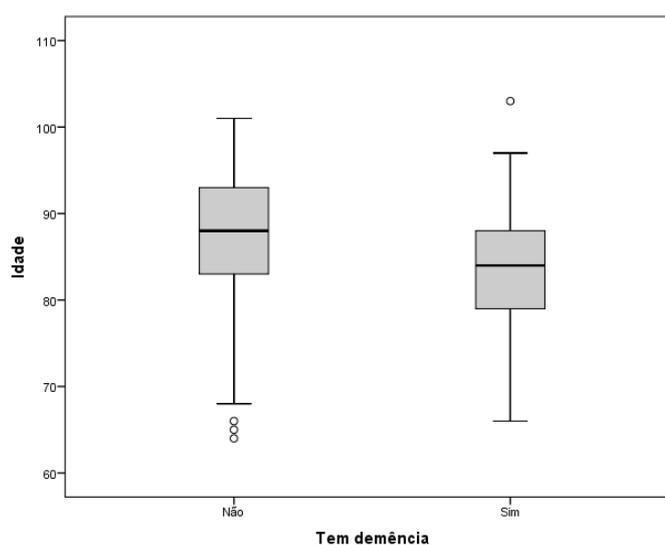


Figura XXII - Associação entre o *outcome* demência e a idade.

Segue-se agora a apresentação dos resultados relativos à possível associação entre os valores de carga anticolinérgica total determinados através das ferramentas usadas e os possíveis *outcomes* periféricos e centrais já descritos.

Relativamente à escala ADS não foi encontrada nenhuma associação entre scores elevados e os *outcomes*, tal como descrito na Tabela XII.

Tabela XII - Relação entre o score total ADS e os *outcomes*.

Outcome	ADS (Mann-Whitney Test)
Obstipação	1616; p=0,163
Taquicardia	750; p=0,214
Xerostomia	812; p=0,101
Quedas	1105; p=0,659
Demência	1633; p=0,136

Por sua vez, através da aplicação da escala ARS apenas foi encontrada associação significativa entre scores elevados e o *outcome* demência (1358; p=0,003) (Tabela XIII) (Figura XXIII).

Tabela XIII - Relação entre o score total ARS e os *outcomes*.

Outcome	ARS (Mann-Whitney Test)
Obstipação	1556; p=0,082
Taquicardia	743; p=0,188
Xerostomia	997; p=0,712
Quedas	1112; p=0,687
Demência	1358; p=0,003

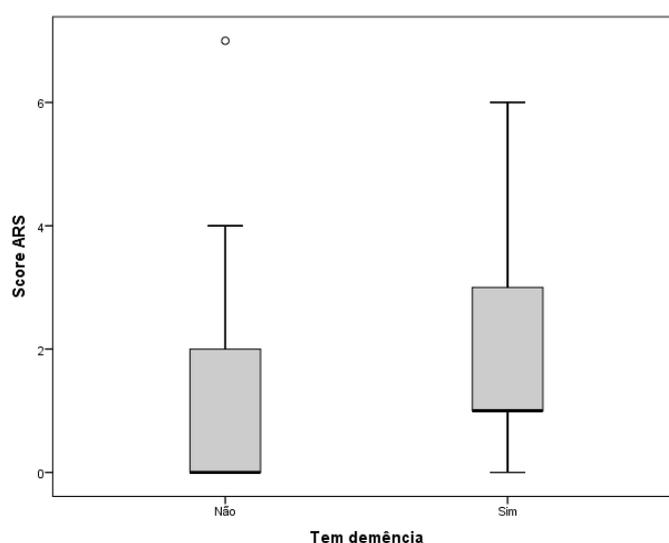


Figura XXIII - Relação entre o score total ARS e o *outcome* demência.

Resultados similares foram encontrados através da aplicação da escala ACB, onde apenas foi encontrada associação significativa entre scores elevados e o *outcome* demência (1358; $p=0,003$) (Tabela XIX) (Figura XXIV).

Tabela XIV - Relação entre o score total ACB e os *outcomes*.

Outcome	ACB (Mann-Whitney Test)
Obstipação	1556; $p=0,082$
Taquicardia	743; $p=0,188$
Xerostomia	997; $p=0,712$
Quedas	1112; $p=0,687$
Demência	1358; $p=0,003$

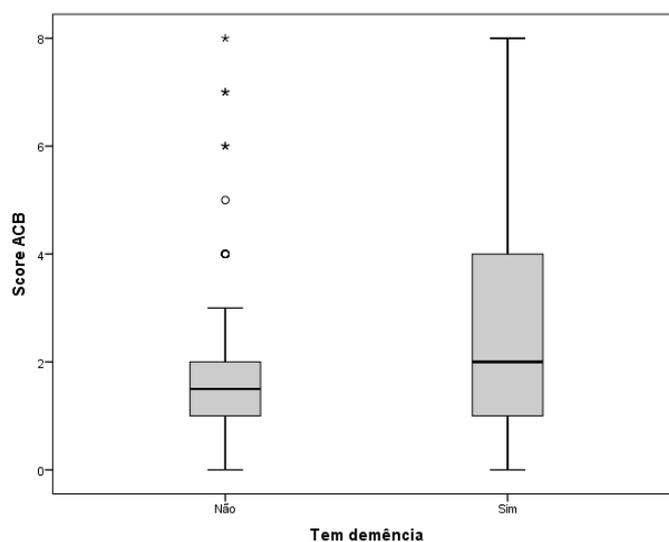


Figura XXIV - Relação entre o score total ACB e o *outcome* demência.

Foi ainda analisada a correlação entre os scores obtidos através da aplicação das escalas e o resultado obtido no Índice de Barthel (Tabela XV). Apenas foi encontrada uma correlação significativa entre o score ARS e o Índice de Barthel ($p=0,005$; $r=-0,249$) (Figura XXV).

Tabela XV - Associação entre os scores totais obtidos através das escalas ADS, ARS e ACB e a pontuação total do Índice de Barthel.

Escala	Índice de Barthel
ADS	$p=0,198$; $r=-0,116$
ARS	$p=0,005$; $r=-0,249$
ACB	$p=0,227$; $r=-0,109$

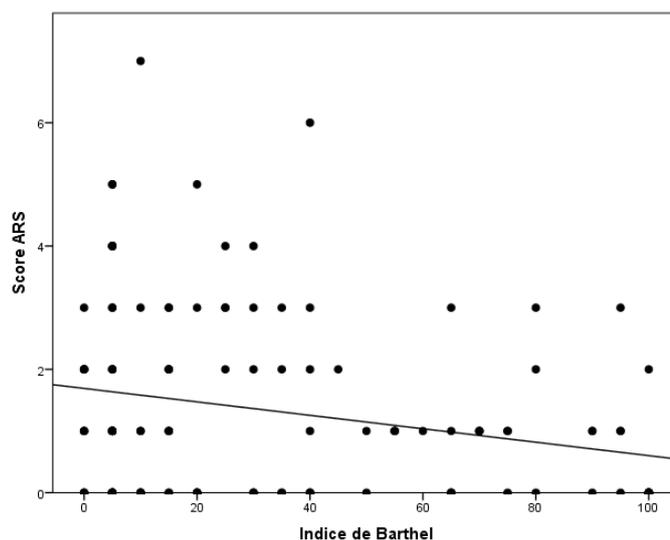


Figura XXV - Associação entre o score total ARS e o Índice de Barthel.

No que concerne à aplicação da ferramenta DBI apenas foi encontrada associação com o *outcome* obstipação, quer usando como fonte o BNF (1431; $p=0,022$) (Tabela XVI) (Figura XXVII) quer usando o RCM (1431; $p=0,022$) (Tabela XVII) (Figura XXVI). Não foi encontrada correlação significativa com o Índice de Barthel, quer usando o RCM ($p=0,066$; $r=-0,165$) quer usando o BNF ($p=0,051$; $r=-0,175$).

Tabela XVI - Associação entre o DBI (segundo o BNF) e os *outcomes*.

Outcome	DBI (BNF)
Obstipação	1431; $p=0,022$
Taquicardia	764; $p=0,267$
Xerostomia	835; $p=0,148$
Quedas	1126; $p=0,767$
Demência	1781; $p=0,474$

Tabela XVII - Associação entre o DBI (segundo o RCM) e os *outcomes*.

Outcome	DBI (RCM)
Obstipação	1431; $p=0,022$
Taquicardia	764; $p=0,267$
Xerostomia	835; $p=0,148$
Quedas	1126; $p=0,767$
Demência	1781; $p=0,474$

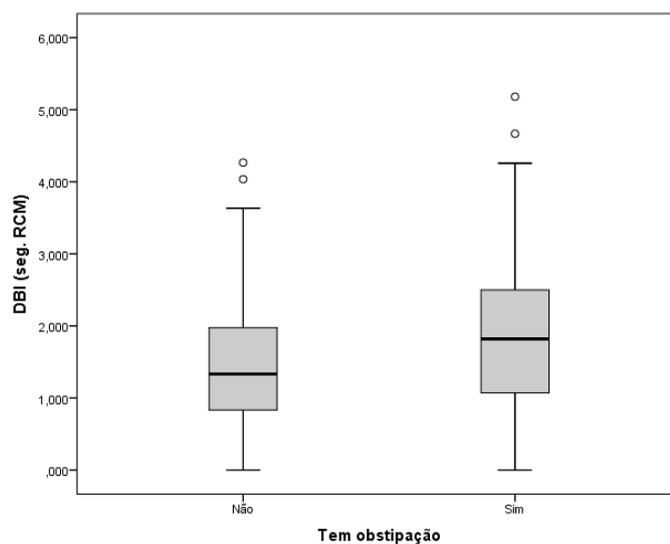


Figura XXVI - Associação entre o DBI (segundo o RCM) e o *outcome* obstipação.

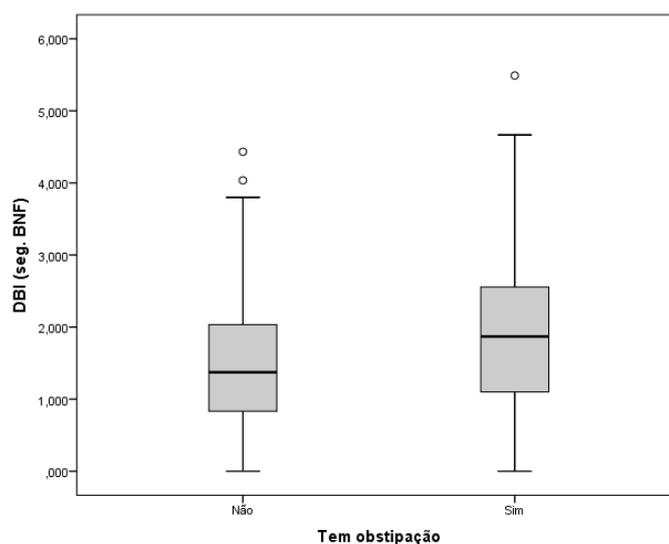


Figura XXVII - Associação entre o DBI (segundo o BNF) e o *outcome* obstipação.

V. DISCUSSÃO

5. Discussão

Com o objetivo de selecionar as ferramentas de avaliação da carga anticolinérgica mais apropriadas para a predição de *outcomes* anticolinérgicos periféricos e centrais na pessoa idosa realizou-se um estudo de avaliação de *outcomes* (*outcome assessment*) numa amostra institucionalizada. Os resultados encontrados demonstram que as associações entre valores de carga anticolinérgica elevados e os possíveis *outcomes* negativos são diferentes consoante a ferramenta de quantificação da carga anticolinérgica utilizada.

Primeiramente foi efetuada uma revisão da literatura no sentido de perceber quais os *outcomes* referidos pelas ferramentas ADS, ARS, ACB e DBI e quais os *outcomes* que têm sido usados mais frequentemente nos estudos publicados que as utilizaram (Tabela XVIII). A partir dessa revisão foram selecionados, para a realização do presente estudo, três possíveis *outcomes* anticolinérgicos periféricos – obstipação, xerostomia e taquicardia – e dois possíveis *outcomes* anticolinérgicos centrais – quedas e diagnóstico de demência. Foi ainda avaliada a função física através da aplicação do questionário Índice de Barthel. A escolha destes *outcomes* derivou, por um lado, da sua avaliação frequente nos estudos já publicados que utilizam estas ferramentas e, por outro lado, daquilo que foi possível recolher nos registos clínicos tendo em consideração o tipo de estudo em causa (observacional e retrospectivo).

Tratando-se de um estudo observacional e tendo sido feita a recolha dos *outcomes* negativos exclusivamente através de consulta do processo clínico não foi possível, por exemplo, avaliar a função cognitiva da amostra em estudo. Para tal avaliação teria sido interessante a realização de um estudo com intervenção, que poderia ter envolvido, a título de exemplo, a aplicação do questionário MMSE. Esta é uma das limitações inerente ao tipo de estudo utilizado. Por outro lado, o processo clínico contém apenas a informação clínica recolhida a partir do momento da admissão do idoso na instituição, não se sabendo também se a história clínica e medicamentosa foi recolhida da mesma forma para todos os utentes, ou se está completa. Também no que diz respeito aos *outcomes* poderá existir informação que não foi registada no processo clínico, seja por lapso do profissional de saúde na sua deteção ou até na transposição para os registos clínicos ou por terem sido desvalorizados e, conseqüentemente, não reportados por utentes cuja função cognitiva ainda o permitisse. Estas limitações tornam difícil comparar os resultados encontrados neste e em outros estudos.

Tabela XVIII - Síntese dos *outcomes* avaliados nos estudos que utilizam as ferramentas ADS, ARS, ACB e DBI (BNF).

Estudos	Ferramenta	Outcomes
Carnahan <i>et al.</i> (2006)	Anticholinergic Drug Scale	Atividade anticolinérgica sérica
Beuscart <i>et al.</i> (2014)		Condição “institucionalização”
Kersten <i>et al.</i> (2013)		Estado cognitivo (MMSE) Estado funcional (Índice de Barthel)
Han <i>et al.</i> (2001)		Delírio
Rudolph <i>et al.</i> (2008)		Efeitos centrais (quedas, tonturas e confusão) Efeitos periféricos (xerostomia, xeroftalmia e obstipação)
Pasina <i>et al.</i> (2013)	Anticholinergic Risk Scale	Estado funcional (Índice de Barthel)
Mangoni <i>et al.</i> (2013)		Estado cognitivo (<i>The short blessed test</i>) Mortalidade
Koshoedo <i>et al.</i> (2012)		Tempo de hospitalização Estado funcional (Índice de Barthel)
Lowry <i>et al.</i> (2011)		Tempo de hospitalização Estado funcional (Índice de Barthel) Mortalidade
Boustani <i>et al.</i> (2008)	Anticholinergic Cognitive Burden scale	Delírio Declínio Cognitivo Demência
Fox <i>et al.</i> (2014)		Delírio (MMSE) Mortalidade
Lertxundi <i>et al.</i> (2013)		Mortalidade
Pasina <i>et al.</i> (2013)	Drug Burden Index (BNF)	Estado funcional (Índice de Barthel) Estado cognitivo (<i>The short blessed test</i>)
Hilmer <i>et al.</i> (2007)		Função física Função cognitiva
Nisthala <i>et al.</i> (2014)		Mortalidade
Gnjidic <i>et al.</i> (2014)		Readmissão hospitalar por delírio
Best <i>et al.</i> (2013)		
Wilson <i>et al.</i> (2010)		Número de quedas

Análise crítica dos outcomes avaliados

Obstipação

Relativamente ao *outcome* obstipação, que surge com uma frequência de 59,2% na amostra em estudo, apenas foi encontrada associação significativa com uma variável demográfica: o sexo feminino. Também na literatura se refere que a obstipação é mais frequente em idosos e no sexo feminino (Midlov *et al.*, 2009).

Não foi encontrada associação entre *scores* anticolinérgicos elevados determinados através das escalas ADS, ARS e ACB e este resultado negativo. Ao invés, foi encontrada uma associação positiva entre valores de carga anticolinérgica elevados calculada através do DBI (segundo o BNF ou RCM) e o *outcome* obstipação. Tal poderá ser justificado pelo facto das escalas ADS, ARS e ACB não atribuírem pontuação, dentro de cada classe farmacoterapêutica, a todos os fármacos que poderão originar e/ou potenciar este *outcome* (por não constarem nas listas das escalas), enquanto que o cálculo do DBI entra em linha de conta com todos os anticolinérgicos e sedativos, tendo também em consideração a dose do fármaco administrado, incluindo ainda outras formulações (fármacos inalatórios, sistemas transdérmicos). Fármacos como o biperideno, o cloreto de tróspio, o escitalopram, o citalopram, a duloxetina, o mexazolam, o bromazepam, a rasagilina, o zolpidem e o tapentadol surgem no perfil farmacoterapêutico da amostra em análise, mas não estão incluídos nas listas das escalas. Por outro lado, a escala ADS (ao contrário da ARS e ACB) inclui fármacos de uso tópico, oftálmico e inalatório. Surpreendentemente, inclui fármacos como a fluticasona e o salmeterol, mas não inclui os anticolinérgicos tiotrópio e ipratrópio, que exercem a sua atividade bloqueando os recetores muscarínicos. Na amostra em estudo é frequente a prescrição de fármacos como o brometo de ipratrópio e o brometo de glicopirrónio (via inalatória) e dos opioides fentanilo e buprenorfina (sistema transdérmico), grupos farmacológicos que frequentemente surgem associadas a quadros de obstipação; no entanto, o fentanilo (sistema transdérmico) apenas surge na lista da escala ADS e todos os referidos apenas são tidos em consideração para o cálculo do DBI (Castelino *et al.*, 2010; Barnett *et al.*, 2011).

O *outcome* em análise surge referido no estudo de validação da escala ARS de Rudolph e colaboradores (Rudolph *et al.*, 2008). No entanto, esta escala foi validada num único centro médico, o que constitui um fator limitante da sua validade externa e numa amostra em que o sexo masculino representava 97% da população total, enquanto que no presente estudo 72,8% dos idosos eram do sexo feminino.

Na amostra em estudo existem ainda possíveis fontes de viés como a elevada prevalência de patologias que, por causarem inatividade física, podem originar obstipação (doença de Alzheimer, doença de Parkinson, patologias osteoarticulares degenerativas que acometem com mais frequência o sexo feminino), a prescrição frequente de fármacos de outros grupos farmacológicos (sem propriedades anticolinérgicas) tais como laxantes (uso crónico) por 38,4% dos idosos da amostra em estudo ou a prescrição de medicamentos à base de ferro por 13,6%. As alterações de hábitos alimentares também podem originar quadros de obstipação, no entanto não foi possível recolher essa informação dos processos clínicos.

Xerostomia

Outro *outcome* analisado foi a xerostomia. A literatura refere que cerca de 30% da população idosa experiencia este problema apenas decorrente do processo de envelhecimento normal (Midlov *et al.*, 2009). No entanto, a frequência deste *outcome* detetada na amostra em estudo foi de apenas 16,0%. Não foi encontrada nenhuma associação entre valores de carga anticolinérgica elevados (calculada através das cinco ferramentas usadas) e o *outcome* xerostomia.

Atendendo ao método de recolha dos *outcomes* facilmente se percebe que, numa amostra de idosos institucionalizados, bastante dependentes, apenas uma pequena percentagem destes terá capacidade cognitiva para reportar este sintoma a um profissional de saúde. Por outro lado, este é também um *outcome* para o qual os profissionais de saúde não estão tão atentos, o que faz com que, na maioria das vezes, só o identifiquem quando o mesmo já resultou em complicações médicas como cáries dentárias, ulceração da mucosa bucal ou até mesmo infeções respiratórias (Lieberman, 2004; Advice *et al.*, 2013). Enquanto que a obstipação é facilmente identificada através da implementação de registos de dejeção, por exemplo, o mesmo não se verifica com a xerostomia.

Na tentativa de identificar possíveis fontes de viés, verificou-se que não consta na história medicamentosa de nenhum dos idosos da amostra em estudo qualquer terapêutica farmacológica instituída para a xerostomia (sendo que, em relação a medicamentos sujeitos a receita médica em Portugal, apenas está disponível a pilocarpina), incluindo também substitutos salivares (estando comercializados sob a forma de colutório, pasta dentífrica, gel, spray, comprimidos para mastigar e que incluem na sua formulação, de entre outros componentes, xilitol ou sorbitol). Pelas informações recolhidas do processo clínico não foi possível aferir se foi recomendada alguma terapêutica não farmacológica direcionada para a

xerostomia a algum destes doentes, uma vez que apenas constava dos registos clínicos o *outcome* sem qualquer intervenção associada.

Taquicardia

Outro dos *outcomes* anticolinérgicos periféricos analisados na amostra em estudo foi a taquicardia, sendo que foi determinada uma frequência de 13,6%. Tal como para o *outcome* xerostomia, também neste caso não foi encontrada nenhuma associação entre valores de carga anticolinérgica elevados (calculada através das cinco ferramentas usadas) e a verificação deste resultado negativo.

Dos 17 idosos onde foi encontrado este *outcome*, 5 tinham terapêutica instituída com bloqueadores beta-adrenérgicos. No entanto, nenhum destes (bisoprolol, carvedilol, propanolol) surge como tendo propriedades anticolinérgicas nas listas das escalas usadas. Apenas a escala ADS atribui o score 1 a dois fármacos deste grupo farmacológico (atenolol, metoprolol) (Gerretsen e Pollock, 2015). Sabe-se que, decorrente do processo de envelhecimento, ocorre uma diminuição do efeito destes fármacos, resultante de alterações no número e afinidade dos recetores beta-adrenérgicos, pelo que um utente pode experienciar este *outcome* mesmo com terapêutica instituída direccionada para o mesmo.

Foi ainda analisada a história clínica e medicamentosa destes doentes no sentido de identificar algum viés. Destacam-se o diagnóstico de hipertiroidismo e a possível etiologia cardíaca para a taquicardia (história prévia de insuficiência cardíaca ou enfarte agudo do miocárdio) em dois utentes nos quais foi identificado este *outcome*.

Quedas

Um dos *outcomes* anticolinérgicos centrais analisados foi a ocorrência de quedas, tendo-se obtido uma frequência de 18,4% na amostra em estudo, bastante inferior à percentagem de quedas referida na literatura que é de 30,0% (Richardson *et al.*, 2015). O facto dos idosos da amostra em estudo se encontrarem institucionalizados, num ambiente controlado, pode constituir uma condição que, por si só, reduz a incidência de quedas.

Não se obteve associação entre este *outcome* e qualquer uma das variáveis demográficas analisadas. Ao invés, na literatura encontra-se descrita uma elevada prevalência deste *outcome* no sexo feminino explicada sobretudo pela osteoporose pós-menopáusia (Midlov *et al.*, 2009). Também não se obteve associação entre valores de carga anticolinérgica elevados (calculada através das cinco ferramentas usadas) e o *outcome* quedas.

O *outcome* em questão foi usado no estudo de validação da escala ARS de Rudolph e colaboradores (2008), no entanto como já referido anteriormente, este estudo apresenta

uma validade externa reduzida e foi conduzido numa população constituída maioritariamente por idosos do sexo masculino (Rudolph *et al.*, 2008). Já num estudo de Wilson e colaboradores (2010) foi encontrada associação entre valores de carga anticolinérgica elevados, quantificada através do DBI (BNF), e o número de quedas (Wilson *et al.*, 2010). Na amostra em análise não foram quantificados os episódios de queda nem feita qualquer distinção entre quedas que resultam (ou não) em dano físico, tal como noutros estudos em que este *outcome* foi avaliado. Foi apenas tido em consideração se este resultado negativo ocorreu (ou não) durante o período de tempo estabelecido para pesquisa no processo clínico, o que poderá constituir uma possível fonte de viés. Para quantificar e caracterizar este *outcome* teria sido necessário alargar o período de tempo em que foi feita a pesquisa no processo clínico bem como investigar as causas e consequências das quedas.

Para além dos fármacos anticolinérgicos descritos nas listas das escalas existem outros fármacos, ainda que pertencentes às mesmas classes farmacoterapêuticas (antidepressivos, antipsicóticos, diuréticos, antiepiléticos, corticoterapia prolongada, vasodilatadores), que podem aumentar o risco de quedas. Para além dos medicamentos existem outras condições como, por exemplo, alterações de visão, diminuição da força muscular, dificuldades na marcha/locomoção, tonturas ou ortostase que aumentam a probabilidade de ocorrência deste *outcome*. Em suma, sendo este um *outcome* para o qual concorrem vários outros fatores de risco, torna-se difícil detetar associações (Ruxton, Woodman e Mangoni, 2015).

Demência

Por último, foi analisado o *outcome* demência na amostra em estudo, tendo sido determinada uma frequência de 44,0%. No que diz respeito à associação deste *outcome* com a variável idade foi encontrada uma diferença de médias significativa, sendo que a média de idades foi inferior nos idosos com demência (84,0; DP=7,02 *versus* 86,8; DP= 8,52). Não esquecendo que estamos perante uma amostra institucionalizada, provavelmente foi o surgimento desta patologia que motivou a transição para esta condição nos idosos mais novos.

Foi encontrada associação positiva entre valores de carga anticolinérgica elevados, calculada através das escalas ARS e ACB, e o *outcome* demência, o que nos pode levar a inferir que a escala ADS é menos sensível que as restantes na predição deste resultado negativo. No entanto, também não foi obtida qualquer associação com valores de carga anticolinérgica elevados calculada usando como fonte o DBI (BNF) ou o DBI (RCM). Tal como se pode constatar pela análise da Tabela XVIII, este *outcome* tem sido avaliado em

muitos dos estudos que integram qualquer uma das cinco ferramentas, tendo sido detetadas associações entre elevados scores de carga anticolinérgica e baixos valores no Índice de Barthel na maioria dos estudos.

Teria sido interessante a realização de um estudo de intervenção para avaliação da função cognitiva, dado que podemos ter idosos com esta patologia não diagnosticados, ou podemos ter outro tipo de alterações cognitivas que também podem ser provocadas pelo uso de fármacos anticolinérgicos, tais como comprometimento cognitivo ligeiro, diminuição da capacidade de concentração, delírio, confusão, entre outros. Por outro lado, o uso de fármacos anticolinérgicos pode originar falsos diagnósticos de demência (Gerretsen e Pollock, 2013).

Ainda neste âmbito, o facto de não se ter conseguido estabelecer associação com a carga anticolinérgica determinada através das ferramentas ARS e DBI pode ser justificado pelo facto da janela analítica entre a exposição e o *outcome* ter sido pequena: o desenvolvimento de patologia neurodegenerativa e consequente morte neuronal pode requerer um período de antagonismo do recetor superior, daí os estudos prospetivos serem mais adequados para a sua deteção (Villalba-Moreno *et al.*, 2016).

Índice de Barthel

A aplicação do Índice de Barthel permitiu, para além da caracterização da amostra em estudo, a avaliação de um *outcome* bastante complexo: a função física. Este *outcome* tem sido avaliado na maioria dos estudos que usam qualquer uma das ferramentas para avaliação da carga anticolinérgica. Apenas foi encontrada associação entre os scores da escala ARS e este *outcome*, à semelhança do descrito na literatura (Pasina *et al.*, 2013).

Caracterização da amostra em estudo

Dos 125 utentes institucionalizados em lar de idosos que constituíram a amostra em estudo, 72,8% eram do sexo feminino com uma média de idades de 85,4 anos (DP=8,02). Apesar da diferença da média de idades por sexo não ter sido significativa, o valor encontrado foi superior em mulheres, o que pode ser explicado pela maior esperança média de vida no sexo feminino. Desta forma, os resultados obtidos vão de encontro ao referido pelo INE em que a maioria das pessoas que residem em lares de idosos são mulheres (69,0%) e com mais de 75 anos de idade (85,0%) (INE, 2012).

O número médio de medicamentos por utente (9,1; DP= 3,51) e o número médio de doenças (3,1; DP= 3,21) permitem-nos perceber que estamos perante uma amostra de idosos polimedicados e com múltiplas comorbilidades. As doenças mais frequentes na amostra em estudo vão de encontro ao referenciado na literatura para esta faixa etária: doença de Alzheimer, doença de Parkinson, Síndrome Metabólica, patologias osteoarticulares degenerativas e patologias cardiovasculares, entre outras (Midlov *et al.*, 2009).

Já os fármacos mais prescritos pertencem aos seguintes grupos farmacológicos: ansiolíticos, sedativos e hipnóticos/benzodiazepinas (72,0%), fármacos que atuam no sistema cardiovascular (63,2%), laxantes (48,0%), medicamentos usados no tratamento sintomático de alterações da função cognitiva (44,0%) e antipsicóticos (34,4%). Tal como seria de esperar obteve-se uma correlação positiva entre o número de medicamentos e o número de doenças ($p < 0,001$; $r = 0,401$). Isto não significa necessariamente que a maioria das doenças que acometem esta amostra tenham terapêutica farmacológica instituída direcionada para as mesmas. Podemos ter doenças não tratadas intencionalmente (ou não) e podemos ter doenças para as quais temos erradamente vários fármacos prescritos; isto é, apenas outra linha de investigação permitiria efetuar esta análise crítica do perfil farmacoterapêutico.

No que diz respeito à avaliação da independência dos utentes para as atividades da vida diária através da aplicação do Índice de Barthel foi obtida uma pontuação total média de 35,5 (DP=34,22) o que nos revela que estamos perante uma amostra de idosos com grave dependência física. Este valor é justificável tendo em conta que estamos perante uma amostra institucionalizada. As alterações demográficas e sociais levaram a que os cuidados geriátricos fossem progressivamente transferidos para o Estado ou instituições privadas, começando assim o processo de institucionalização da pessoa idosa e com ele tantas outras complicações. A transição do ambiente familiar para um ambiente desconhecido pode determinar alterações psicológicas, cognitivas e funcionais que conduzem a um aumento da dependência na concretização das atividades da vida diária e a uma diminuição da capacidade funcional. Verificou-se ainda que a média da pontuação total do Índice de Barthel foi superior no sexo masculino, isto é, os homens institucionalizados apresentaram menos dependência física. Também neste ponto há concordância na literatura. As mulheres apresentam índices de mortalidade mais reduzidos, mas de morbilidade mais elevados, estando descrita uma maior propensão do sexo feminino para incapacidades e dependência (INE, 2012).

Perfis farmacoterapêuticos e escalas anticolinérgicas

Relativamente à prescrição de fármacos com propriedades anticolinérgicas na amostra em estudo, pese embora tenha havido alguma sobreposição entre as escalas em termos de fármacos incluídos, houve grandes diferenças nas classificações atribuídas. Os únicos fármacos que obtiveram o mesmo score de 3 nas escalas ADS, ARS e ACB foram a amitriptilina e a hidroxizina. Os grupos farmacológicos que contribuíram mais frequentemente para valores de carga anticolinérgica elevados foram os Ansiolíticos, Sedativos e Hipnóticos/Benzodiazepinas (52,8%), os Antidepressores (48,8%) e os Antipsicóticos (34,4%). Da amostra em análise 90,4% tomava, pelo menos, um fármaco com atividade anticolinérgica reconhecida em, pelo menos, uma das escalas anticolinérgicas, valor bastante elevado quando comparado com o referido pela literatura recente para idosos institucionalizados (40,0%) (Salahudeen, Nishtala e Duffull, 2016). No entanto, estes estudos foram realizados noutros países com diferentes padrões de prescrição e de institucionalização, tornando-se difícil a comparação dos resultados obtidos. Ainda neste contexto verificou-se que a prescrição concomitante de inibidores da acetilcolinesterase e fármacos com atividade anticolinérgica constava do perfil farmacoterapêutico de 31,2% dos idosos. Também Boudreau e colaboradores (2011) obtiveram este padrão de prescrição em 37,0% dos idosos (Boudreau *et al.*, 2011). Tal facto reforça a importância de avaliar a carga anticolinérgica das prescrições antes mesmo de instituir terapêutica com os inibidores da acetilcolinesterase, no sentido de maximizar os benefícios clínicos.

Entre as 3 escalas ADS, ARS e ACB, a ACB foi a que obteve, em média, valores mais elevados para a carga total anticolinérgica (2,2; DP=1,91), sendo o valor mais próximo o obtido através da escala ADS. Lertxundi e colaboradores (2013) já haviam obtido resultados semelhantes. Nesse mesmo estudo, os resultados das 2 outras escalas foram muito semelhantes, o que não se verificou na amostra em estudo (Lertxundi *et al.*, 2013). Também num estudo de Naples e colaboradores (2015) a escala através da qual se obtiveram valores mais elevados para a carga anticolinérgica foi a ACB e os valores mais baixos foram obtidos a partir da aplicação da escala SAMS (não usada neste estudo), seguindo-se a escala ARS (Naples *et al.*, 2015). Os scores obtidos no presente estudo com qualquer uma das escalas são superiores aos dos estudos publicados e representam um valor elevado, considerando que o score mínimo atribuído por cada escala é 1 e o score máximo é 3 (Durán, Azermai e Stichele, 2013).

No presente estudo verificou-se ainda que existe uma associação positiva entre o aumento do número de medicamentos e a carga total anticolinérgica obtida através de qualquer uma das escalas, o que é expectável atendendo à percentagem de idosos na amostra em estudo com terapêutica instituída com, pelo menos, um fármaco com propriedades anticolinérgicas (90,4%). Para além do exposto, constatou-se ainda que os valores de carga anticolinérgica calculada através das ferramentas ARS, ACB e DBI (BNF ou RCM) diminuem com a idade. Uma possível justificação poderá ser a suspensão de alguns fármacos com o processo de envelhecimento, por apresentarem maior probabilidade de efeitos adversos do que benefícios clínicos nesta faixa etária, diminuindo assim a carga anticolinérgica das prescrições. Destaca-se, por exemplo, a suspensão de inibidores da acetilcolinesterase e, portanto, a diminuição da probabilidade de prescrição de fármacos anticolinérgicos para tratar os efeitos secundários dos primeiros.

Carga anticolinérgica e outcomes avaliados

Prosseguindo com a discussão e não esquecendo o principal objetivo deste estudo – relacionar as ferramentas de quantificação da carga anticolinérgica com os *outcomes* – importa sintetizar as associações encontradas:

- os *scores* elevados obtidos através da escala ADS não foram associados com nenhum dos *outcomes* medidos
- os *scores* elevados obtidos através das escalas ARS e ACB foram associados apenas com o *outcome* demência
- os valores elevados de carga total anticolinérgica calculada através do DBI (BNF ou RCM) foram associados apenas com o *outcome* obstipação.

Perante estes resultados a escala ADS parece ser a menos sensível, o que se pode justificar por ter sido elaborada com base exclusivamente em ensaios de atividade anticolinérgica sérica, ao contrário das escalas ARS e ACB, que apresentem maior aplicabilidade clínica na predição de *outcomes* negativos. A escala ARS foi concebida a partir da avaliação dos 500 medicamentos mais prescritos num centro médico com o objetivo de prever em que extensão um indivíduo está em risco de eventos adversos anticolinérgicos que possam resultar em disfunção cognitiva e delírio. Também, a escala ACB resultou de uma revisão da literatura acerca de fármacos associados a delírio, declínio cognitivo e demência em pessoas idosas. Muitos dos fármacos considerados inapropriados na patologia

demencial e com uma elevada percentagem de prescrição na amostra em estudo não obtiveram qualquer pontuação através da escala ADS. Destacam-se: 3 dopaminomiméticos com uma frequência de prescrição total de 27,2% (amantadina, levodopa, pramipexol), 3 antipsicóticos com uma frequência de prescrição total de 37,0% (risperidona, quetiapina, haloperidol) e 2 antidepressivos prescritos a 28,8% da amostra em análise (trazodona, mirtazapina). Este cenário poderá justificar o facto de não se ter obtido qualquer associação entre o *outcome* demência e os *scores* ADS elevados. Também num estudo de Naples e colaboradores (2015) a escala ADS foi a única em que não se obteve associação com nenhum dos *outcomes* avaliados (Naples *et al.*, 2015). Num outro estudo de Pasina e colaboradores (2013) foi encontrada associação entre os *scores* elevados obtidos através das escalas ARS e ACB e a deterioração cognitiva e funcional (Pasina *et al.*, 2013).

A escala ARS foi ainda considerada uma melhor ferramenta para identificar idosos em elevado risco de comprometimento físico, avaliado através do Índice de Barthel. Os *scores* ARS elevados têm vindo a ser associados negativamente com várias componentes do Índice de Barthel (Pasina *et al.*, 2013). Também no presente estudo se obteve uma correlação negativa entre os *scores* ARS e o Índice de Barthel, o que nos pode levar a inferir acerca da importância da escala ARS na predição de doentes em elevado risco de dependência física.

Relativamente à ferramenta DBI não se verificaram diferenças estatisticamente significativas ao usar duas fontes bibliográficas distintas para a dose diária mínima recomendada, concluindo-se, assim, que não faz sentido adaptar a dose diária mínima recomendada à dose que consta no formulário do respetivo país. A carga anticolinérgica é a mesma em qualquer país (excluindo aspetos farmacogenómicos) e independente da dose diária mínima recomendada por cada um a nível regulamentar (Craστο, Semba e Sun, 2012). Foi obtida apenas associação positiva entre o DBI e o *outcome* obstipação. Como já referido anteriormente esta ferramenta apresenta vantagens em relação às restantes escalas, uma vez que inclui todos os anticolinérgicos e sedativos e não só os listados e tem em conta a dose administrada. Não obstante, assume uma relação dose-resposta linear entre as diferentes classes de fármacos sem ter em consideração a indicação terapêutica ou as variações farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Assim, poderá sobre- ou subestimar o uso de fármacos anticolinérgicos ou sedativos, não sendo sensível para a predição de todos os *outcomes* anticolinérgicos negativos tal como se verificou neste estudo.

Limitações do estudo

A análise efetuada apresentou várias limitações, algumas das quais já foram sendo referidas ao longo da discussão.

Primeiramente, as limitações inerentes ao tipo de estudo observacional retrospectivo que não permitiram, por exemplo, a avaliação da função cognitiva da amostra em estudo ou a identificação de *outcomes* de forma padronizada. Por outro lado, também não se sabe se a história clínica e medicamentosa foi recolhida da mesma forma para todos os utentes, ou se estará completa, e se todos os *outcomes* foram corretamente identificados e registados no processo clínico. Quando um utente é admitido no lar a história clínica pode ser fornecida por diferentes prescritores (médico de clínica geral e familiar, médico de outro lar onde já esteve institucionalizado). Relativamente ao perfil farmacoterapêutico completo, muitas vezes é fornecido por familiares ou cuidadores, dado que é este elemento que acaba por reconciliar a terapêutica de múltiplos prescritores. Para além disso, a data de início da maioria dos medicamentos é a data de admissão na instituição, não tendo sido possível retirar conclusões quanto ao tempo de terapêutica com anticolinérgicos.

Outra limitação é o facto dos dados terem sido recolhidos apenas de uma única instituição, embora congregue diferentes padrões de prescrição: há utentes que, mesmo institucionalizados, continuam a ser acompanhados pelo médico de clínica geral e familiar; na instituição existem dois prescritores; e a maioria dos idosos é acompanhado regularmente em consultas de especialidade, destacando-se neurologia e psiquiatria. Assim, antes mesmo de poder generalizar os resultados obtidos a idosos residentes na comunidade ou noutras instituições é necessário realizar mais estudos nesses diferentes contextos. Com o objetivo de relacionar *outcomes* e carga anticolinérgica, o ideal será a confirmação dos resultados obtidos na amostra em análise através da realização de estudos prospetivos.

VI. CONCLUSÃO

6. Conclusão

O presente estudo demonstra que as diferentes ferramentas disponíveis para quantificação da exposição a fármacos anticolinérgicos apresentam diferenças entre si no que se refere à predição de *outcomes* negativos.

A carga anticolinérgica total apresenta valores mais elevados quando usada a escala ACB, seguida da escala ADS, ao que se segue o DBI (BNF ou RCM) e, por último a escala ARS, com a qual se obtêm valores inferiores. Relativamente à ferramenta DBI concluiu-se ainda que não existem diferenças estatisticamente significativas ao usar duas fontes bibliográficas distintas para a dose diária mínima recomendada, pelo que não faz sentido adaptar esta dose à que consta no formulário do respetivo país onde decorrem os estudos. O DBI apresenta vantagens em relação às restantes escalas, uma vez que permite incluir todos os fármacos anticolinérgicos e sedativos e não apenas os que constam nas listas das escalas, para além de ter em consideração a dose. Ainda assim, assume uma relação dose-resposta linear entre as diferentes classes de fármacos sem ter em conta a indicação terapêutica ou as variações farmacocinéticas e farmacodinâmicas.

No que diz respeito à predição de efeitos anticolinérgicos periféricos e centrais pelas diferentes ferramentas, o presente estudo demonstra que as escalas ACB e ARS são duas boas ferramentas para a predição do *outcome* demência, o DBI (RCM ou BNF) para a predição do *outcome* obstipação e a escala ARS para a identificação de doentes em elevado risco de dependência física (através da aplicação do Índice de Barthel). As diferenças encontradas nas associações entre os *outcomes* clínicos e as escalas podem ser explicadas pelas diferentes metodologias subjacentes à sua elaboração.

Antes mesmo de incluir estas ferramentas em sistemas de prescrição eletrónica, fornecendo alertas preventivos para os prescritores, importa comparar estes resultados com os obtidos noutros contextos, como idosos não institucionalizados e idosos institucionalizados em diferentes lares. No sentido de continuar a estabelecer associações entre estas ferramentas de avaliação da carga anticolinérgica e *outcomes* o ideal será a realização de estudos de natureza prospetiva.

Perante esta realidade as equipas multidisciplinares de profissionais de saúde assumem cada vez mais importância nos serviços prestados à pessoa idosa. A especialização nos cuidados de saúde geriátricos, sobretudo no que concerne à farmacoterapia, no sentido de aumentar a evidência científica disponível nesta área deverá ser o caminho a seguir.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. Referências bibliográficas

- ADVICE, Medicines *et al.* - THINKING CLEARLY ABOUT YOUR MEDICINES: MANAGING SIDE EFFECTS. **Aging Health**. . ISSN 1745-509X. 9:2 (2013) 1–4. doi: 10.2217/ahe.13.14.
- AMERICAN GERIATRICS SOCIETY 2015 BEERS CRITERIA UPDATE EXPERT PANEL - American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. **Journal of the American Geriatrics Society**. 63:11 (2015) 2227–2246. doi: 10.1111/jgs.13702.
- BARNETT, K. *et al.* - Prevalence and outcomes of use of potentially inappropriate medicines in older people: cohort study stratified by residence in nursing home or in the community. **BMJ quality & safety**. . ISSN 2044-5415. 20:3 (2011) 275–281. doi: 10.1136/bmjqs.2009.039818.
- BDUPST, Sjujdbm *et al.* - Clinical Pharmacology in Old Persons. **Hindawi Publishing Corporation Scientifica**. 10:2012) 17–25.
- BECKER, Daniel E. - Basic and Clinical Pharmacology of Autonomic Drugs. **Anesthesia Progress**. 59:4 (2012) 159–169. doi: 10.2344/0003-3006-59.4.159.
- BEST, O. *et al.* - Investigating polypharmacy and drug burden index in hospitalised older people. **Internal Medicine Journal**. 43:8 (2013) 912–8. doi: 10.1111/imj.12203.
- BEUSCART, Jean-baptiste *et al.* - Potentially inappropriate medications (PIMs) and anticholinergic levels in the elderly: A population based study in a French region. **Archives of Gerontology and Geriatrics**. 59:3 (2014) 630–5. doi: 10.1016/j.archger.2014.08.006.
- BLAZER, D. G. *et al.* - The Risk of Anticholinergic Toxicity in the Elderly: a Study of Prescribing Practices in Two Populations. **Journal of Gerontology**. 38:1 (1983) 31–35. doi: 10.1093/geronj/38.1.31.
- BOSTOCK, Clare V - Associations between different measures of anticholinergic drug exposure and Barthel Index in older hospitalized patients. **Therapeutic Advances in Drug Safety**. 4:6 (2013) 235–45. doi: 10.1177/2042098613500689.
- BOUDREAU, Denise M. *et al.* - Concomitant use of cholinesterase inhibitors and anticholinergics: prevalence and outcomes. **Journal of the American Geriatrics Society**. 59:11 (2011) 2069–76. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03654.x.
- BOUSTANI, Malaz *et al.* - Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. <http://dx.doi.org/10.2217/1745509X.4.3.311>. 2008).
- CAI, Xueya *et al.* - Long-term anticholinergic use and the aging brain. **Alzheimer's and Dementia**. 9:4 (2013) 377–385. doi: 10.1016/j.jalz.2012.02.005.

CANCELLI, Iacopo *et al.* - Drugs with anticholinergic properties: cognitive and neuropsychiatric side-effects in elderly patients. **Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology**. 30:2 (2009) 87–92. doi: 10.1007/s10072-009-0033-y.

CAO, Y. J. *et al.* - Physical and Cognitive Performance and Burden of Anticholinergics, Sedatives, and ACE Inhibitors in Older Women. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**. 83:3 (2008) 422–429. doi: 10.1038/sj.clpt.6100303.

CARDWELL, Karen; HUGHES, Carmel M.; RYAN, Cristín - The Association Between Anticholinergic Medication Burden and Health Related Outcomes in the ‘Oldest Old’: A Systematic Review of the Literature. **Drugs & Aging**. 32:10 (2015) 835–848. doi: 10.1007/s40266-015-0310-9.

CARNAHAN, Ryan M. *et al.* - The Concurrent Use of Anticholinergics and Cholinesterase Inhibitors: Rare Event or Common Practice? **Journal of the American Geriatrics Society**. 52:12 (2004) 2082–2087. doi: 10.1111/j.1532-5415.2004.52563.x.

CARNAHAN, Ryan M. *et al.* - The Anticholinergic Drug Scale as a Measure of Drug-Related Anticholinergic Burden: Associations With Serum Anticholinergic Activity. **The Journal of Clinical Pharmacology**. 46:12 (2006) 1481–1486. doi: 10.1177/0091270006292126.

CASTELINO, Ronald L. *et al.* - Drug Burden Index and potentially inappropriate medications in community-dwelling older people: the impact of Home Medicines Review. **Drugs & Aging**. 27:2 (2010) 135–48. doi: 10.2165/11531560-000000000-00000.

CHEW, ML, MULSANT BH, Pollock BG - Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. **J.Am.Geriatr.Soc.** 2008) 1333–1341.

CRASTO, Candace; SEMBA, Richard D.; SUN, Kai - Drug Burden Index for International Assessment of the Functional Burden of Medications in Older People. 60:4 (2012) 793–795.

DURÁN, Carlos E.; AZERMAI, Majda; STICHELE, Robert H. Vander - Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. **European Journal of Clinical Pharmacology**. 69:2013) 1485–1496. doi: 10.1007/s00228-013-1499-3.

DURÁN, Carlos E.; AZERMAI, Majda; STICHELE, Robert H. Vander - Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. **European Journal of Clinical Pharmacology**. . ISSN 00316970. 69:7 (2013) 1485–1496. doi: 10.1007/s00228-013-1499-3.

FOX, Chris *et al.* - Effect of medications with anti-cholinergic properties on cognitive function, delirium, physical function and mortality: a systematic review. **Age and Ageing**. July (2014) 604–615. doi: 10.1093/ageing/afu096.

FUNDACIÓ INSTITUT CATALÀ DE FARMACOLOGIA - Riesgos de los fármacos anticolinérgicos en personas de edad avanzada. **Butlletí Groc**. 28, n1:2011) 5–10.

GERRETSEN, P. .. B C *et al.* - THINKING CLEARLY ABOUT YOUR MEDICINES : MANAGING SIDE EFFECTS. **Aging Health**. 9:2 (2013) 1–4. doi: 10.2217/ahe.13.14.

GERRETSEN, P. .. B C; POLLOCK, B. G. .. B D E - Cognitive risks of anticholinergics in the elderly. **Aging Health**. 9:2 (2013) 159–166. doi: 10.2217/ahe.13.14.

GERRETSEN, P. .. B C; POLLOCK, B. G. .. B D E - **Medication management: Recognizing anticholinergic effects** [Em linha], atual. 2015. [Consult. 20 mai. 2016]. Disponível em WWW:<URL:http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84875940954&partnerID=40&md5=1d41dfd2f022e300eb6701d70679851d>.

GNJIDIC, Danijela *et al.* - Drug burden index and beers criteria: impact on functional outcomes in older people living in self-care retirement villages. **Journal of Clinical Pharmacology**. 52:2 (2012) 258–65. doi: 10.1177/0091270010395591.

GNJIDIC, Danijela *et al.* - Impact of high risk drug use on hospitalization and mortality in older people with and without Alzheimer’s disease: a national population cohort study. **PloS One**. 9:1 (2014) e83224. doi: 10.1371/journal.pone.0083224.

GNJIDIC, Danijela; CHEN, Timothy F. - Drug Burden Index in older adults : theoretical and practical issues. **Clin Interv Aging**. 9:9 (2014) 1503–1515. doi: 10.2147/CIA.S66660. eCollection 2014.

GUIMARÃES S, MOURA D, Soares Da Silva P. - **Terapêutica medicamentosa e suas Bases Farmacológicas, Manual de Farmacologia e Farmacoterapia**. 5th. ed. [S.l.] : Porto Editora, 2006

HAN, Ling *et al.* - Use of Medications With Anticholinergic Effect Predicts Clinical Severity of Delirium Symptoms in Older Medical Inpatients. **Archives of Internal Medicine**. . ISSN 0003-9926. 161:8 (2001) 1099. doi: 10.1001/archinte.161.8.1099.

HILMER, Sarah N. *et al.* - A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. **Archives of Internal Medicine**. 167:2007) 781–787. doi: 10.1001/archinte.167.8.781.

HILMER, Sarah N.; MCLACHLAN, Andrew J.; COUTEUR, David G. Le - Clinical pharmacology in the geriatric patient. **Fundamental & Clinical Pharmacology**. 21:3 (2007) 217–230. doi: 10.1111/j.1472-8206.2007.00473.x.

HORI, Koji *et al.* - Serum anticholinergic activity: a possible peripheral marker of the anticholinergic burden in the central nervous system in Alzheimer’s disease. **Disease Markers**. 2014:2014) 459013. doi: 10.1155/2014/459013.

INE - **Censos resultados pré-definitivos**

KATZUNG, Bertram G.; TREVOR, Anthony J. - **Basic & Clinical Pharmacology**. 13th. ed. [S.l.] : Mc Graw Hill, 2015.

- KERSTEN, Hege *et al.* - Higher anticholinergic drug scale (ADS) scores are associated with peripheral but not cognitive markers of cholinergic blockade. Cross sectional data from 21 Norwegian nursing homes. **British Journal of Clinical Pharmacology**. 75:3 (2013) 842–9. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04411.x.
- LANDI, F. *et al.* - Anticholinergic drugs and physical function among frail elderly population. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**. 81:2 (2007) 235–41. doi: 10.1038/sj.clpt.6100035.
- LERTXUNDI, Unax *et al.* - Expert-based drug lists to measure anticholinergic burden: Similar names, different results. **Psychogeriatrics**. 13:1 (2013) 17–24. doi: 10.1111/j.1479-8301.2012.00418.x.
- LIEBERMAN, Joseph A. - Managing anticholinergic side effects. **Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry**. . ISSN 1523-5998. 6:Suppl 2 (2004) 20–3.
- LÓPEZ-ÁLVAREZ, Jorge *et al.* - Efecto de los fármacos anticolinérgicos en el rendimiento cognitivo de las personas mayores. **Revista de Psiquiatría y Salud Mental**. 8:1 (2015) 1–11. doi: 10.1016/j.rpsm.2013.11.003.
- LOWRY, E. *et al.* - Associations between the anticholinergic risk scale score and physical function: potential implications for adverse outcomes in older hospitalized patients. **J Am Med Dir Assoc**. 8:2011) 565–72. doi: 10.1016/j.jamda.2011.03.006.
- LU, Ching-ju; TUNE, Larry E. - Chronic exposure to anticholinergic medications adversely affects the course of Alzheimer disease. **The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry**. 11:4 (2008) 458–61.
- MAHONEY, F. I.; BARTHEL, D. W. - FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX. **Maryland state medical journal**. . ISSN 0025-4363. 14:1965) 61–5.
- MANGONI, A. A.; JACKSON, S. H. D. - Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. **British Journal of Clinical Pharmacology**. 57:1 (2004) 6–14.
- MAYER, Tanja; HAEFELI, Walter E.; SEIDLING, Hanna M. - Different methods, different results—how do available methods link a patient’s anticholinergic load with adverse outcomes? **European Journal of Clinical Pharmacology**. 71:11 (2015) 1299–1314. doi: 10.1007/s00228-015-1932-x.
- MCLEAN, Allan J.; COUTEUR, David G. Le - Aging biology and geriatric clinical pharmacology. **Pharmacological Reviews**. 56:2 (2004) 163–184. doi: 10.1124/pr.56.2.4.doses.
- MEZRANI, Carmel *et al.* - Anticholinergic and sedative medicines. 41:1 (2012) 45–50.

- MIDLOV, Patrik *et al.* - **Drug-related problems in the elderly**. 11th ed. ISBN 978-90-481-2445-9.
- MINTZER, J.; BURNS, A. - Anticholinergic side-effects of drugs in elderly people. **Journal of the Royal Society of Medicine**. 93:9 (2000) 457–62.
- MONTASTRUC, Jean-Louis *et al.* - Anticholinergics, antimuscarinics or atropinics? About the words in pharmacology. **British Journal of Clinical Pharmacology**. 69:5 (2010) 561–2. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03633.x.
- NAPLES, Jennifer G. *et al.* - Concordance Between Anticholinergic Burden Scales. **Journal of the American Geriatrics Society**. 63:10 (2015) 2120–2124. doi: 10.1111/jgs.13647.
- NEBES, Robert D. *et al.* - The Greater Sensitivity of Elderly APOE ϵ 4 carriers to anticholinergic medications is independent of cerebrovascular disease risk. 10:3 (2013) 185–192. doi: 10.1016/j.amjopharm.2012.03.003.The.
- NISHTALA, Prasad S. *et al.* - Impact of residential medication management reviews on drug burden index in aged-care homes: a retrospective analysis. **Drugs & Aging**. 26:8 (2009) 677–86. doi: 10.2165/11316440-000000000-00000.
- NISHTALA, Prasad S. *et al.* - Associations of drug burden index with falls, general practitioner visits, and mortality in older people. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**. 23:7 (2014) 753–8. doi: 10.1002/pds.3624.
- PASINA, Luca *et al.* - Association of anticholinergic burden with cognitive and functional status in a cohort of hospitalized elderly: comparison of the anticholinergic cognitive burden scale and anticholinergic risk scale: results from the REPOSI study. **Drugs & Aging**. 30:2 (2013) 103–12. doi: 10.1007/s40266-012-0044-x.
- PERSAUD, Michelle; HOLROYD-LEDUC, Jayna M. - Anticholinergic medications in the older adult: A hidden burden. **Journal of the Canadian Geriatrics Society**. 4:2 (2014) 4–7.
- POMARA, Nunzio *et al.* - Increased Anticholinergic Challenge-Induced Memory Impairment Associated with the APOE-e4 Allele in the Elderly: A Controlled Pilot Study. **Nature Publishing Group**. 2004) 403–409. doi: 10.1038/sj.npp.1300305.
- PONT, Lisa G. *et al.* - Measuring anticholinergic drug exposure in older community-dwelling Australian men: a comparison of four different measures. **British Journal of Clinical Pharmacology**. 2015). doi: 10.1111/bcp.12670.
- RANG, H. P. *et al.* - **Rang & Dale's Pharmacology**. 7th ed. ISBN 139781437719338.
- RICHARDSON, Kathryn *et al.* - Use of Medications with Anticholinergic Activity and Self-Reported Injurious Falls in Older Community-Dwelling Adults. **Journal of the American Geriatrics Society**. 2015) 1561–1569. doi: 10.1111/jgs.13543.
- ROBINSON, M. *et al.* - Changes in utilisation of anticholinergic drugs after initiation of

cholinesterase inhibitors. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**. 18:8 (2009) 659–664. doi: 10.1002/pds.1739.

RUDOLPH, James L. - The Anticholinergic Risk Scale and Anticholinergic Adverse Effects in Older people. **American Medical Association**. 168:2008).

RUXTON, Kimberley; WOODMAN, Richard J.; MANGONI, Arduino A - Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and all-cause mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. **British Journal of Clinical Pharmacology**. 2015) 1–12. doi: 10.1111/bcp.12617.

SALAHUDEEN, Mohammed Saji; DUFFULL, Stephen B.; NISHTALA, Prasad S. - Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. **BMC Geriatrics**. 15:2015) 31. doi: 10.1186/s12877-015-0029-9.

SALAHUDEEN, Mohammed Saji; HILMER, Sarah N.; NISHTALA, Prasad S. - Comparison of Anticholinergic Risk Scales and Associations with Adverse Health Outcomes in Older People. **Journal of the American Geriatrics Society**. . ISSN 00028614. 63:1 (2015) 85–90. doi: 10.1111/jgs.13206.

SALAHUDEEN, Mohammed Saji; NISHTALA, Prasad S.; DUFFULL, Stephen B. - The Influence of Patient Characteristics on Anticholinergic Events in Older People. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra**. 5:3 (2016) 530–541. doi: 10.1159/000441718.

SCOTTISH NATIONAL HEALTH SYSTEM - Scottish Government Model of Care Polypharmacy Working Group: Polypharmacy guidance. March (2015) 1–65.

SHAH, Raj C. *et al.* - Cognitive decline in older persons initiating anticholinergic medications. **PloS One**. 8:5 (2013) e64111. doi: 10.1371/journal.pone.0064111.

SUMUKADAS, Deepa *et al.* - Temporal trends in anticholinergic medication prescription in older people: Repeated cross-sectional analysis of population prescribing data. **Age and Ageing**. . ISSN 14682834. 43:4 (2014) 515–521. doi: 10.1093/ageing/af1199.

TODD, Adam; HOLMES, Holly M. - Recommendations to support deprescribing medications late in life. **International Journal of Clinical Pharmacy**. . ISSN 2210-7703. 37:5 (2015) 678–681. doi: 10.1007/s11096-015-0148-6.

VILLALBA-MORENO, Angela M^a *et al.* - Systematic review on the use of anticholinergic scales in poly pathological patients. **Archives of Gerontology and Geriatrics**. 62:2016) 1–8. doi: 10.1016/j.archger.2015.10.002.

WAN-HSUAN LU MS, Yu-wen PhD - Effect of polypharmacy, potentially inappropriate medications and anticholinergic burden on clinical outcomes:a retrospective cohort study. **CMAJ**. 186:18 (2015) 1369–1376. doi: 10.1503/cmaj.131873.

WAWRUCH, Martin *et al.* - The use of medications with anticholinergic properties and risk factors for their use in hospitalised elderly patients. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**. 21:2 (2012) 170–176. doi: 10.1002/pds.2169.

WHO - **10 facts on ageing and the life course** [Em linha], atual. 2014. [Consult. 12 mai. 2016]. Disponível em WWW:<URL:<http://www.who.int/ageing/about/facts/en/>>.

WILSON, Nicholas M. *et al.* - Associations between drug burden index and physical function in older people in residential aged care facilities. **Age and Ageing**. 39:4 (2010) 503–7. doi: 10.1093/ageing/afq053.

ANEXOS

Anexo I - Parecer da Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

FMUC FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

COMISSÃO DE ÉTICA DA FMUC

Of. Refª **105-CE-2015**

Data 26/11 2015

C/C aos Exmos. Senhores

Investigadores e co-investigadores

Exmo Senhor

Prof. Doutor Duarte Nuno Vieira

Director da Faculdade de Medicina de

Universidade de Coimbra

Assunto: Pedido de parecer à Comissão de Ética - Projecto de Investigação autónomo (refª CE-114/2015).

Investigador(a) Principal: Maria Margarida Coutinho de Seabra Castel-Branco Caetano (FFUC)

Co-Investigador(es): Isabel Vitória Neves Figueiredo Santos Pereira, Fernando Fernández-Llimos, Cátia Cristele Pereira Bento, Maria João da Cruz Mendes, Hugo Miguel da Silva Mouteira e Alice Alexandra Pinto da Silva

Título do Projecto: "Avaliação dos resultados clínicos da medicação em idosos institucionalizados na valência de ERPI (estrutura residencial para idosos)".

A Comissão de Ética da Faculdade de Medicina, após análise do projecto de investigação supra identificado, decidiu emitir o parecer que a seguir se transcreve: "**Parecer Favorável**".

Queira aceitar os meus melhores cumprimentos.

O Presidente,

Prof. Doutor João Manuel Pedroso de Lima

GC

SERVIÇOS TÉCNICOS DE APOIO À GESTÃO - STAG • COMISSÃO DE ÉTICA

Pólo das Ciências da Saúde • Unidade Central

Azinhaga de Santa Comba, Celas, 3000-354 COIMBRA • PORTUGAL

Tel.: +351 239 857 707 (Ext. 542707) | Fax: +351 239 823 236

E-mail: comissaonetica@fmed.uc.pt | www.fmed.uc.pt

Anexo II - Modelo do perfil farmacoterapêutico.

SANTA CASA DA MISERICÓRDIA DE AVEIRO															
LAR DA MOITA										Alérgico a					
FOLHA TERAPÉUTICA										Alertas		Data nascimento			
Nome do(a) utente _____															
Motivo da ida ao Hospital _____															
Início	Fim trat°	Terapêutica	Forma	Horas	pa	A	L	J	sos	Deitar	Jejum	Dias de trat°	OBS	Patologia	Prescritor
No caso do (a) utente regressar ao Lar, é favor contactar pelo telefone 234 940 480															
Data ____/____/____		Assinatura do (a) Funcionário (a) _____				Assinatura do (a) Médico (a) _____									

Anexo III - Medicamentos incluídos nos perfis farmacoterapêuticos e nas escalas ADS, ARS e ACB (classificação ATC).

Medicamento	ADS	ARS	ACB	ATC
ACIDO VALPRÓICO	1			N03AG01
ALIMEMAZINA	3		3	R06AD01
TRIMEPRAZINA	3		3	R06AD01
ALPRAZOLAM	1		1	N05BA12
AMANTADINA	1	2	2	N04BB01
AMITRIPTILINA	3	3	3	N06AA09
AMOXAPINA			3	N06AA17
AMPICILINA	1			J01CA01
ATENOLOL			1	C07AB03
ATROPINA	3	3	3	A03BA01
AZATIOPRINA	1			L04AX01
BACLOFENO		2		M03BX01
BELADONA			2	A03BA04
BENZOTROPINA	3	3	3	N04AC01
BROMOCRIPTINA	1			G02CB01
BRONFENIRAMINA	3		3	R06AB01
BUPROPIONA			1	N06AX12
CAPTOPRIL	1		1	C09AA01
CARBAMAZEPINA	2		2	N03AF01
CARBIDOPA- LEVODOPA		1		N04BA02
CARBINOXAMINA	3		3	R06AA08
CARISOPRODOL		3		M03BA02
CEFALOTINA	1			J01DB03
CEFAMANDOLE	1			J01DC03
CEFOXITINA	1			J01DC01
CETIRIZINA		2		R06AE07
CETOTIFENO	1			S01GX08
CICLOBENZAPRINA	2	2	2	M03BX08
CICLOSERINA	1			J04AB01
CICLOSPORINA	1			L04AD01
CIMETIDINA	2	2	1	A02BA01
CIPROEPTADINA	2	3	2	R06AX02
CLEMASTINA	3		3	R06AA04
CLINDAMICINA	1			J01FF01
CLOMIPRAMINA	3		3	N06AA04
CLONAZEPAM	1			N03AE01

CLORAZEPATO	1		1	N05BA05
CLORDIAZEPOXIDO	1			N05BA02
CLORFENIRAMINA	3	3	3	R06AB02
CLORPROMAZINA	3	3	3	N05AA01
CLORTALIDONA	1		1	C03BA04
CLOZAPINA	3	2	3	N05AH02
CODEINA	1		1	R05DA04
COLCHICINA			1	M04AC01
DARIFENACINA	3		3	G04BD10
DESIPRAMINA	3	2	3	N06AA10
DEXAMETASONA	1			H02AB02
DEXCLORFENIRAMINA	3	3	3	R06AB02
DIAZEPAM	1		1	N05BA01
DICICLOMINA	3	3	3	A03AA07
DICICLOVERINA	3	3	3	A03AA07
DIFENIDRAMINA	3	3	3	R06AA02
DIGITOXINA	1			C01AA04
DIGOXINA	1		1	C01AA05
DILTIAZEM	1			C08DB01
DIMENIDRATO	3		3	R06AA02
DIPIRIDAMOL	1		1	B01AC07
DISOPIRAMIDA	2		1	C01BA03
DOXEPINA	3		3	N06AA12
ENTACAPONA		1		N04BX02
ESCOPOLAMINA	3		3	A04AD01
ESTAZOLAM	1			N05CD04
FAMOTIDINA	1			A02BA03
FENELZINA	1			N06AF03
FENTANIL	1		1	N01AH01
FLAVOXATO	3		3	G04BD02
FLUFENAZINA	1	3		N05AB02
FLUOXETINA	1			N06AB03
FLURAZEPAM	1			N05CD01
FLUTICASONA				
SALMETEROL	1			R03AK06
FLUVOXAMINA	1		1	N06AB08
FUROSEMIDA	1		1	C03CA01
GENTAMICINA, SULFATO	1			J01GB03
HALOPERIDOL		1	1	N05AD01
HIDRALAZINA	1		1	C02DB02

HIDROCORTISONA	1		1	H02AB09
HIDROXIZINA	3	3	3	N05BB01
HIOSCINA	3	3	3	A03BA03
IMIPRAMINA	3	3	3	N06AA02
ISOSSORBIDA	1			C01DA08
ISOSSORBIDA (MONONITRATO)	1		1	C01DA14
LEVODOPA		1		N04BA01
METOTRIMEPRAZINA	2		2	N05AA02
LEVOMEPRMAZINA	2		2	N05AA02
LOPERAMIDA	1	2	1	A07DA03
LORATADINA		2		R06AX13
LORAZEPAM	1			N05BA06
LOXAPINA	2		2	N05AH01
MEBEVERINA			1	A03AA04
MECLIZINA	3	3	3	R06AE05
MEPIRAMINA	3			R06AC01
METILPREDNISOLONA	1			H02AB04
METOCARBAMOL		1	3	M03BA03
METOCLOPRAMIDA		1		A03FA01
METOPROLOL			1	C07AB02
MIDAZOLAM	1			N05CD08
MIRTAZAPINA		1		N06AX11
MOLINDONA	2		2	N05AE02
MORFINA	1		1	N02AA01
NIFEDIPINO	1		1	C08CA05
NIZATIDINA	1			A02BA04
DESIPRAMINA	3	2	3	N06AA01
NORIMIPRAMINA	3	2	3	N06AA01
NORTRIPTILINA	3	2	3	N06AA10
OLANZAPINA	1	2	3	N05AH03
ORFENADRINA	3		3	M03BC01
OXAZEPAM	1			N05BA04
OXCARBAZEPINA	2		2	N03AF02
OXIBUTININA	3	3	3	G04BD04
OXICODONA	1			N02AA05
PANCURONIO	1			M03AC01
PAROXETINA	1	1	3	N06AB05
PERFENAZINA	1	3	3	N05AB03
MEPERIDINA	2		2	N02AB02
PETIDINA	2		2	N02AB02

PIMOZIDA	2		2	N05AG02
PIPERACILINA	1			J01CA12
PRAMIPEXOL		1		N04BC05
PREDNISOLONA	1			H02AB06
PREDNISONA	1		1	H02AB07
PROCICLIDINA	3			N04AA04
CLORMEPRAZINA	1	2		N05AB04
PROCLORPERAZINA	1	2		N05AB04
PROMETAZINA	3	3	3	R06AD02
PROPANTELINA	3		3	A03AB05
PROTRIPTILINA	3			N06AA11
PSEUDOEFEDRINA		2		R01BA02
QUETIAPINA		1	3	N05AH04
QUINIDINA			1	C01BA01
RANITIDINA	2	1	1	A02BA02
RISPERIDONA		1	1	N05AX08
SELEGILINA		1		N04BD01
SERTRALINA	1			N06AB06
TEMAZEPAM	1			N05CD07
TEOFILINA	1		1	R03DA04
TIORIDAZINA	3	3	3	N05AC02
TIOTIXENO	1	3		N05AF04
TIZANIDINA		3		M03BX02
TOLTERODINA	3	2	3	G04BD07
TRAMADOL	1			N02AX02
TRAZODONA		1	1	N06AX05
TRIANCINOLONA	1			H02AB08
TRIANTERENO	1		1	C03DB02
TRIAZOLAM	1			N05CD05
TRIEXIFENIDIL	3		3	N04AA01
TRIFLUOPERAZINA	1	3	3	N05AB06
TRIMIPRAMINA	3		3	N06AA06
VALPROATO	1			N03AG01
VANCOMICINA	1			J01XA01
VARFARINA	1		1	B01AA03
ZIPRASIDONA		1		N05AE04

Anexo IV - Fórmula para cálculo do DBI.

$$\text{DBI} = \sum \frac{D}{D + \delta}$$

D= dose diária prescrita;

δ = dose diária mínima recomendada aprovada pela autoridade reguladora.

Anexo V - Índice de Barthel.

Higiene pessoal 0 = Necessita de ajuda com o cuidado pessoal 5 = Independente no barbear, dentes, rosto e cabelo (utensílios fornecidos)

Evacuar 0 = Incontinente (ou necessita que lhe sejam aplicados clisteres) 5 = Episódios ocasionais de incontinência (uma vez por semana) 10 = Contigente (não apresenta episódios de incontinência)

Urinar 0 = Incontinente ou algaliado 5 = Episódios ocasionais de incontinência (máximo uma vez em 24 horas) 10 = Contigente (por mais de 7 dias)

Ir à casa de banho (uso de sanitário) 0 = Dependente 5 = Necessita de ajuda mas consegue fazer algumas coisas sozinho 10 = Independente (senta-se, levanta-se, limpa-se e veste-se sem ajuda)

Alimentar-se 0 = Incapaz 5 = Necessita de ajuda para cortar, barrar manteiga, etc. 10 = Independente (a comida é providenciada)

Transferências (cadeira /cama) 0 = Incapaz - não tem equilíbrio ao sentar-se 5 = Grande ajuda (uma ou duas pessoas) física, consegue sentar-se 10 = Pequena ajuda (verbal ou física) 15 = Independente (não necessita qualquer ajuda, mesmo que utilize cadeira de rodas)

Mobilidade (deambulação) 0 = Imobilizado 5 = Independente na cadeira de rodas incluindo cantos, etc. 10 = Anda com ajuda de uma pessoa (verbal ou física) 15 = Independente (mas pode usar qualquer auxiliar, ex.: bengala)

Vestir-se 0 = Dependente 5 = Necessita de ajuda, mas faz cerca de metade sem ajuda 10 = Independente (incluindo botões, fechos e atacadores)

Escadas 0 = Incapaz 5 = Necessita de ajuda (verbal, física, transporte dos auxiliares de marcha) ou supervisão 10 = Independente (subir / descer escadas, com apoio do corrimão ou dispositivos ex.: muletas

ou bengala _____

Banho 0 = Dependente 5= Independente (lava-se no chuveiro/ banho de emersão/ usa a esponja por todo o corpo sem

ajuda) _____

Total (0 - 100) _____

Classificação:

0-20: dependência total

21-60: grave dependência

61-90: moderada dependência

91-99: leve dependência

100: independência