



UNIVERSIDADE DE  
COIMBRA

Ana Marta Almeida Aveiro Pimentel Lavrador

QUANTIFICAÇÃO DA CARGA ANTICOLINÉRGICA COMO  
PREDITOR DE RESULTADOS CLÍNICOS NEGATIVOS NO  
IDOSO – UM CONTRIBUTO PARA A PRÁTICA CLÍNICA

Tese no âmbito do Doutoramento em Ciências Farmacêuticas, ramo de Farmacologia e Farmacoterapia, orientada pela Professora Doutora Maria Margarida Coutinho de Seabra Castel-Branco Caetano, pelo Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos e pelo Professor Doutor Manuel Teixeira Veríssimo e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Novembro de 2021





UNIVERSIDADE D  
**COIMBRA**

Ana Marta Almeida Aveiro Pimentel Lavrador

**QUANTIFICAÇÃO DA CARGA  
ANTICOLINÉRGICA COMO PREDITOR DE  
RESULTADOS CLÍNICOS NEGATIVOS NO IDOSO  
– UM CONTRIBUTO PARA A PRÁTICA CLÍNICA**

**Tese no âmbito do Doutoramento em Ciências Farmacêuticas, ramo de Farmacologia e Farmacoterapia, orientada pela Professora Doutora Maria Margarida Coutinho de Seabra Castel-Branco Caetano, pelo Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos e pelo Professor Doutor Manuel Teixeira Veríssimo e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra**

Novembro de 2021





Dedico esta tese ao meu marido,  
aos meus pais,  
aos meus irmãos  
e à Maria Carolina.



## **Agradecimentos**

Nenhum caminho bonito, como aquele que se percorre para desenvolver uma tese de doutoramento, se constrói sozinho. Os agradecimentos aqui escritos são meras palavras que estarão aquém do reconhecimento, que guardarei para sempre, daqueles que me apoiaram neste percurso.

À Professora Doutora Margarida Castel-Branco, minha orientadora. Agradeço a orientação científica, a partilha de conhecimentos, o rigor, a análise crítica, a disponibilidade constante e a amizade. Foi quem me desafiou a iniciar este projeto e só posso agradecer a oportunidade de poder percorrer este caminho tão enriquecedor ao seu lado. Guardarei sempre os seus ensinamentos (científicos e não só).

Ao Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos, meu orientador. Agradeço a orientação científica, a partilha de conhecimentos, as críticas construtivas, o rigor científico, a disponibilidade, a paciência e a amizade. Foram muitas horas de partilhas de “ecrã”, imprescindíveis para a conclusão desta etapa. Agradeço os conselhos sobre o trabalho científico, em particular, e sobre a vida, no geral.

Ao Professor Doutor Manuel Teixeira Veríssimo, meu orientador. Agradeço a orientação científica, a partilha de conhecimentos, a disponibilidade sempre demonstrada e a oportunidade de desenvolver este projeto, abrindo todas as portas para que, numa fase preponderante, este trabalho fosse desenvolvido. Obrigada pela confiança.

À Professora Doutora Isabel Vitória Figueiredo, sempre presente e parte integrante deste projeto. Agradeço a partilha de conhecimentos, o exemplo de rigor, a disponibilidade constante e todos os conselhos que sempre me deu. Agradeço todas as oportunidades que em muito contribuíram para o meu crescimento e enriquecimento profissional e pessoal. Obrigada pela amizade.

À Ana Cabral, minha colega e amiga. Agradeço todos os conselhos preciosos de quem estive neste lugar há pouco tempo. Agradeço todas as partilhas desta experiência e agradeço toda a coragem transmitida em tantos momentos. Obrigada pelo apoio.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, docentes e não docentes e, de forma particular, a todos os que integram o Laboratório de Farmacologia e Cuidados Farmacêuticos pela forma com que me acolheram sempre e pelo suporte prestado sempre que necessário.

À Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT) que financiou este projeto com a atribuição de uma bolsa de doutoramento (SFRH/BD/123678/2016).

Aos profissionais do serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra que me ajudaram na execução do meu projeto, em particular os médicos internos da enfermaria C.

À minha amiga Rita Ribeiro, que comigo iniciou esta jornada. Na verdade, as nossas jornadas cruzam-se há quase 20 anos e eu só posso agradecer toda a amizade, apoio e incentivo.

Ao meu amigo Tiago Lima. São infindáveis as horas que partilhámos na Faculdade de Farmácia. Todas as conversas, confidências, partilha de inquietações e alegrias tornaram todo este percurso mais “leve”. Obrigada pela amizade e apoio constantes.

À minha família (avós, tios, padrinhos, cunhados e primos) e amigos, a minha profunda gratidão por acreditarem sempre em mim e me transmitirem essa força.

De uma forma particular, tenho que agradecer ao meu núcleo familiar mais próximo. Tudo na minha vida é possível graças ao suporte basilar da minha família, os meus pilares. À Lúcia, João e Florinda, agradeço todo o carinho e apoio que me dão diariamente. Ao meu irmão Dani, o meu eterno melhor amigo, por vibrar sempre com as nossas conquistas. À Maria Carolina, a minha sobrinha, que nos veio mostrar uma forma de amor inigualável, que trouxe uma alegria infinita à nossa família. À Mariana, a minha irmã gémea ou metade de mim, é a pessoa que melhor conhece as minhas conquistas, porque faz parte delas. O caminho foi e será sempre a duas. Aos meus pais...tudo começa e se encaminha com eles e com o seu amor. São o meu maior exemplo e a minha maior inspiração. Ao meu marido Luís Filipe (Russo), agradeço o apoio e incentivo constantes e a confiança que me transmite. Partilhou comigo este projeto com todo o seu amor, sacrificou-se em alguns momentos para que eu pudesse concretizá-lo. A sua força incondicional acompanhou-me em todos os momentos.

# Índice

Resumo .....	XI
<i>Abstract</i> .....	XIII
Lista de figuras .....	XV
Lista de tabelas .....	XVII
Lista de abreviaturas .....	XIX
I. Introdução geral .....	I
1. Envelhecimento da população .....	3
2. Alterações fisiológicas do envelhecimento.....	5
2.1. Alterações farmacocinéticas .....	5
2.2. Alterações farmacodinâmicas .....	7
3. Polimedicação .....	8
4. Medicação potencialmente inapropriada nos idosos .....	12
4.1. Gestão da polimedicação inapropriada .....	13
4.1.1. Critérios implícitos .....	14
4.1.2. Critérios explícitos .....	16
4.2. Fármacos com efeitos anticolinérgicos .....	26
4.2.1. Prevalência do uso de fármacos com efeitos anticolinérgicos .....	28
II. Objetivos da tese .....	29
Objetivos da tese.....	31
III. Revisão dos mecanismos farmacológicos da carga anticolinérgica.....	33
1. Sistema colinérgico.....	35
2. Recetores colinérgicos e efeitos fisiológicos da ACh.....	36
3. Recetores muscarínicos como alvos farmacológicos.....	39
4. Fármacos com efeitos anticolinérgicos .....	41
4.1. Efeitos farmacológicos dos fármacos anticolinérgicos.....	41
4.2. Reações adversas anticolinérgicas .....	42
4.2.1. Reações adversas periféricas .....	43
4.2.2. Reações adversas centrais .....	44
4.3. Impacto das características farmacocinéticas e farmacodinâmicas nas reações adversas anticolinérgicas.....	44
4.4. Métodos de avaliação da carga anticolinérgica .....	47
4.4.1. <i>Serum Anticholinergic Activity (SAA)</i> .....	48
4.4.2. Escalas e índices de quantificação da carga anticolinérgica .....	51
4.4.2.1. <i>Clinician-rated Anticholinergic Score (CrAS)</i> .....	52
4.4.2.2. <i>Anticholinergic Burden Score (ABS)</i> .....	53
4.4.2.3. <i>Clinical Index (CI) and Pharmacological Index (PI)</i> .....	53
4.4.2.4. <i>Anticholinergic Drug Scale (ADS)</i> .....	54
4.4.2.5. <i>Anticholinergic Burden Classification (ABC)</i> .....	54
4.4.2.6. <i>Drug Burden Index (DBI)</i> .....	55
4.4.2.7. <i>Anticholinergic Risk Scale (ARS)</i> .....	56

4.4.2.8.	<i>Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB)</i> .....	57
4.4.2.9.	<i>Chew's list</i> .....	58
4.4.2.10.	<i>Cancelli's Anticholinergic Burden Scale</i> .....	58
4.4.2.11.	<i>Anticholinergic Activity Scale (AAS)</i> .....	59
4.4.2.12.	<i>Anticholinergic Loading Scale (ACL)</i> .....	59
4.4.2.13.	<i>Whalley's scale</i> .....	59
4.4.2.14.	<i>Durán's list</i> .....	60
4.4.2.15.	<i>Drug Burden Index – World Health Organization (DBI-WHO)</i> .....	60
4.4.2.16.	<i>Salahudeen's scale</i> .....	61
4.4.2.17.	<i>Non-linear pharmacological binding model</i> .....	61
4.4.2.18.	<i>Muscarinic Acetylcholinergic Receptor ANTagonist Exposure (MARANTE) Scale</i> .....	61
4.4.2.19.	<i>Anticholinergic Effect on Cognition (AEC)</i> .....	62
4.4.2.20.	<i>Anticholinergic Burden Score for German prescribers</i> .....	63
4.4.2.21.	<i>Escala brasileira de medicamentos com atividade anticolinérgica</i> .....	64
4.4.2.22.	<i>Korean Anticholinergic Burden Scale (KABS)</i> .....	64
4.5.	<i>Associação entre carga anticolinérgica e outcomes anticolinérgicos negativos</i> 72	
4.5.1.	<i>Outcomes cognitivos</i> .....	73
4.5.2.	<i>Outcomes funcionais</i> .....	79
4.5.3.	<i>Quedas</i> .....	82
4.5.4.	<i>Hospitalização e mortalidade</i> .....	84
4.6.	<i>Capacidade preditiva das escalas e índices de quantificação da carga anticolinérgica</i> .....	87
IV.	<i>Medidas de efeito da associação entre as escalas e índices de quantificação da carga anticolinérgica e outcomes anticolinérgicos adversos em idosos</i> .....	91
1.	<i>Introdução</i> .....	93
2.	<i>Objetivos</i> .....	94
3.	<i>Métodos</i> .....	95
3.1.	<i>População</i> .....	95
3.2.	<i>Instrumentos</i> .....	97
3.3.	<i>Outcomes anticolinérgicos adversos</i> .....	102
3.3.1.	<i>Boca seca</i> .....	102
3.3.2.	<i>Olho seco</i> .....	103
3.3.3.	<i>Funcionalidade física</i> .....	103
3.3.4.	<i>Quedas</i> .....	104
3.3.5.	<i>Função cognitiva</i> .....	104
3.4.	<i>Análise dos dados</i> .....	105
4.	<i>Resultados</i> .....	106
4.1.	<i>População</i> .....	106
4.2.	<i>Escalas e índice de quantificação da carga anticolinérgica</i> .....	107
4.3.	<i>Outcomes anticolinérgicos adversos</i> .....	108
5.	<i>Discussão</i> .....	126

5.1.	Limitações .....	130
6.	Conclusão.....	131
V.	Utilização de listas diferentes para o cálculo do DBI, scores das escalas ou número de fármacos com efeitos anticolinérgicos: impacto na associação com <i>outcomes</i> adversos .....	133
1.	Introdução.....	135
2.	Objetivo.....	136
3.	Métodos.....	136
3.1.	População .....	136
3.2.	Instrumentos .....	137
3.3.	<i>Outcomes</i> anticolinérgicos adversos.....	138
3.4.	Análise dos dados.....	139
4.	Resultados .....	139
4.1.	Associação com <i>outcomes</i> adversos.....	140
5.	Discussão.....	146
6.	Conclusão.....	149
VI.	Bases farmacológicas das escalas e índices de quantificação da carga anticolinérgica... 151	
1.	Introdução.....	153
2.	Objetivos .....	153
3.	Métodos.....	154
3.1.	Fármacos presentes nas escalas e índices.....	154
3.1.1.	<i>Cao's scale</i> .....	154
3.1.2.	<i>Delirogenic Risk Scale (DRS)</i> .....	154
3.1.3.	<i>Anticholinergic Impregnation Scale (AIS)</i> .....	155
3.1.4.	<i>Drug Delirium Scale (DDS)</i> .....	155
3.1.5.	<i>Anticholinergic Toxicity Score (ATS)</i> .....	156
3.2.	Bases de dados consultadas .....	157
3.2.1.	<i>DrugBank Online</i> .....	157
3.2.2.	<i>IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology</i> .....	159
3.2.3.	<i>Psychoactive Drug Screening Program – K<sub>i</sub> database</i> .....	160
3.2.4.	<i>Inxight: Drugs</i> .....	161
3.2.5.	<i>PubMed</i> .....	162
3.3.	Fármacos e barreira hematoencefálica .....	162
4.	Resultados .....	163
4.1.	Fármacos incluídos nas escalas.....	163
4.2.	Cobertura das bases de dados.....	181
4.2.1.	<i>DrugBank Online</i> .....	181
4.2.2.	<i>IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology</i> .....	182
4.2.3.	<i>Psychoactive Drug Screening Program (PDSP) – K<sub>i</sub> database</i> .....	183
4.2.4.	<i>Inxight: Drugs</i> .....	184
4.2.5.	<i>PubMed</i> .....	194
4.3.	Afinidade para os recetores muscarínicos .....	199

4.3.1.	Recetor muscarínico – subtipo M1 .....	199
4.3.2.	Recetor muscarínico – subtipo M2.....	199
4.3.3.	Recetor muscarínico – subtipo M3.....	200
4.3.4.	Recetor muscarínico – subtipo M4.....	200
4.3.5.	Recetor muscarínico – subtipo M5.....	200
4.4.	Visão global: escalas e afinidade.....	218
4.5.	Fármacos e permeabilidade da barreira hematoencefálica .....	220
5.	Discussão.....	225
	Implicações futuras .....	234
6.	Conclusões.....	235
	<i>Concluding remarks</i> .....	237
	Referências.....	243



## Resumo

O envelhecimento da população é uma realidade que caracteriza as sociedades atuais. Os idosos são os principais consumidores de medicamentos, utilizando, muitas vezes, um elevado número de fármacos simultaneamente. A utilização de medicamentos está associada a potenciais danos iatrogénicos graves, situação particularmente relevante na população idosa, em que as alterações fisiológicas do envelhecimento condicionam uma maior suscetibilidade ao aparecimento de efeitos adversos. A distinção entre polimedicação apropriada, terapêuticamente benéfica, e polimedicação inapropriada, potencialmente associada a resultados clínicos negativos, deve guiar a prática clínica.

Os fármacos com efeitos anticolinérgicos estão incluídos nos critérios explícitos de identificação de medicação potencialmente inapropriada em idosos, uma vez que estão associados ao desenvolvimento de *outcomes* clínicos negativos. Contudo, continuam a ser pouco reconhecidos quanto às suas propriedades anticolinérgicas. Deste modo, e considerando o conceito de carga anticolinérgica – efeito cumulativo da toma de um ou mais fármacos com propriedades anticolinérgicas –, um tipo específico de critérios explícitos foi desenvolvido para utilização em procedimentos de revisão da medicação: as escalas e índices de quantificação da carga anticolinérgica.

Assim, tendo em conta que o uso de medicamentos com efeitos anticolinérgicos constitui, muitas vezes, o único fator de risco modificável para prevenir o desenvolvimento de efeitos anticolinérgicos adversos, foi objetivo deste trabalho de investigação analisar de que forma os instrumentos de quantificação da carga anticolinérgica podem ser utilizados na prática clínica como preditores do aparecimento de resultados clínicos negativos nos idosos.

Começámos por realizar um estudo de revisão que pretendeu explorar o racional e bases farmacológicas dos instrumentos de quantificação da carga anticolinérgica e avaliar a evidência sobre a sua associação com o desenvolvimento de *outcomes* negativos. Foi possível perceber que estes apresentam várias lacunas sob o ponto de vista das bases farmacológicas, sendo que muitos se basearam na técnica laboratorial da atividade anticolinérgica do soro, que apresenta limitações importantes, e também em opiniões subjetivas de peritos. Além disso, pôde concluir-se que nenhum instrumento foi considerado como uma opção para utilização universal. Foi também possível verificar que a associação entre as diferentes escalas e índices e o desenvolvimento de *outcomes* clínicos adversos é muito heterogênea, não sendo possível inferir sobre quais os instrumentos com melhor capacidade preditiva.

Posteriormente, foram avaliadas as medidas de efeito da associação entre a carga anticolinérgica, determinada pelas 4 ferramentas que têm maior relevância internacional – *Anticholinergic Drug Scale* (ADS), *Anticholinergic Risk Scale* (ARS), *Anticholinergic Cognitive Burden Scale* (ACB) e *Drug Burden Index* (DBI) – e *outcomes* anticolinérgicos adversos periféricos e centrais. Para isso, foi realizado um

estudo caso-controle, em enfermarias de Medicina Interna de um hospital terciário, em indivíduos com mais de 65 anos. Os *outcomes* periféricos (boca seca e olho seco), centrais (comprometimento cognitivo) e o declínio funcional foram avaliados através de testes/questionários validados. Foi também analisada a associação com quedas. As medidas de efeito foram calculadas através da determinação da AUC das curvas ROC (*receiver operating characteristic*). Os resultados obtidos demonstraram que as medidas de efeito variaram de “fracas” a “razoáveis”, o que indica que a utilidade das escalas em intervenções que visem reduzir os efeitos anticolinérgicos adversos pode ser limitada.

O objetivo seguinte foi explorar até que ponto as medidas de efeito melhoravam se, em vez de se considerar a carga anticolinérgica cumulativa calculada a partir de 14 instrumentos, se considerasse apenas o número de fármacos, de acordo com a lista de fármacos fornecido por cada escala, ou o score do DBI, tendo como ponto de partida as referidas listas de fármacos. Contudo, os resultados obtidos mostraram que a capacidade preditiva foi semelhante, independentemente da abordagem considerada para estimar o perfil de risco dos indivíduos. Estes resultados corroboraram as fragilidades farmacológicas identificadas no trabalho de revisão.

Deste modo, o objetivo subsequente foi o de analisar os fármacos incluídos nas diferentes escalas, sob o ponto de vista farmacológico, nomeadamente qual a evidência existente sobre o seu antagonismo em relação aos cinco subtipos de recetores muscarínicos, bem como avaliar o potencial de cada fármaco atravessar a barreira hematoencefálica, para uma melhor identificação do potencial para desenvolver efeitos centrais. Para isso, compilou-se o maior número de escalas até então considerado e avaliou-se cada fármaco individualmente através de uma pesquisa em 4 bases de dados distintas, complementando-se a investigação com uma pesquisa na PubMed. Os resultados mostraram que em menos de metade dos fármacos se reporta afinidade para os diferentes subtipos de recetores muscarínicos. Estes dados levantam dúvidas sobre se os instrumentos existentes são úteis para auxiliar nas decisões clínicas, corroborando os resultados obtidos quanto às medidas de efeito.

Foi possível perceber que os instrumentos disponíveis têm um grande potencial para ser aperfeiçoados e que a sua aplicabilidade é limitada. Um contributo importante foi dado para a criação de uma lista universal de fármacos com propriedades anticolinérgicas, que apresenta de forma discriminada as diferentes afinidades para os vários subtipos de recetores muscarínicos. Assim, será possível a obtenção de ferramentas válidas que auxiliem verdadeiramente a prática clínica.

**Palavras-chave:** carga anticolinérgica; efeitos anticolinérgicos; idosos; avaliação de risco; prática clínica

## **Abstract**

Population aging is a reality that characterizes current societies. Older people are the main consumers of medicines, frequently using a high number of them simultaneously. However, the use of medicines is associated with potential serious iatrogenic harm that becomes particularly relevant in the aged population, where the aging-related physiological changes lead to a larger susceptibility to adverse effects. The difference between appropriate polypharmacy, which is therapeutically beneficial, and inappropriate polypharmacy, potentially associated with negative clinical outcomes, should guide clinical practice.

Drugs with anticholinergic effects are included in explicit criteria identifying potentially inappropriate medications in elderly, since they are associated with the development of negative clinical outcomes. However, they remain being little recognized concerning their anticholinergic properties. So, considering the concept of anticholinergic burden – the cumulative effect of using one or more medicines with anticholinergic effects –, a specific type of explicit criteria was developed to be used in medication reviews: anticholinergic burden scales and indexes.

Thus, and having in mind that the use of medicines with anticholinergic effects corresponds, very often, to the only modifiable risk factor to prevent the development of adverse anticholinergic effects, the aim of this research was to assess how anticholinergic burden scales and indexes can be used in the clinical practice as predictors of negative clinical outcomes in older people.

We started by performing a literature review that intended to examine the rational and pharmacological basis of anticholinergic burden tools and to evaluate the existing evidence about the association of these tools with the occurrence of negative clinical outcomes. With this work, it was possible to recognize that the tools show several gaps concerning the pharmacological basis. Actually, many of them were based on the laboratory assay for serum anticholinergic activity, which have important limitations, and also on subjective experts' opinions. Additionally, we could conclude that no existing tool was considered as an option for universal use. Moreover, it was possible to substantiate that the association among the different scales and indexes and the development of negative clinical outcomes is very heterogeneous. Existing studies have inconsistent results and so it is not possible to infer which tool has better predictive ability to the different outcomes.

Subsequently, the effect size measures of the associations between anticholinergic burden, determined by the 4 most relevant tools – Anticholinergic Drug Scale (ADS), Anticholinergic Risk Scale (ARS), Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB) and Drug Burden Index (DBI) –, and peripheral and central anticholinergic adverse effects were evaluated. A case-control study was conducted in patients over 65 years admitted to Internal Medicine wards of a tertiary hospital. Peripheral (dry mouth and dry eye) and central (cognitive impairment) adverse outcomes as well as functional impairment were evaluated through validated tests/questionnaires. It was also evaluated

the association with falls. The effect size measures were calculated through the determination of the area under the curve (AUC) of receiver operating characteristic (ROC) curves. The obtained results demonstrated that the effect size measures ranged from “fail” to “fair”, which may indicate that the usefulness of scales and indexes in interventions that aim to reduce anticholinergic adverse effects may be limited.

The following objective was to explore if the effect size measures improved if, instead of considering the cumulative anticholinergic burden calculated from 14 different scales, we considered only the number of drugs, according to the list of drugs provided by each scale, or the score of the DBI, having as beginning point the mentioned lists of drugs with potential anticholinergic activity. However, the obtained results showed that the predictive ability of the analyzed tools was similar, regardless the approach considered to estimate the risk profile of the included individuals. These results supported the pharmacological weaknesses identified in the revision work.

The subsequent objective was to analyze the drugs included in the different scales from a pharmacological point of view, namely the existing evidence about their antagonism concerning the five subtypes of muscarinic receptors. We also aimed to evaluate the potential of each drug to cross the blood brain barrier, for a better identification of the potential to produce central effects. For that, it was compiled the greatest number of scales so far considered simultaneously. Each drug was individually assessed through a research in 4 different databases, supplementing the investigation with a research in PubMed. The results of the research showed that less than a half of the drugs included in the scales present affinity to the different muscarinic receptors subtypes. These results raise concerns about if the existing tools are useful to help the clinical decisions of the healthcare professionals. The information obtained corroborates the results concerning the effect size measures.

It was possible to realize that currently available scales and indexes have a great potential to be improved and their usefulness in clinical practice is limited. An important contribution was given for the creation of a universal list of drugs with anticholinergic properties, which presents, in a discriminating way, the different affinities of the drugs to the different muscarinic receptors subtypes. This way, it will be possible to obtain valid tools that truly support the clinical practice.

**Keywords:** anticholinergic burden; anticholinergic effects; aged; risk assessment; clinical practice

## Lista de Figuras

<b>Figura 1</b> - Curva ROC da associação entre os <i>scores</i> da escala ADS e o <i>outcome</i> boca seca.....	111
<b>Figura 2</b> - Curva ROC da associação entre os <i>scores</i> da escala ARS e o <i>outcome</i> boca seca.....	111
<b>Figura 3</b> - Curva ROC da associação entre os <i>scores</i> da escala ACB e o <i>outcome</i> boca seca.....	112
<b>Figura 4</b> - Curva ROC da associação entre os <i>scores</i> do DBI e o <i>outcome</i> boca seca.....	112
<b>Figura 5</b> - Curva ROC da associação entre os <i>scores</i> da escala ADS e o <i>outcome</i> olho seco.....	113
<b>Figura 6</b> - Curva ROC da associação entre os <i>scores</i> da escala ARS e o <i>outcome</i> olho seco.....	113
<b>Figura 7</b> - Curva ROC da associação entre os <i>scores</i> da escala ACB e o <i>outcome</i> olho seco.....	114
<b>Figura 8</b> - Curva ROC da associação entre os <i>scores</i> do DBI e o <i>outcome</i> olho seco.....	114
<b>Figura 9</b> - Curva ROC da associação entre os <i>scores</i> da escala ADS e o <i>outcome</i> declínio funcional.....	115
<b>Figura 10</b> - Curva ROC da associação entre os <i>scores</i> da escala ARS e o <i>outcome</i> declínio funcional.....	115
<b>Figura 11</b> - Curva ROC da associação entre os <i>scores</i> da escala ACB e o <i>outcome</i> declínio funcional.....	116
<b>Figura 12</b> - Curva ROC da associação entre os <i>scores</i> do DBI e o <i>outcome</i> declínio funcional. .	116
<b>Figura 13</b> - Curva ROC da associação entre os <i>scores</i> da escala ADS e o <i>outcome</i> quedas.....	117
<b>Figura 14</b> - Curva ROC da associação entre os <i>scores</i> da escala ARS e o <i>outcome</i> quedas. ....	117
<b>Figura 15</b> - Curva ROC da associação entre os <i>scores</i> da escala ACB e o <i>outcome</i> quedas.....	118
<b>Figura 16</b> - Curva ROC da associação entre os <i>scores</i> do DBI e o <i>outcome</i> quedas.....	118
<b>Figura 17</b> - Curva ROC da associação entre os <i>scores</i> da escala ADS e o <i>outcome</i> comprometimento cognitivo.....	119
<b>Figura 18</b> - Curva ROC da associação entre os <i>scores</i> da escala ARS e o <i>outcome</i> comprometimento cognitivo.....	119
<b>Figura 19</b> - Curva ROC da associação entre os <i>scores</i> da escala ACB e o <i>outcome</i> comprometimento cognitivo.....	120
<b>Figura 20</b> - Curva ROC da associação entre os <i>scores</i> do DBI e o <i>outcome</i> comprometimento cognitivo.....	120
<b>Gráfico 1</b> - Distribuição do número de fármacos em função do número de instrumentos em que aparecem.....	164



## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1</b> - Instrumentos implícitos de avaliação do uso de medicação potencialmente inapropriada em idosos. ....	15
<b>Tabela 2</b> - Instrumentos explícitos de avaliação do uso de medicação potencialmente inapropriada em idosos. ....	18
<b>Tabela 3</b> - Escalas e índices de quantificação da carga anticolinérgica. ....	66
<b>Tabela 4</b> - Associação entre a carga anticolinérgica, avaliada pelas diferentes escalas e índices, e <i>outcomes</i> cognitivos. ....	76
<b>Tabela 5</b> - Associação entre a carga anticolinérgica, avaliada pelas diferentes escalas e índices, e <i>outcomes</i> funcionais. ....	81
<b>Tabela 6</b> - Associação entre a carga anticolinérgica, avaliada pelas diferentes escalas e índices, e o <i>outcome</i> quedas. ....	84
<b>Tabela 7</b> - Associação entre a carga anticolinérgica, avaliada pelas diferentes escalas e índices, e os <i>outcomes</i> hospitalização e mortalidade. ....	86
<b>Tabela 8</b> - <i>Anticholinergic Drug Scale (ADS)</i> . ....	98
<b>Tabela 9</b> - <i>Anticholinergic Risk Scale (ARS)</i> . ....	100
<b>Tabela 10</b> - <i>Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB)</i> . ....	101
<b>Tabela 11</b> - Análise descritiva das escalas ADS, ARS, ACB e DBI. ....	107
<b>Tabela 12</b> - Características descritivas dos testes que avaliam os <i>outcomes</i> boca seca, declínio funcional e função cognitiva. ....	108
<b>Tabela 13</b> - Diferenças entre as distribuições dos <i>scores</i> das escalas e DBI e a ocorrência de <i>outcomes</i> anticolinérgicos adversos. ....	109
<b>Tabela 14</b> - Medidas de efeito (avaliadas como áreas sob a curva) da associação entre os <i>scores</i> das escalas e do DBI e a ocorrência de <i>outcomes</i> anticolinérgicos adversos. ....	110
<b>Tabela 15</b> - Análise multivariada da associação entre os <i>scores</i> das escalas e equação de quantificação da carga anticolinérgica e o <i>outcome</i> boca seca. ....	121
<b>Tabela 16</b> - Análise multivariada da associação entre os <i>scores</i> das escalas e equação de quantificação da carga anticolinérgica e o <i>outcome</i> olho seco. ....	122
<b>Tabela 17</b> - Análise multivariada da associação entre os <i>scores</i> das escalas e equação de quantificação da carga anticolinérgica e o <i>outcome</i> declínio funcional. ....	123
<b>Tabela 18</b> - Análise multivariada da associação entre os <i>scores</i> das escalas e equação de quantificação da carga anticolinérgica e o <i>outcome</i> quedas. ....	124
<b>Tabela 19</b> - Análise multivariada da associação entre os <i>scores</i> das escalas e equação de quantificação da carga anticolinérgica e o <i>outcome</i> comprometimento cognitivo. ....	125
<b>Tabela 20</b> - Análise de sensibilidade usando duas variáveis compostas. ....	126
<b>Tabela 21</b> - Análise descritiva das diferentes escalas, de acordo com as três abordagens. ....	140
<b>Tabela 22</b> - Resultados das AUC das curvas ROC para o <i>outcome</i> boca seca, de acordo com as três abordagens em análise. ....	141
<b>Tabela 23</b> - Resultados das AUC das curvas ROC para o <i>outcome</i> olho seco, de acordo com as três abordagens em análise. ....	142
<b>Tabela 24</b> - Resultados das AUC das curvas ROC para o <i>outcome</i> declínio funcional, de acordo com as três abordagens em análise. ....	143
<b>Tabela 25</b> - Resultados das AUC das curvas ROC para o <i>outcome</i> quedas, de acordo com as três abordagens em análise. ....	144
<b>Tabela 26</b> - Resultados das AUC das curvas ROC para o <i>outcome</i> comprometimento cognitivo, de acordo com as três abordagens em análise. ....	145
<b>Tabela 27</b> - Distribuição dos fármacos, de acordo com a classificação ATC, e respectivo intervalo de <i>scores</i> . ....	163

<b>Tabela 28</b> - Fármacos identificados pelos 23 instrumentos de quantificação da carga anticolinérgica e respectivos scores, de acordo com cada ferramenta em análise. ....	165
<b>Tabela 29</b> - Afinidade dos 304 fármacos para os diferentes subtipos de recetores muscarínicos, de acordo com as bases de dados em análise.....	185
<b>Tabela 30</b> - Percentagem de fármacos identificada por cada base de dados quanto à respetiva afinidade para cada um dos subtipos de recetores muscarínicos.....	197
<b>Tabela 31</b> - Percentagem de fármacos para os quais foram identificados parâmetros que caracterizam a afinidade para os diferentes recetores, de acordo com as bases de dados em análise.....	198
<b>Tabela 32</b> - Afinidade dos fármacos para os diferentes subtipos de recetores muscarínicos, tendo em conta os respetivos valores de pKi detetados nas bases de dados analisadas e na <i>PubMed</i> ....	201
<b>Tabela 33</b> - Outros parâmetros que caracterizam a interação dos fármacos com os diferentes subtipos de recetores muscarínicos. ....	215
<b>Tabela 34</b> - Número de fármacos que têm afinidade para os recetores muscarínicos e respetiva relação com o número de instrumentos em que aparecem.....	219
<b>Tabela 35</b> - Proporção de fármacos com afinidade para os subtipos de recetores muscarínicos em função do número total de fármacos que cada instrumento inclui.....	220
<b>Tabela 36</b> - Capacidade de atravessar a BHE dos fármacos com afinidade para os recetores muscarínicos.....	221
<b>Tabela 37</b> - Fármacos para os quais não foram detetados dados sobre a capacidade para atravessar a BHE.....	225



## **Lista de Abreviaturas**

**AAS** – *Anticholinergic Activity Scale*

**ABC** – *Anticholinergic Burden Classification*

**ABS** – *Anticholinergic Burden Score*

**ACB** – *Anticholinergic Cognitive Burden Scale*

**ACh** – Acetilcolina

**ACL** – *Anticholinergic Loading Scale*

**admetSAR** – *absorption, distribution, metabolism, excretion, toxicity Structure Activity Relationship*

**ADS** – *Anticholinergic Drug Scale*

**AEC** – *Anticholinergic Effect on Cognition*

**AINE** – *Anti-inflamatórios não esteroides*

**AIS** – *Anticholinergic Impregnation Scale*

**ARS** – *Anticholinergic Risk Scale*

**ATC** – *Anatomical Therapeutic Chemical Code*

**ATS** – *Anticholinergic Toxicity Score*

**AUC** – *Área sob a curva*

**BHE** – *Barreira hematoencefálica*

**BNF** – *British National Formulary*

**BPMH** – *Best Possible Medication History*

**BPS** – *British Pharmacological Society*

**CHUC** – *Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra*

**CID** – *Classificação Internacional de Doenças*

**CI** – *Clinical Index*

**CrAS** – *Clinician-rated Anticholinergic Score*

**DAG** – *Diacilglicerol*

**DBI** – *Drug Burden Index*

**DBI-WHO** – *Drug Burden Index-World Health Organization*

**DDD** – *Dose Diária Definida*

**DDS** – *Drug Delirium Scale*

**DP** – Desvio-padrão

**DPOC** – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

**DRS** – *Delirogenic Risk Scale*

**EUA** – Estados Unidos da América

**FDA** – *Food and Drug Administration*

**GABA** – Ácido gama-aminobutírico

**(G)MinEV** – Dose mínima efetiva (geriátrica)

**(G)MainD** – Dose de manutenção (geriátrica)

**(G)MaxEV** – Dose máxima efetiva (geriátrica)

**IBP** – Inibidores da Bomba de Prótons

**IC<sub>50</sub>** – concentração de antagonista que reduz a resposta de um agonista ou a ligação de um radioligando em 50%

**IECA** – Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina

**IP3** – 1,4,5-trifosfato de inositol

**IQR** – *Interquartil range*

**ISRS** – Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina

**IUPAC** – *International Union of Pure and Applied Chemistry*

**IUPHAR** – *International Union of Basic and Clinical Pharmacology*

**KABS** – *Korean Anticholinergic Burden Scale*

**K<sub>d</sub>** – Constante de dissociação em equilíbrio, avaliada em ensaios de ligação com o ligando marcado radioativamente

**K<sub>i</sub>** – Constante de dissociação em equilíbrio, avaliada em ensaios de inibição

**MAI** – *Medication Appropriateness Index*

**MARANTE** – *Muscarinic Acetylcholinergic Receptor ANTagonist Exposure Scale*

**MMSE** – *Mini-Mental State Examination*

**OMS** – Organização Mundial de Saúde

**pA<sub>2</sub>** – Potência do antagonista

**PDS** – Plataforma de Dados em Saúde

**PDSP K<sub>i</sub> database** – *Psychoactive Drug Screening Program – K<sub>i</sub> database*

**PI** – *Pharmacological Index*

**PIM** – *Potentially Inappropriate Medication*

**pK<sub>d</sub>** – logaritmo negativo de base 10 do K<sub>d</sub>

**pK<sub>i</sub>** – logaritmo negativo de base 10 do K<sub>i</sub>

**pIC<sub>50</sub>** – logaritmo negativo de base 10 do IC<sub>50</sub>

**RCM** – *Resumo das Características do Medicamento*

**RCT** – *Randomized Controlled Trial*

**ROC** – *Receiver Operating Characteristic*

**SAA** – *Serum Anticholinergic Activity*

**SIMPATY** – *Stimulating Innovation Management of Polypharmacy and Adherence in The Elderly*

**SNA** – *Sistema Nervoso Autónomo*

**SNC** – *Sistema Nervoso Central*

**STOPP/START** – *Screening Tool of Older Person's Prescriptions/ Screening Tool to Alert to Right Treatment*

**Summers' DRN** – *Summers' Drug Risk Number*

**SW** – *Shapiro-Wilk*

**TFG** – *Taxa de Filtração Glomerular*

**3H-QNB** – *Tritiated quinuclidinyl benzilate*



# I. Introdução Geral

O conteúdo deste capítulo está parcialmente suportado nas seguintes publicações científicas:

## Capítulos de livros

- Marta Lavrador, Ana C. Cabral, M. Margarida Castel-Branco, Isabel V. Figueiredo, Fernando Fernandez-Llimos. Polypharmacy and medication adherence (in *Aging: From fundamental biology to societal impact*). Elsevier – *in press*
- Marta Lavrador, Ana C. Cabral, Isabel V. Figueiredo, M. Margarida Castel-Branco, Fernando Fernandez-Llimos – Instrumentos de identificação de uso de medicamentos inapropriados em idosos. In Associação Brasileira de Ciências Farmacêuticas; Pereira LRL, Farias MR, Castro MS, organizadores. PROFARMA Programa de Atualização em Ciências Farmacêuticas: da Assistência Farmacêutica à Farmácia Clínica: Ciclo 3. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2020. p. 127-70. (Sistema de Educação Continuada a Distância, v. 2).



## I. Envelhecimento da população

Vivemos, atualmente, num período em que os desafios que se impõem à saúde são cada vez mais imprevisíveis. As alterações climáticas, o aumento da resistência aos antibióticos ou a emergência de doenças infecciosas que motivou o estabelecimento de uma pandemia que colocou todo o sistema de saúde mundial em alerta máximo são exemplos significativos. A acompanhar toda esta tendência está o envelhecimento das populações que acelera rapidamente em todo o mundo <sup>1</sup>. O Relatório Mundial de Envelhecimento e Saúde, da Organização Mundial de Saúde (OMS), revelou, em 2015, que pela primeira vez na história, a maioria das pessoas podia esperar viver para além dos 60 anos <sup>1</sup>. Segundo a OMS, em 2019, o número de pessoas com mais de 60 anos era de 1 bilião. Este número irá aumentar para 1,4 biliões, em 2030, e para 2,1 biliões, em 2050 <sup>2</sup>. Este aumento sem precedentes irá, pois, acelerar nas próximas décadas, particularmente nos países em desenvolvimento. As consequências desta alteração demográfica tão significativa impõem desafios profundos às sociedades, no geral, e aos sistemas de saúde, em particular, nomeadamente a todos os seus intervenientes e beneficiários. Assim, são exigidas mudanças profundas para uma correta prestação de cuidados a uma população cada vez mais envelhecida, que terá, inevitavelmente, características particulares que a tornam única. O envelhecimento da população poderá ser encarado como uma oportunidade para a sociedade atual, uma vez que o conceito de “envelhecimento saudável” deve ser considerado de uma forma muito mais abrangente do que a “ausência de doença”. Efetivamente, segundo a OMS, o “envelhecimento ativo e saudável” é definido como “o processo de otimização das oportunidades para a saúde, participação e segurança, para a melhoria da qualidade de vida à medida que as pessoas envelhecem, bem como o processo de desenvolvimento e manutenção da capacidade funcional, que contribui para o bem-estar das pessoas idosas, sendo a capacidade funcional o resultado da interação das capacidades intrínsecas da pessoa (físicas e mentais) com o meio” <sup>3</sup>.

À semelhança do que acontece no resto da Europa, Portugal também tem vindo a registar alterações demográficas profundas nas últimas décadas. Estas estão relacionadas fundamentalmente com o aumento da longevidade e da proporção da população idosa, em contraponto com a redução da natalidade e da população jovem. Em 2017, o Instituto Nacional de Estatística indicou que, entre 2015 e 2080, o índice de envelhecimento vai mais do que duplicar, passando de 147 para 317 idosos, por cada 100 jovens, em 2080, sendo que o número de idosos passará de 2,1 para 2,8 milhões <sup>4</sup>. No entanto, embora este aumento de longevidade seja notório, o aumento da qualidade de vida dos idosos tem um grande potencial para melhorar <sup>3</sup>. Essa melhoria depende da própria pessoa, enquanto agente da sua saúde individual, mas também da sociedade em geral, de modo a que sejam fornecidas as condições e oportunidades necessárias à medida que as pessoas envelhecem.

O envelhecimento é um processo intrínseco caracterizado por uma perda progressiva da integridade fisiológica, resultando num decréscimo de viabilidade, aumento da vulnerabilidade e uma

probabilidade aumentada de morte. Esta deterioração contínua constitui o fator de risco primário para desenvolvimento de múltiplas patologias, onde se incluem o cancro, a diabetes, doenças cardiovasculares ou doenças degenerativas.

O envelhecimento da população constitui, pois, um dos principais desafios que a sociedade atual enfrenta. As demandas sociais e económicas consequentes deste aumento da proporção de idosos são evidentes e têm merecido especial atenção por parte dos decisores políticos. Mas também as consequências ao nível da saúde de uma população cada vez mais envelhecida têm merecido cada vez mais a atenção da comunidade científica internacional, no sentido de melhorar e otimizar as respostas dos cuidados de saúde, nomeadamente através da adoção de estratégias que respondam convenientemente a este desafio crescente.

A população idosa caracteriza-se então por apresentar múltiplas condições clínicas simultaneamente <sup>5</sup>. Estas correspondem maioritariamente a doenças crónicas, não transmissíveis, sendo designadas por comorbilidades. Outro conceito importante na área da geriatria é o de síndromes geriátricas. As síndromes geriátricas constituem o conjunto de sintomas relacionados com o estado de saúde do idoso que não pertencem a nenhuma entidade clínica e patológica específica, ou seja, que não se encaixam facilmente nas categorias da Classificação Internacional de Doenças (CID) e que têm na sua base múltiplas causas <sup>6</sup>. O seu conceito não é uniforme, podendo ser definido como “condições clínicas multifatoriais que ocorrem quando os efeitos acumulados de distúrbios em múltiplos sistemas tornam uma pessoa idosa vulnerável a desafios situacionais” <sup>6</sup>. Apesar de heterogéneas, as síndromes geriátricas apresentam algumas características em comum, nomeadamente o facto de serem muito prevalentes na população idosa, terem múltiplas causas, apresentarem um curso crónico e afetarem de modo significativo a qualidade de vida do idoso, com perda da sua autonomia. A sua possível prevenção é outro aspeto que caracteriza este tipo de síndromes, e através dela é possível diminuir o risco de hospitalização e institucionalização, melhorando a qualidade de vida do indivíduo <sup>6</sup>. As síndromes geriátricas incluem, entre outras, a iatrogenia, a incontinência, instabilidade e quedas, a desnutrição, a sarcopenia, a imobilidade, a insuficiência cognitiva e a síndrome de fragilidade. Os conceitos de síndromes geriátricas têm sido desenvolvidos no sentido de prever alguns resultados, como quedas, agravamento da mobilidade ou da capacidade de realizar atividades de vida diária, hospitalização, necessidade de institucionalização ou mesmo morte.

A acumulação de comorbilidades em conjunto com as síndromes geriátricas leva a um aumento no consumo de medicamentos por parte dos idosos, sendo esta população a principal utilizadora dos mesmos.

Neste sentido, e tendo em conta as particularidades fisiológicas que são características dos indivíduos idosos, bem como a sua complexidade clínica, o aumento do conhecimento da farmacologia e farmacoterapia da população geriátrica constitui uma prioridade para o correto



cuidado de uma população cada vez mais envelhecida. O desenvolvimento de estratégias validadas que promovam uma utilização correta dos medicamentos é um passo fundamental e a comunidade científica tem demonstrado essa preocupação com uma crescente investigação nesta área do conhecimento.

## 2. Alterações fisiológicas do envelhecimento

A prescrição na população idosa é particularmente desafiante, uma vez que o envelhecimento está associado a alterações fisiológicas importantes que podem resultar num maior declínio e fragilidade. Embora com elevada variabilidade entre os indivíduos, na velhice ocorrem alterações fisiológicas que vão condicionar uma redução progressiva na função dos órgãos e na reserva homeostática <sup>7</sup>. Estas alterações vão ter impacto nos mecanismos farmacocinéticos e farmacodinâmicos e podem afetar a resposta dos idosos aos fármacos, interferindo negativamente com a efetividade e segurança da terapêutica <sup>8</sup>.

### 2.1. Alterações farmacocinéticas

Todas as fases da farmacocinética podem ser afetadas com o envelhecimento, desde a absorção e a distribuição ao metabolismo e à excreção dos fármacos. De um modo geral, estas alterações estão relacionadas com as modificações fisiológicas que acompanham a idade, as variações na composição corporal e a disfunção dos órgãos de eliminação na idade avançada.

No que diz respeito à fase da absorção, as principais alterações prendem-se com a diminuição da salivação, o aumento do pH gástrico, o retardamento do esvaziamento gástrico, a diminuição da superfície do intestino delgado, o aumento do tempo de trânsito intestinal, a menor secreção de enzimas, a redução da perfusão sanguínea e a atrofia da mucosa. Contudo, sabe-se que, embora a rapidez de absorção possa estar diminuída para alguns fármacos (por exemplo, a indometacina, a prazosina ou a digoxina), a extensão da absorção não é afetada consideravelmente. Poderá também ocorrer uma redução da velocidade de absorção nas vias transdérmica, subcutânea e intramuscular, devido à diminuição da perfusão sanguínea tecidual <sup>9, 10</sup>.

A distribuição dos fármacos é também afetada no envelhecimento, uma vez que ocorrem alterações fisiológicas importantes que vão influenciar o volume de distribuição dos fármacos hidrofílicos e lipofílicos. Efetivamente, nas pessoas idosas ocorre uma diminuição da massa muscular esquelética, uma diminuição da percentagem de água corporal e, pelo contrário, um aumento da massa gorda. Consequentemente, o volume de distribuição dos fármacos hidrofílicos diminui, pelo que as doses dos fármacos utilizadas em indivíduos não idosos irão resultar em concentrações plasmáticas mais elevadas nos idosos (por exemplo, a aspirina, famotidina ou lítio). Pelo contrário, o volume de distribuição dos fármacos lipofílicos aumenta (ex. amiodarona, diazepam, verapamilo).

Uma consequência clínica importante desta alteração é o aumento da semivida, o que resulta num tempo superior para se atingir a concentração no estado estacionário, com um maior risco de toxicidade. No entanto, a fragilidade por vezes presente em alguns idosos, nomeadamente nos muito idosos, é caracterizada por uma perda de peso acentuada, que pode ser acompanhada por uma diminuição na proporção de massa gorda. Assim, nestes casos, o volume de distribuição dos fármacos lipofílicos pode estar, pelo contrário, diminuído <sup>9, 10</sup>.

Outras alterações relacionadas com o envelhecimento que podem afetar diretamente a distribuição dos fármacos têm que ver com alterações nas proteínas plasmáticas. De facto, os fármacos podem ligar-se a proteínas plasmáticas, mas apenas a fração não ligada é farmacologicamente ativa. Ora, a albumina, uma das principais proteínas plasmáticas, apresenta uma diminuição dos seus níveis plasmáticos com o envelhecimento. Como consequência, ocorre um aumento na proporção de fármacos não ligados, particularmente fármacos ácidos, como o diazepam, a fenitoína, a varfarina ou o ácido salicílico. Por outro lado, a  $\alpha$  1-glicoproteína ácida, uma proteína plasmática que se liga maioritariamente a fármacos alcalinos (ex. lidocaína, propranolol), apresenta níveis iguais ou superiores com o envelhecimento. Estas alterações podem afetar a relação fármaco ligado/fármaco livre e, conseqüentemente, a distribuição dos fármacos. No entanto, estas modificações são mais típicas em situações de doença aguda ou malnutrição <sup>9, 10</sup>.

Finalmente, o envelhecimento é também acompanhado de um aumento na permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE) e por uma disfunção da glicoproteína-P, uma proteína de efluxo que controla a entrada de substâncias através desta membrana biológica, pelo que a distribuição dos fármacos para o Sistema Nervoso Central (SNC) também poderá estar afetada (ex. rifampicina e ciclosporina) <sup>11</sup>.

No que diz respeito ao metabolismo dos fármacos, ele também é afetado pelas alterações típicas do envelhecimento. Com efeito, o metabolismo dos fármacos ocorre maioritariamente ao nível do fígado. A *clearance* hepática depende do fluxo sanguíneo hepático, da ligação às proteínas plasmáticas e da *clearance* hepática intrínseca. Ora, com o envelhecimento ocorre uma diminuição do tamanho do fígado e uma diminuição da perfusão sanguínea hepática. A diminuição do tamanho do fígado leva a uma redução nas enzimas de metabolização dos diferentes citocromos, com a conseqüente redução na *clearance* hepática intrínseca. Como consequência, poderá ocorrer uma diminuição das reações de metabolização de fase I, sendo que as reações de fase II permanecem inalteradas nos idosos. Já a diminuição da perfusão sanguínea vai afetar, sobretudo, a *clearance* de fármacos que apresentem elevada extração hepática (ex. lidocaína, petidina, propranolol), com uma redução do metabolismo dos mesmos. Esta redução metabólica vai resultar num aumento da semivida dos fármacos, sendo necessários ajustes posológicos. No entanto, o metabolismo hepático dos fármacos com baixa extração hepática (ex. carbamazepina, diazepam, fenitoína, teofilina, varfarina) não é, geralmente, afetado pela diminuição do fluxo sanguíneo hepático, sendo, nestes casos, a *clearance*

hepática intrínseca o fator limitante. Ainda, os fármacos que apresentem um extenso metabolismo de primeira passagem (ex. propranolol e verapamil) podem apresentar um aumento da sua biodisponibilidade e os profármacos podem ter uma redução da sua ativação no fígado envelhecido (ex. enalapril e perindopril) <sup>9, 10</sup>.

Em relação à etapa da excreção, a diminuição do fluxo sanguíneo renal, a diminuição da massa renal, a diminuição da capacidade de secreção tubular e a diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) são as principais alterações que ocorrem com o envelhecimento. Como consequência, ocorre um declínio na *clearance* dos fármacos que são eliminados majoritariamente por via renal, verificando-se um aumento nos níveis séricos dos mesmos (ex. digoxina, aminoglicosídeos, lítio). A creatinina sérica poderá não constituir um marcador confiável da função renal nos idosos, uma vez que a redução da massa muscular pode afetar a produção de creatinina e, como tal, um valor de creatinina sérica normal pode não representar uma função renal normal nos indivíduos idosos. Estão, assim, disponíveis várias fórmulas para calcular a *clearance* da creatinina que podem ajudar os profissionais de saúde a fazer ajustes de doses. A redução da eliminação renal de fármacos é a alteração farmacocinética mais previsível do envelhecimento <sup>9, 10</sup>.

## 2.2. Alterações farmacodinâmicas

Paralelamente às alterações farmacocinéticas, o envelhecimento também se caracteriza por modificações dos mecanismos farmacodinâmicos, embora estes não estejam tão estudados. Efetivamente, os idosos podem apresentar um aumento da sensibilidade farmacodinâmica a alguns fármacos. Estas alterações relacionadas com o envelhecimento podem ocorrer não só ao nível dos recetores e dos mecanismos de transdução do sinal, mas também através de uma atenuação dos mecanismos homeostáticos, ficando a efetividade e segurança da terapêutica comprometidas. De facto, os mecanismos de contra-regulação estão reduzidos nos idosos, o que pode resultar num aumento do tempo necessário para restabelecer a estabilidade original após uma perturbação farmacológica. Um exemplo paradigmático deste fenómeno é a suscetibilidade aumentada que os idosos apresentam a desenvolver hipotensão ortostática em resposta a fármacos que diminuem a pressão arterial. Outras situações semelhantes que revelam um aumento da sensibilidade aos fármacos na população idosa são, por exemplo, a desidratação, a hipovolémia e os distúrbios hidroeletrólíticos em resposta a diuréticos; o risco hemorrágico em resposta a anticoagulantes orais; ou a hipoglicémia em resposta a fármacos antidiabéticos orais. As alterações nos recetores e nos mecanismos de transdução do sinal ocorrem também no envelhecimento, sendo a *downregulation* dos recetores  $\beta$ -adrenérgicos um exemplo paradigmático, com a consequente redução da efetividade dos fármacos  $\beta$ -bloqueantes. No SNC ocorrem também alterações importantes, nomeadamente a redução no número de recetores, como, por exemplo, os recetores muscarínicos e dopaminérgicos. Como consequência, os idosos apresentam uma suscetibilidade aumentada aos efeitos antimuscarínicos dos fármacos, ocorrendo mais facilmente agitação, confusão

mental ou *delirium*. Uma maior vulnerabilidade aos efeitos extrapiramidais dos fármacos antipsicóticos poderá também ser verificada <sup>9, 10</sup>.

Há, contudo, uma grande variabilidade interindividual entre os idosos, o que leva a variações significativas nos resultados da farmacoterapia que motivam uma constante necessidade de individualização da terapêutica.

### 3. Polimedicação

O uso generalizado de medicamentos é indubitavelmente uma das principais causas para o aumento da esperança média de vida durante o século XX. A crescente investigação e desenvolvimento de terapêuticas inovadoras cada vez mais eficazes, que respondem a desafios crescentes na saúde populacional, constituem importantes motores para essa revolução demográfica. No entanto, a utilização de medicamentos está também associada a potenciais danos iatrogénicos, sobretudo quando determinado doente utiliza, simultaneamente, demasiados medicamentos.

Este foi o ponto de partida para a OMS ter lançado, em 2017, o seu terceiro *Global Patient Safety Challenge: Medication Without Harm* <sup>12</sup>. Este movimento foi criado como o objetivo de reduzir globalmente em 50% nos cinco anos seguintes danos graves e evitáveis relacionados com os medicamentos. A filosofia adotada neste desafio global assenta na que foi utilizada nos desafios anteriores, isto é, a OMS considera que há erros que até podem não ser inevitáveis, mas que são muitas vezes provocados por sistemas de saúde com falhas e, como tal, o grande desafio consiste em reduzir a frequência desses erros e o respetivo impacto negativo através do reconhecimento das fraquezas do sistema e a consequente adoção de estratégias que possam combater-las. Assim, a OMS lançou o desafio de os diferentes países priorizarem três áreas que protejam os doentes dos danos provocados pela medicação, ao mesmo tempo que maximizam o benefício da mesma. As três áreas incluíram “segurança da medicação em situações de alto-risco”; “segurança da medicação em situações de transição de cuidados”; e “segurança da medicação na polimedicação” <sup>13</sup>.

A polimedicação, definida de forma simplificada como o uso de múltiplos medicamentos, é muito prevalente na população idosa. De facto, a multimorbilidade aumenta com a idade, sendo que mais de 65% das pessoas idosas apresentam três ou mais condições clínicas crónicas <sup>14</sup>. A abordagem terapêutica de cada condição clínica motiva a utilização de um elevado número de medicamentos. Esta situação é ainda mais evidente pelo emprego de *single-disease guidelines* que favorecem o uso de vários medicamentos para tratar cada patologia crónica. De facto, agregar as recomendações presentes nas múltiplas *guidelines* a indivíduos idosos com múltiplas comorbilidades irá resultar quase invariavelmente em situações de polimedicação. No entanto, estas *guidelines* não contemplam critérios sobre a multimorbilidade relacionada com o envelhecimento e ignoram frequentemente

questões relacionadas com as alterações fisiológicas que ocorrem na população idosa. Desta forma, o cumprimento rígido destas *guidelines*, ao invés de uma visão holística e individualizada das pessoas idosas, pode resultar em situações de polimedicação inapropriada. Na população idosa, a polimedicação está também amplamente relacionada com as “cascatas de prescrição”. De facto, a prescrição em cascata diz respeito a situações nas quais os efeitos adversos dos medicamentos são interpretados como condições clínicas novas, motivando a prescrição de medicamentos adicionais para tratar esses efeitos adversos, introduzindo uma ainda maior complexidade ao esquema terapêutico instituído no idoso. Assim, a interpretação correta da sua ocorrência por parte dos profissionais de saúde é determinante, no sentido de efetuar uma avaliação adequada da situação clínica e evitar o uso de medicação desnecessária, e com isso, a polimedicação.

O termo polimedicação está associado à utilização de um elevado número de medicamentos por um determinado indivíduo <sup>15</sup>. Contudo, a diferença entre “demasiados medicamentos” e “muitos medicamentos”, embora seja muitas vezes subtil, é o ponto-chave para a caracterização das situações de polimedicação.

Efetivamente, a polimedicação é tradicionalmente identificada como uma condição associada a *outcomes* clínicos negativos. De facto, a utilização de um elevado número de medicamentos influencia diretamente a complexidade do regime terapêutico. Esta maior complexidade terá como possíveis consequências a dificuldade na autogestão da medicação e uma maior probabilidade de não adesão à terapêutica. A dificuldade na autogestão da terapêutica pode resultar numa maior dificuldade de os indivíduos idosos cumprirem o regime terapêutico, embora estivessem motivados para tal, estando esta situação muitas vezes relacionada com uma baixa literacia em saúde e com uma baixa capacidade funcional e cognitiva, típicas dos idosos. De uma forma geral, podemos classificar esta situação como uma não adesão à terapêutica não intencional, muito prevalente na população geriátrica. Pelo contrário, a não adesão à terapêutica pode também ser classificada como intencional. Esta é condicionada pela vontade dos indivíduos que, de forma consciente, não tomam a medicação tal como foi prescrita. A não adesão à terapêutica intencional é afetada pelas crenças, atitudes e expectativas dos doentes em relação à medicação. De facto, preocupações sobre o valor e a efetividade da terapêutica, o medo de efeitos adversos ou a inconveniência de tomar os medicamentos com determinada frequência podem motivar um abandono da medicação <sup>16</sup>.

A associação entre polimedicação e a baixa adesão à terapêutica em idosos está bem documentada na literatura. Contudo, a identificação da polimedicação como um contexto negativo e apenas associada a *outcomes* clínicos negativos já está ultrapassada. Com efeito, a definição de polimedicação não é consensual na literatura, mas atualmente privilegia-se uma definição mais descritiva que tem em conta a melhor evidência científica disponível. De facto, se durante muitos anos, a comunidade científica insistiu na atribuição de um valor numérico às situações de polimedicação, definindo-a como a toma de dois, três, quatro, cinco, seis ou mais medicamentos, e

assim sucessivamente, hoje em dia opta-se pelos conceitos de polimedicação apropriada e inapropriada. Uma revisão sistemática publicada em 2017 por Masnoon e colaboradores identificou um total de 138 definições de polimedicação<sup>15</sup>. Destas definições, 111 correspondiam a definições numéricas, 15 a definições numéricas com informações adicionais sobre duração da terapêutica ou sobre o contexto clínico e 12 eram definições descritivas de polimedicação. Em relação às definições numéricas, a definição de polimedicação mais frequentemente encontrada na literatura foi a que aponta o uso de 5 ou mais medicamentos (46,4%), com definições que variaram de 2 a 11 ou mais medicamentos.

A atribuição de um *cut-off* arbitrário para a definição de polimedicação não tem nenhuma base científica racional e, na verdade, tem um valor muito limitado na prática clínica. Efetivamente, mais importante do que o número de medicamentos que um determinado indivíduo toma é perceber se todos esses medicamentos estão prescritos de acordo com a melhor evidência científica e respeitando uma prescrição racional. As definições numéricas não têm em conta o número de comorbidades e não permitem avaliar a segurança e efetividade das diferentes terapêuticas. Por outras palavras, é importante distinguir situações de polimedicação apropriada, que é terapeuticamente benéfica, de situações de polimedicação inapropriada, potencialmente associada a resultados clínicos negativos<sup>17</sup>. Um exemplo paradigmático que demonstra a limitação da definição numérica da polimedicação é a abordagem farmacológica típica em situações de prevenção secundária de um enfarte agudo do miocárdio. Efetivamente, é uma condição clínica que, de acordo com a melhor evidência científica, requer a utilização de, pelo menos, cinco fármacos (2 antiagregantes plaquetários, 1 antihipertensor, 1 estatina e 1 beta-bloqueante). Se determinado indivíduo apresentar mais patologias crônicas, ele irá, muito provavelmente, necessitar de tomar mais medicamentos para essas comorbidades. Posto isto, este indivíduo poderá tomar um elevado número de medicamentos, sem contudo estar a tomar “demasiados medicamentos”. Deste modo, há uma clara necessidade de adotar os conceitos de polimedicação apropriada e inapropriada, uma vez que apenas esta abordagem permite uma avaliação holística da utilização dos medicamentos pelos indivíduos idosos, considerando todas as comorbidades, o contexto clínico e tendo em conta a melhor evidência disponível.

Um grupo de trabalho responsável pelo projeto europeu *Stimulating Innovation Management of Polypharmacy and Adherence in The Elderly – SIMPATHY* – estabeleceu definições concretas para polimedicação apropriada e inapropriada. Assim, polimedicação apropriada num indivíduo pode ser definida como sendo a prescrição de medicamentos para condições complexas ou para múltiplas condições em circunstâncias em que o uso de medicamentos foi otimizado e os medicamentos foram prescritos de acordo com a melhor evidência científica<sup>14</sup>. Já a polimedicação inapropriada ocorre quando a prescrição de múltiplos medicamentos é feita de uma forma inapropriada ou quando o benefício pretendido daquele medicamento não é atingido. Esta última pode também definir-se como a utilização de fármacos desnecessários ou cuja indicação clínica expirou<sup>14</sup>.

Uma *guideline* publicada pelo governo escocês com o objetivo de melhorar a prescrição e a segurança dos doentes debruçou-se sobre a questão da polimedicação, identificando os pressupostos característicos de cada uma das situações de polimedicação. Assim, a polimedicação apropriada deve garantir que todos os fármacos são prescritos com o propósito de atingir objetivos terapêuticos que foram acordados com o doente; os objetivos terapêuticos estão efetivamente a ser alcançados ou há fortes possibilidades de o serem no futuro; a terapêutica foi otimizada no sentido de minimizar o risco de reações adversas e o doente está motivado e tem capacidades para tomar todos os medicamentos como pretendido. Já a polimedicação inapropriada pode incluir as seguintes situações:

- Inexistência de indicação clínica para um ou mais medicamentos que constam no perfil farmacoterapêutico do idoso;
- A indicação clínica para a qual o medicamento estava prescrito já não existe;
- As doses prescritas não estão ajustadas às características clínicas particulares do indivíduo;
- Um ou mais medicamentos não estão a atingir os objetivos terapêuticos pretendidos;
- Um medicamento ou a combinação de vários medicamentos causam reações adversas inaceitáveis ou colocam o doente em elevado risco de as ter;
- O doente não quer ou não tem capacidade para tomar um ou mais medicamentos de acordo com a prescrição <sup>18</sup>.

Em relação ao segundo ponto mencionado, a literatura apresenta o termo “inércia de prescrição”<sup>19</sup>. Efetivamente, muitas classes farmacológicas ficam perpetuadas no regime farmacoterapêutico dos idosos depois de a respetiva indicação clínica ter expirado. A renovação automática do receituário ou a não revisão da terapêutica de uma forma regular acabam por motivar esta situação, havendo determinadas classes farmacológicas especialmente associadas. Assim, os inibidores da bomba de prótons (IBPs), os bloqueadores dos recetores da histamina do tipo H<sub>2</sub> e H<sub>1</sub>, os laxantes, os fármacos hipnóticos e ansiolíticos, os corticoides orais, a metoclopramida, os fármacos antibacterianos e antifúngicos (orais ou tópicos) ou os anti-inflamatórios não esteroides são exemplos significativos de fármacos ou classes farmacológicas que muitas vezes não têm qualquer indicação clínica que justifique a sua utilização crónica <sup>13</sup>. Deste modo, os doentes não têm qualquer benefício da utilização de fármacos cuja indicação clínica expirou e, pelo contrário, ficam sujeitos a um maior risco de reações adversas.

#### 4. Medicação potencialmente inapropriada nos idosos

O balanço entre a otimização do controlo das doenças crónicas e a minimização dos riscos associados à polimedicação constitui um desafio para a prescrição na população idosa. Efetivamente, a prescrição de medicamentos na população idosa constitui um processo complexo para os profissionais de saúde na sua prática clínica. De facto, a prescrição apropriada de medicamentos deve “maximizar a efetividade e a segurança, minimizar os custos associados e respeitar as preferências dos doentes”<sup>20</sup>. A polimedicação apropriada pressupõe que um dado indivíduo beneficia da utilização de um elevado número de medicamentos se a prescrição foi feita tendo em conta as suas comorbilidades, possíveis alergias, interações fármaco-fármaco e fármaco-doença e se a prescrição foi feita de acordo com a melhor evidência.

Embora com algumas diferenças, o conceito de polimedicação inapropriada está relacionado com o de prescrição inapropriada. De facto, a evidência existente sugere que o uso de fármacos em idosos é, muitas vezes, inapropriado, estando associado aos medicamentos em si mesmos, mas também a fatores relacionados com a prescrição mais ou menos complexa consoante a situação clínica do doente, com os profissionais de saúde e com os sistemas de saúde<sup>21</sup>.

Os Medicamentos Potencialmente Inapropriados (em inglês *Potentially Inappropriate Medication* – PIMs) em idosos são definidos como os medicamentos para os quais os riscos superam os benefícios, ou seja, são medicamentos cujo uso nos idosos pode resultar numa morbilidade aumentada, desencadear eventos adversos, maior número de hospitalizações e mortalidade. Podem, ainda, ser definidos como medicamentos que podem ser substituídos por alternativas terapêuticas mais bem toleradas ou ainda como medicamentos menos custo-efetivos quando há disponibilidade de alternativas terapêuticas igualmente ou mais efetivas<sup>8, 22</sup>.

A prescrição potencialmente inapropriada pode ser definida, de acordo com Spinewine, em três categorias distintas<sup>21</sup>:

- Sobreprescrição – prescrição de medicação que não é clinicamente indicada (medicação desnecessária);
- Subprescrição – omissão de medicação que é necessária para uma determinada condição clínica (condição clínica não tratada);
- Prescrição incorreta – prescrição inapropriada de uma medicação que é necessária.

A prescrição incorreta pode ainda ser subdividida em várias categorias, de acordo com o potencial de erros:

- Dose incorreta – quando a dose prescrita é incorreta ou não está adaptada às características individuais do idoso (ex. função renal);



- Duração da terapêutica – quando a duração da terapêutica é demasiado curta ou demasiado longa, de acordo com a melhor evidência disponível;
- Duplicação terapêutica – prescrição inapropriada de dois fármacos da mesma classe farmacológica;
- Interações fármaco-fármaco, fármaco-doença ou fármaco-alimentos.

A utilização de PIMs na população idosa revela-se como uma preocupação de saúde pública, uma vez que estes estão associados a um aumento do risco de reações adversas medicamentosas e de eventos adversos potencialmente evitáveis, bem como a *outcomes* clínicos negativos, com particular impacto numa população tão frágil quanto a idosa. Esta matéria merece especial atenção devido à escassez de *guidelines* baseadas na evidência e de ensaios clínicos que envolvam especificamente a população idosa ou que tenham em consideração aspetos relacionados com a farmacologia geriátrica. Efetivamente, a maioria da evidência disponível para esta faixa etária provém de estudos observacionais. Por outro lado, o cumprimento rígido de múltiplas *guidelines* não específicas numa população tão heterogénea pode, precisamente, potenciar o aparecimento de prescrições inapropriadas.

#### 4.1. Gestão da polimedicação inapropriada

Evitar a ocorrência de polimedicação na população idosa parece ser uma missão impossível. O aumento da longevidade e o desenvolvimento de medicamentos para diferentes comorbilidades diagnosticadas com cada vez mais precisão constituem grandes impulsionadores da polimedicação. Além disso, as diferentes especialidades médicas associadas ao cuidado baseado em *single-diseases* constituem desafios adicionais.

No entanto, para ultrapassar as potenciais consequências associadas à polimedicação inapropriada no idoso, a adoção de estratégias que pretendem otimizar a polimedicação e contribuir para o uso de medicamentos apropriados é fundamental. A gestão da polimedicação pode ser definida como uma “abordagem que otimiza o cuidado de doentes com múltiplas comorbilidades através da maximização do benefício da medicação e da redução dos riscos da polimedicação inapropriada”<sup>14</sup>.

Vários países estabeleceram programas de gestão da polimedicação, que se baseiam fundamentalmente em revisões da medicação, realizadas por médicos ou farmacêuticos, e que pretendem identificar prescrições potencialmente inapropriadas e medicamentos potencialmente inapropriados nos idosos<sup>17</sup>. Estas revisões da medicação são baseadas em abordagens distintas:

- Critérios implícitos – um processo sistemático que guia uma intervenção subjetiva de um profissional de saúde acerca da adequação de determinada prescrição;

- Critérios explícitos – aplicação de uma série de critérios previamente validados que, de forma objetiva, identificam medicação potencialmente inapropriada;
- Critérios mistos – método misto que combina as duas estratégias anteriores <sup>20</sup>.

Uma revisão sistemática da literatura identificou, em 2014, um total de 46 ferramentas de avaliação de prescrições e medicamentos potencialmente inapropriados <sup>20</sup>. A maioria (n=28) dos instrumentos foi classificada como explícito (61%), enquanto 8 adotaram uma abordagem implícita (17%) e 10 uma abordagem mista (22%). Do total de instrumentos, 4 foram criados especificamente para detetar PIMs em idosos hospitalizados, 9 focaram-se em idosos de ambulatório e 6 foram desenvolvidos especificamente para cuidados de longa duração. Contudo, a maioria dos instrumentos (n=27) não especificou o contexto clínico para a sua aplicação aquando da sua criação. Em relação à metodologia utilizada no seu desenvolvimento, os métodos que contemplaram técnicas de consenso na sua génese são os mais utilizados (n=19), seguindo-se as abordagens baseadas em painéis de peritos (n=13) e revisão da literatura (n=11). O método utilizado em 3 instrumentos não foi especificado. Mais recentemente, em 2018, uma outra revisão da literatura focou-se nos critérios explícitos publicados entre 1991 e 2017, tendo identificado um total de 36 instrumentos <sup>23</sup>.

Importa referir que a presença de determinados fármacos nos instrumentos de avaliação de PIMs não constitui uma contraindicação absoluta ao seu uso. Efetivamente, poderá haver situações clínicas em que não é possível não optar por esses medicamentos, uma vez que cada situação particular pode apresentar uma relação benefício/risco diferente. Contudo, o facto de esse fármaco estar assinalado como potencialmente inapropriado deverá servir como alerta para uma monitorização mais apertada e para atuações precoces, no sentido de evitar a ocorrência de reações adversas medicamentosas (RAMs) ou eventos adversos.

#### 4.1.1. Critérios implícitos

Os instrumentos implícitos constituem revisões terapêuticas específicas para cada indivíduo, baseadas nas práticas mais adequadas presentes em revisões de literatura médica. Baseiam-se no julgamento clínico, são específicos de cada doente, da sua avaliação clínica e consideram o regime farmacoterapêutico completo do doente. Contudo, a sua aplicação depende do conhecimento do profissional de saúde e da sua experiência. São, por isso, muito subjetivos, são morosos e com validade e confiabilidade de difícil avaliação. Desta forma, não têm tanta utilidade para efeitos de investigação, mas sim para uso na prática clínica <sup>20</sup>.

O julgamento clínico não implica, necessariamente, a existência de um instrumento que guie um processo de avaliação. No entanto, os critérios implícitos têm como princípio basilar o julgamento clínico que avalia cada situação clínica particular. Efetivamente, estes processos sistemáticos demonstram uma eficácia aumentada, com menos erros associados, no que diz respeito aos

processos de revisão da medicação. Neste sentido, os critérios implícitos apresentam uma série de itens (*checklists*) que vão guiando os processos de revisão da medicação, abarcando os tópicos que os profissionais de saúde devem considerar, incluindo as características dos indivíduos e até as suas preferências. Esta maior adaptabilidade às particularidades dos idosos, mas também o conhecimento dos profissionais de saúde constituem as suas grandes vantagens.

Na Tabela I apresentam-se os critérios implícitos publicados na literatura, bem como as suas principais características.

**Tabela I** - Instrumentos implícitos de avaliação do uso de medicação potencialmente inapropriada em idosos.

<b>Instrumento</b>	<b>Local, Ano</b>	<b>Principais características</b>
<b>MAI – Medication Appropriateness Index</b>	EUA, 1992	10 questões para avaliar a adequação do regime terapêutico (A – uso apropriado; B – uso marginalmente apropriado; C – uso inapropriado).
<b>Lipton’s Tool to assess the Appropriateness of Physicians’ Geriatric Drug Prescribing</b>	EUA, 1992	Avaliação de cada fármaco do regime terapêutico em 7 categorias: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alergias</li> <li>• Dosagem</li> <li>• Posologia</li> <li>• Adequação do regime</li> <li>• Interações fármaco/fármaco</li> <li>• Duplicação terapêutica</li> <li>• Omissão de prescrição</li> </ul>
<b>Owens Steps to achieve optimal Pharmacotherapy</b>	EUA, 1994	5 questões relacionadas com seis tópicos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnóstico</li> <li>• Fármaco apropriado ou não</li> <li>• Dose apropriada ou não</li> <li>• Parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos</li> <li>• Reavaliar necessidade do fármaco</li> <li>• Condições clínicas causadas pela medicação</li> </ul>
<b>Hamdy Criteria for Medication Profile Review in Extended Care</b>	EUA, 1995	5 questões abertas que avaliam se o regime terapêutico é apropriado (doentes institucionalizados a tomar >10 medicamentos)
<b>Robertson’s Flow Charts do prevent, identify and resolve Drug Therapy Problems</b>	EUA, 1996	10 fluxogramas para uma abordagem uniforme de prevenir, identificar e corrigir problemas relacionados com o uso de medicamentos (criado para estudantes de farmácia)
<b>PMDRP – Pharmacist’s Management of Drug-Related Problems</b>	Canadá, 1997	Baseado no processo clínico dos idosos – guia de intervenção do farmacêutico
<b>Cantrill Indicators of Appropriateness of long-term prescribing</b>	Reino Unido, 1998	9 indicadores sobre prescrição que avaliam o regime terapêutico completo
<b>Barenholtz Levy self-administered Medication-Risk Questionnaire</b>	EUA, 2003	Questionário baseado em 10 itens a que os idosos respondem para identificar o risco de ter um problema relacionado com o uso de medicamentos

EUA – Estados Unidos da América. Adaptado de Kaufman e colaboradores <sup>20</sup>

#### 4.1.2. Critérios explícitos

Os instrumentos explícitos são desenvolvidos a partir de revisões publicadas, opiniões de peritos e técnicas de consenso. Apresentam-se, maioritariamente, sob a forma de listas de fármacos considerados inapropriados em idosos e, portanto, fármacos que devem ser evitados nesta faixa etária. São métodos mais focados no fármaco e na doença, mas que praticamente não aplicam julgamento clínico, não considerando a complexidade e adequação do regime terapêutico completo<sup>20, 23</sup>.

Inicialmente eram critérios que não consideravam as diferenças individuais entre os doentes. No entanto, os instrumentos desenvolvidos mais recentemente incorporam cada vez mais informação clínica específica.

Estes métodos apresentam algumas vantagens, nomeadamente a facilidade de aplicação, o baixo custo associado, a objetividade que conferem ao processo e o facto de constituírem um guia prático para o processo de decisão terapêutica, atuando como alertas preventivos para a deteção de prescrição potencialmente inapropriada, ajudando na identificação de grupos vulneráveis à ocorrência de problemas relacionados com os medicamentos. O objetivo deste tipo de critérios inclui também a sua incorporação em programas informáticos de apoio à decisão clínica sob a forma de alertas aquando da prescrição ou validação de uma prescrição. O facto de requererem pouco ou nenhum julgamento clínico para serem aplicados constitui também uma vantagem importante que resulta numa elevada confiabilidade inter-avaliadores.

Contudo, estes instrumentos apresentam algumas desvantagens. Efetivamente, o facto de serem baseados em opiniões de peritos, técnicas de consenso e de não terem muitas vezes uma base farmacológica robusta constituem limitações importantes. Os consensos variam de tamanho, composição e objetivo do grupo de avaliadores, o que pode originar alguma subjetividade, de que são exemplos as diferenças encontradas nas várias listas. Além disso, embora a objetividade que conferem seja uma vantagem, nenhum instrumento pode substituir a avaliação clínica que um profissional de saúde faz de cada situação clínica particular.

Outra limitação é o facto de, por exemplo, não avaliarem a adequação da administração dos medicamentos e não considerarem as preferências dos idosos. Além destes fatores, tendo em conta as diferenças existentes entre os vários países, nomeadamente no que respeita à disponibilidade de medicamentos aprovados ou às *guidelines* vigentes, é necessária uma adaptação específica dos critérios para que estes possam ser aplicáveis à realidade de cada país.

Na Tabela 2 apresentam-se os critérios explícitos publicados na literatura, bem como as suas principais características e estratégias de desenvolvimento.

Existem múltiplos instrumentos explícitos publicados na literatura. Muitos foram criados tendo em conta critérios pré-existentes e adaptando-os às respetivas realidades locais, nomeadamente

aos mercados nacionais e práticas de prescrição vigentes. Os critérios com maior relevância internacional são os critérios de Beers que, desde 2012, são atualizados pela *American Geriatrics Society* e cuja última versão foi publicada em 2019 <sup>24</sup>. Ao nível europeu, são os critérios STOPP/START <sup>25</sup> aqueles que apresentam maior importância, tendo sido validados em múltiplos estudos que demonstraram a utilidade destes critérios na melhoria da qualidade da prescrição, mas também de *outcomes* clínicos, humanísticos e económicos <sup>26</sup>.

Tabela 2 - Instrumentos explícitos de avaliação do uso de medicação potencialmente inapropriada em idosos.

Instrumento	Local, Ano	Principais características	Estratégia de desenvolvimento
<b>Beers Criteria</b>	EUA, 1991	19 PIMs e 11 critérios sobre doses, frequências de administração e duração de terapêutica	Revisão da literatura
<b>Stuck Criteria</b>	EUA e Canadá, 1994	27 critérios	Critérios de Beers (1991)
<b>Beers Criteria</b>	EUA, 1997	28 PIMs e 35 critérios respeitantes a 15 condições clínicas	Revisão da literatura
<b>McLeod Criteria</b>	Canadá, 1997	38 PIMs: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 18 fármacos contraindicados em condições específicas</li> <li>• 4 interações fármaco-fármaco</li> <li>• 16 interações fármaco-doença</li> </ul>	Critérios de Beers (1991) e revisão da literatura
<b>ACOVE QIs – Assessing Care of Vulnerable Elders Quality Indicators</b>	EUA, 1999	22 condições clínicas e 236 indicadores de qualidade	Revisão da literatura
<b>IPET – Improving Prescribing in the Elderly Tool</b>	Canadá, 2000	14 critérios	Critérios McLeod
<b>Zhan Criteria</b>	EUA, 2001	33 PIMs: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 11 fármacos a evitar</li> <li>• 8 fármacos raramente apropriados</li> <li>• 14 fármacos com algumas indicações, mas com erros na utilização</li> </ul>	Critérios de Beers (1997)
<b>Sloane List of Inappropriate Prescribed Medicines</b>	EUA, 2002	PIMs e alternativas terapêuticas (idosos institucionalizados)	Critérios de Beers (1991 e 1997)
<b>Beers criteria</b>	EUA, 2003	48 PIMs e 20 condições clínicas	Critérios de Beers (1997) e revisão da literatura
<b>Malones List of Drug-Drug Interactions</b>	EUA, 2004	25 interações fármaco-fármaco (farmácias comunitárias)	-

Instrumento	Local, Ano	Principais características	Estratégia de desenvolvimento
<b>Rancourt Criteria</b>	Canadá, 2004	<p>111 PIMs:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 39 fármacos a evitar</li> <li>• 20 dosagens inapropriadas</li> <li>• 15 critérios de duração tratamento inapropriada</li> <li>• 37 interação fármaco-fármaco ou duplicação terapêutica</li> </ul>	Critérios de Beers (1991 e 1997); Critérios McLeod; revisão da literatura e estudos farmacoepidemiológicos
<b>Lechevallier Criteria</b>	França, 2005	24 PIMs	Critérios de Beers (1997)
<b>Lindblad's List of Clinically Important Drug-Disease Interactions</b>	EUA, 2006	28 interações fármaco-doença	Revisão da literatura
<b>HEDIS – Healthcare Effectiveness Data and Information Set</b>	EUA, 2006	42 critérios: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar sempre</li> <li>• Raramente apropriado</li> <li>• Algumas indicações</li> </ul>	Critérios de Beers (2003)
<b>CMS – Centre of Medicare and Medicaid Services List</b>	EUA, 2006	Lista de medicação desnecessária usada em unidades cuidadas continuadas (24 classes farmacológicas)	-
<b>Beers-Liste</b>	Alemanha, 2007	Estrutura e conteúdo igual aos Critérios Beers 2003	Critérios de Beers (2003) (adaptado ao mercado alemão)
<b>Laroche Criteria</b>	França, 2007	34 PIMs: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 29 PIMs a evitar sempre</li> <li>• 5 interações fármaco-doença</li> </ul>	Critérios de Beers (1991, 1997 e 2003); Critérios McLeod (adaptado ao sistema saúde francês)
<b>KPC – Kaiser Permanente Colorado Criteria</b>	EUA, 2007	11 PIMs	-
<b>Japanese Beers Criteria</b>	Japão, 2008	47 PIMs	Critérios de Beers (2003)

Instrumento	Local, Ano	Principais características	Estratégia de desenvolvimento
<b>NCQA Criteria – High Risk Medications (DAE-A) and potentially harmful Drug-Disease Interactions (DDE) in the Elderly</b>	EUA, 2008	DAE-A: 17 PIMs DDE: fármacos que afetam negativamente a condição dos idosos	Atualizações regulares
<b>Screening Tool of Older Person's Prescriptions/ Screening Tool to Alert to Right Treatment ( STOPP/START Criteria)</b>	Irlanda, 2008	65 critérios STOPP 22 critérios START	Revisão da literatura
<b>FORTA Criteria – Fit for The Aged</b>	Alemanha, 2008	190 fármacos divididos em 20 indicações clínicas (classificados de A a D)	Revisão da literatura
<b>Thailand Criteria</b>	Tailândia, 2008	Lista de 77 medicamentos de alto risco: • 33 fármacos a evitar • 32 interações fármaco-doença • 12 interações fármaco-fármaco	Revisão da literatura
<b>Matsumura Alert System for Inappropriate Prescriptions</b>	Japão, 2009	Sistema computadorizado de apoio à decisão clínica com foco em dosagens inapropriadas e contraindicações (doença renal, hepática e diabetes mellitus)	-
<b>NORGEF – Norwegian General Practice Criteria</b>	Noruega, 2009	36 critérios: • 21 fármacos ou dosagens a evitar • 15 interações fármaco-fármaco	Critérios de Beers (1991, 1997 e 2003); estudos noruegueses e revisão da literatura
<b>Terrel Computerized Decision support System to reduce potentially inappropriate prescribing</b>	EUA, 2009	9 PIMs (serviço de urgência)	-
<b>Korean Criteria</b>	Coreia, 2010	57 PIMs (independentes do diagnóstico) 93 PIMs dependentes do diagnóstico (29 diagnósticos)	Critérios de Beers (1991, 1997 e 2003); Critérios de Zhan; I estudo farmacoepidemiológico



Instrumento	Local, Ano	Principais características	Estratégia de desenvolvimento
<b>PRISCUS List</b>	Alemanha, 2010	83 PIMs	Critérios de Beers (1997 e 2003); Critérios McLeod; Critérios Laroche; revisão da literatura (adaptação ao mercado alemão)
<b>Maio Criteria</b>	Itália, 2010	23 PIMs: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fármacos a evitar</li> <li>• Fármacos raramente apropriados</li> <li>• Fármacos com algumas indicações, mas com erros na utilização</li> </ul>	Critérios de Beers (2003) (adaptação ao mercado italiano)
<b>Unangemessene Arzneimittelstoffe für geriatrische Patienten</b>	Alemanha, 2010	22 PIMs	Critérios Laroche (adaptado ao mercado alemão)
<b>American Medical Directors Association – Top 10 Particularly Dangerous Drug Interactions</b>	EUA, 2011	10 interações potencialmente perigosas (doentes institucionalizados)	-
<b>2012 American Geriatric Society Beers criteria APIT –</b>	EUA, 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 34 PIMs a evitar sempre</li> <li>• 14 condições clínicas e fármacos a evitar nessas condições</li> <li>• 13 fármacos a usar com precaução</li> </ul>	Revisão da literatura
<b>Australian Prescribing Indicators Tool</b>	Austrália, 2012	41 critérios	Revisão da literatura
<b>Austrian Criteria</b>	Austria, 2012	73 PIMs	Baseado na Lista PRISCUS
<b>New Mexico Criteria</b>	EUA, 2012	72 PIMs	Critérios de Beers (2003); Critérios Zhan
<b>Taiwan Criteria</b>	Taiwan, 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 24 PIMs independentes do diagnóstico</li> <li>• 6 fármacos a evitar em 12 condições clínicas</li> </ul>	Critérios de Beers (2003); Critérios McLeod; Critérios Rancourt; Critérios Laroche; Critérios STOPP (2008); NORGE; <i>Thailand criteria</i>
<b>Castillo-Páramo Criteria</b>	Espanha, 2013	65 critérios	Critérios STOPP (2008)

Instrumento	Local, Ano	Principais características	Estratégia de desenvolvimento
<b>Clyne Criteria</b>	Irlanda, 2013	34 critérios	Critérios McLeod; IPET; Critérios de Beers (2012); ACOVE; Critérios STOPP (2008); <i>Prescription Peer Academic Detailing study</i>
<b>CNC - Czech National Criteria</b>	República Checa, 2013	121 critérios: • 74 PIMs • 46 interações fármaco-doença	Baseado em critérios explícitos publicados entre 1997 e 2011
<b>FORTA List</b>	Alemanha, Áustria e Suíça 2014	225 fármacos (classificados de A a D): • 55 A • 60 B • 67 C • 43 D	Revisão da literatura
<b>Galán-Retamal Criteria</b>	Espanha, 2014	50 critérios	Critérios de Beers (2012); Critérios STOPP (2008); Lista PRISCUS
<b>STOPPISTART Criteria</b>	Europa, 2014	• 81 critérios STOPP • 34 critérios START	Revisão da literatura
<b>2015 American Geriatric Society Beers criteria</b>	EUA, 2015	• 40 PIMs a evitar sempre • 12 condições clínicas e fármacos a evitar nessas condições • 16 fármacos a usar com precaução • 13 interações fármaco-fármaco • 20 PIMs dependentes da função renal	Revisão da literatura
<b>EU(7)-PIM List</b>	Finlândia, Suécia, França, Espanha, Alemanha, Holanda, Estónia (2015)	282 PIMs	Lista PRISCUS; Laroche; Critérios STOPP (2008); Critérios de Beers (1997, 2003 e 2012); McLeod; Micromedex

Instrumento	Local, Ano	Principais características	Estratégia de desenvolvimento
<b>LRDTE – Lists of Risk Drugs for Thai elderly</b>	Taiândia, 2015	Baseada nos Critérios de Beers 2015 e STOPP 2014	-
<b>Kim Criteria</b>	Coreia do Sul, 2015	26 PIMs	Critérios de Beers (2012); Critérios STOPP (2008); Lista PRISCUS
<b>NORGEF</b>	Noruega, 2015	34 critérios: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 11 PIMs</li> <li>• 15 interações fármaco-fármaco</li> <li>• 8 critérios sobre fármacos que necessitam de reavaliação regular</li> </ul>	NORGEF 2009; revisão da literatura
<b>Consenso Brasileiro de Medicamentos Potencialmente Inapropriados para Idosos</b>	Brasil, 2016	118 critérios: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 43 PIMs independentes do diagnóstico</li> <li>• 75 PIMs dependentes do diagnóstico</li> </ul>	Critérios de Beers (2012); Critérios STOPP (2008)
<b>Chilean Criteria</b>	Chile, 2016	265 PIMs: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 19 fármacos a evitar sempre</li> <li>• 47 fármacos raramente apropriados</li> <li>• 49 fármacos com algumas indicações</li> <li>• 150 fármacos que podem ser usados em idosos</li> </ul>	Critérios de Beers (2003)
<b>GheOP<sup>3</sup>: Ghent Older People's Prescriptions community Pharmacy Screening</b>	Bélgica, 2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 31 PIMs independentes do diagnóstico</li> <li>• 11 PIMs dependentes do diagnóstico</li> <li>• 6 omissões potencialmente inapropriadas</li> <li>• 29 interações fármaco-fármaco</li> <li>• 6 critérios gerais sobre os aspetos a ter em conta por farmacêuticos comunitários quando avaliam a adequação da medicação</li> <li>• Lista com 89 medicamentos com elevado risco de apresentar efeitos anticolinérgicos</li> <li>• 1 anexo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 61 fármacos ou classes farmacológicas a evitar ou a usar com precaução em idosos com função renal diminuída</li> </ul> </li> </ul>	14 critérios de avaliação de PIMs previamente publicados; 3 critérios explícitos de indicadores de prescrição; 1 estudo revisão sobre interações fármaco-fármaco
<b>Mazhar Criteria</b>	Paquistão, 2017	32 critérios	Critérios de Beers (2015); Critérios STOPP (2014)

Instrumento	Local, Ano	Principais características	Estratégia de desenvolvimento
<b>Khodykov Criteria</b>	EUA, 2017	24 critérios: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 22 PIMs</li> <li>• 2 omissões potencialmente inapropriadas</li> </ul>	Critérios STOPP (2014)
<b>EURO- FORTA</b>	Europa, 2018	264 fármacos divididos em 26 indicações clínicas (classificados de A a D)	Lista FORTA (2014); revisão da literatura
<b>2019 American Geriatric Society Beers criteria</b>	EUA, 2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PIMs a evitar sempre</li> <li>• 10 condições clínicas e fármacos a evitar nessas condições</li> <li>• 15 fármacos/classes a usar com precaução</li> <li>• 17 interações fármaco-fármaco</li> <li>• 23 PIMs dependentes da função renal</li> </ul>	Revisão da literatura
<b>GheOP<sup>3</sup>; Ghent Older People's Prescriptions community Pharmacy Screening – Version 2</b>	Bélgica, 2021	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 25 PIMs independentes do diagnóstico</li> <li>• 8 PIMs dependentes do diagnóstico</li> <li>• 6 omissões potencialmente inapropriadas</li> <li>• 18 interações fármaco-fármaco</li> <li>• 7 critérios gerais sobre os aspetos a ter em conta por farmacêuticos comunitários quando avaliam a adequação da medicação</li> <li>• Lista com 111 medicamentos com elevado risco de apresentar efeitos anticolinérgicos</li> <li>• Lista com 14 classes farmacológicas associadas a um aumento do risco de quedas</li> <li>• Um anexo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 17 fármacos ou classes farmacológicas a evitar ou a usar com precaução em idosos com função renal diminuída</li> </ul> </li> </ul>	Critérios previamente publicados (Beers 2019; STOPP/START versão 2; NORGEP 2015); Revisão da literatura; Opinião de peritos

PIM – Medicamentos Potencialmente Inapropriados; EUA – Estados Unidos da América.  
Adaptado de Kaufman e colaboradores<sup>20</sup>

Os critérios explícitos têm vindo a sofrer alterações, ao longo dos últimos anos, com sucessivas atualizações que visam ultrapassar algumas das desvantagens que lhe eram atribuídas. Assim, a incorporação de informação clínica dos idosos, nomeadamente os seus diagnósticos, parâmetros clínicos e analíticos, é mais visível nos critérios publicados mais recentemente. Esta introdução de características clínicas não altera, contudo, o carácter explícito dos critérios, uma vez que se tratam de parâmetros objetivos que, em última análise, podem ser incorporados num sistema informático e ativar os alertas referidos anteriormente.

Atualmente, podemos falar de uma espécie de critérios explícitos de “segunda geração”, uma vez que as simples listas de medicamentos a evitar em idosos deram lugar a instrumentos cada vez mais robustos que contemplam informação mais individualizada. O objetivo último dos critérios explícitos é a sua incorporação em *software* de apoio à decisão clínica, servindo como alertas para prescrição, validação da prescrição ou revisão terapêutica, aumentando assim a sua relevância na prática clínica, diminuindo erros na prescrição e contribuindo para uma prescrição apropriada. Efetivamente, quando é possível associar as prescrições a parâmetros clínicos e analíticos dos indivíduos idosos, maximizamos a avaliação da prescrição potencialmente inapropriada nas suas múltiplas dimensões. Quando se utilizam instrumentos demasiado simples, que apenas consideram os medicamentos utilizados pelos indivíduos idosos, há o risco de se gerarem alertas que não têm qualquer relevância clínica e que, por esse motivo, serão ignorados pelos utilizadores, situação conhecida como “*alert fatigue*”. Pelo contrário, a utilização de critérios mais complexos e mais específicos, que tenham em conta mais informação clínica detalhada, torna a avaliação da prescrição potencialmente inapropriada muito mais robusta <sup>27</sup>.

Por outro lado, para utilizar corretamente instrumentos explícitos cada vez mais específicos e robustos é necessário ter acesso à informação clínica dos idosos. De facto, não basta conhecer o regime farmacoterapêutico dos idosos, mas também ter acesso aos seus diagnósticos, antecedentes pessoais, dados analíticos (por exemplo, função renal, valores de pressão arterial ou frequência cardíaca), medicação prévia e informações sobre a duração da terapêutica. Partindo do princípio que são muitas vezes os farmacêuticos a fazer validação das prescrições e processos de revisão da medicação, o acesso a esta informação clínica vai depender do *setting* onde trabalham. Se ao nível hospitalar o acesso a dados clínicos está facilitado, na farmácia comunitária esses dados são muito limitados, sendo que nos lares e outras instituições de longa permanência o conhecimento desta informação clínica é variável. Assim, a escolha dos instrumentos de avaliação do uso de PIMs vai muitas vezes recair sobre a disponibilidade do acesso aos dados clínicos dos idosos <sup>27</sup>.

## 4.2. Fármacos com efeitos anticolinérgicos

Embora com diferenças entre os vários instrumentos, há determinadas classes farmacológicas que aparecem sistematicamente nos diferentes critérios explícitos de identificação de PIMs.

Uma revisão sistemática da literatura, publicada em 2016, pretendeu identificar os medicamentos potencialmente inapropriados em idosos presentes em critérios publicados na última década <sup>22</sup>. Da pesquisa sistemática, os autores identificaram 14 critérios diferentes, contendo um total de 729 medicamentos ou classes medicamentosas diferentes. Destes, o diazepam foi identificado por todos os critérios incluídos, seguido da amitriptilina (13 critérios) e da doxepina (12 critérios). De um modo geral, as benzodiazepinas, os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), os anti-histamínicos e os antipsicóticos constituíram as classes mais frequentemente reportadas como sendo potencialmente inapropriadas em idosos. Estes resultados são corroborados por uma outra revisão sistemática da literatura, desenvolvida por Motter e colaboradores, que, incluindo um total de 36 instrumentos explícitos respeitantes a 907 medicamentos ou classes farmacológicas diferentes, identificou as benzodiazepinas e os AINEs como os mais frequentemente classificados como potencialmente inapropriados nos diferentes critérios, seguidos dos antidepressivos tricíclicos e dos anti-histamínicos <sup>23</sup>.

Todos os instrumentos apresentam como racional para a classificação como PIMs dos antidepressivos tricíclicos, dos anti-histamínicos e dos antipsicóticos o facto de estas classes farmacológicas apresentarem efeitos anticolinérgicos.

O trabalho desenvolvido por Motter e colaboradores também se debruçou sobre as interações fármaco-doença e fármaco-fármaco mais frequentemente identificadas pelos diferentes critérios, tendo identificado um total de 536 interações fármaco-doença envolvendo 84 doenças/condições clínicas e um total de 159 interações fármaco-fármaco. Em relação às interações fármaco-doença, as condições clínicas mais comumente identificadas foram a obstipação (7,8%), a demência/declínio cognitivo (7,6%), a insónia (6,7%), sintomas do trato urinário inferior/hiperplasia benigna da próstata (5,2%), insuficiência cardíaca (3,5%) e história de quedas e fraturas (3,5%). O uso de AINEs em doentes com insuficiência renal e insuficiência cardíaca e o uso de metoclopramida em idosos com Doença de Parkinson foram as interações mais reportadas. Além destas, outras interações muito prevalentes incluíram o uso de fármacos anticolinérgicos na presença de demência ou declínio cognitivo, o uso de benzodiazepinas em indivíduos com história de quedas ou fraturas e, ainda, a utilização de agentes espasmolíticos em situações de sintomas do trato urinário inferior/hiperplasia benigna da próstata. No que diz respeito às 159 interações fármaco-fármaco, elas são respeitantes a um total de 20 instrumentos distintos. As classes farmacológicas mais frequentemente implicadas foram os AINEs e os antidepressivos tricíclicos, seguidos dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) e dos inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS). Em relação a fármacos específicos, a varfarina é o fármaco mais reportado (18 critérios no total) e as interações

mais prevalentes são varfarina-AINEs (55,5%), varfarina-aspirina (35%), AINEs-IECAs (35%) e beta-bloqueantes-verapamilo (35%).

Mais recentemente, o trabalho desenvolvido por Forgerini e colaboradores teve como objetivo identificar as principais interações entre PIMs e distúrbios mentais e comportamentais, de acordo com os critérios explícitos publicados na literatura <sup>28</sup>. Os autores identificaram um total de 6 distúrbios – comprometimento cognitivo, *delirium*, demência, depressão, insónia e anorexia – e 151 interações respeitantes a 71 PIMs (53 fármacos e 18 classes farmacológicas). O comprometimento cognitivo (n=75) e a demência (n=58) foram as comorbilidades mais frequentemente reportadas nos diferentes critérios e as classes farmacológicas dos PIMs mais frequentemente envolvidas nas interações foram os antipsicóticos atípicos (n=22), os anticolinérgicos (n=21) e as benzodiazepinas (n=13).

Paralelamente, Schiavo e colaboradores também desenvolveram um protocolo de uma revisão “*scoping*” e identificaram os 10 fármacos e as 10 classes farmacológicas com mais citações nos diferentes critérios de avaliações de PIMs <sup>29</sup>. Especificamente em relação aos fármacos, a amitriptilina aparece na segunda posição, com um total de 26 instrumentos a identificá-la como PIM devido a efeitos anticolinérgicos periféricos e centrais. Pelo mesmo motivo aparece também a clorfeniramina, com um total de 21 instrumentos. No que diz respeito às 10 classes farmacológicas mais frequentemente reportadas como PIMs, os antidepressivos tricíclicos (10 instrumentos), os anti-histamínicos (9 instrumentos) e os antipsicóticos (9 instrumentos) surgem na terceira, quinta e sexta posições, respetivamente, pelas suas propriedades anticolinérgicas. No que diz respeito a interações fármaco-doença potencialmente inapropriadas, a utilização de fármacos anticolinérgicos na presença de patologia demencial é identificada em 13 instrumentos, constituindo a segunda interação mais frequentemente encontrada. Ainda no que respeita às propriedades anticolinérgicas dos fármacos e à sua possível interação inapropriada com doenças concomitantes, a utilização de antipsicóticos na doença de Parkinson surge em 10 instrumentos, a utilização de antidepressivos tricíclicos no glaucoma e na hiperplasia benigna da próstata surge em 8 instrumentos e a utilização de anticolinérgicos na obstipação aparece também em 8 instrumentos.

Efetivamente, a utilização de fármacos com propriedades anticolinérgicas é particularmente problemática nos idosos, daí a sua inclusão nos diferentes critérios de avaliação do uso de PIMs. De facto, a população idosa é especialmente suscetível aos efeitos adversos dos fármacos com efeitos anticolinérgicos, devido a alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas que tipicamente acompanham o processo de envelhecimento. Também a polimedicação e a presença de um elevado número de comorbilidades, condições tão típicas na população geriátrica, motivam uma maior probabilidade e severidade deste tipo de efeitos. Os critérios de Beers, nas suas versões mais recentes, apresentam uma tabela específica que apresenta uma lista de fármacos com propriedades anticolinérgicas que devem ser evitados nos idosos. Do mesmo modo, os critérios STOPP

apresentam também uma secção específica sobre os fármacos anticolinérgicos, classificando-os como potencialmente inapropriados.

#### 4.2.1. Prevalência do uso de fármacos com efeitos anticolinérgicos

Os fármacos que têm efeitos anticolinérgicos são muitas vezes pouco reconhecidos pelos profissionais de saúde quanto a esta atividade. Efetivamente, a literatura demonstra que a exposição a fármacos com efeitos anticolinérgicos na população idosa é elevada. Estudos prévios mostram que 20-50% da população idosa está rotineiramente exposta a fármacos com potencial atividade anticolinérgica e estimativas recentes revelam que de um terço a mais de metade dos medicamentos comumente prescritos na população idosa tem potencial anticolinérgico <sup>30-32</sup>.

A institucionalização é considerada um fator de risco importante para a prescrição de fármacos anticolinérgicos, sendo que os idosos residentes em lares usam significativamente mais fármacos com estas propriedades do que os idosos residentes na comunidade <sup>33-35</sup>. A literatura demonstra que 30% dos idosos residentes em lares usam mais do que dois fármacos com propriedades anticolinérgicas e que 5% usam mais do que cinco <sup>36,37</sup>. Ainda, durante internamentos hospitalares, o número de doentes que recebem terapêuticas anticolinérgicas também aumenta, com mais de 79% dos doentes internados a usarem um ou mais fármacos com atividade anticolinérgica <sup>38,39</sup>. Também nos cuidados paliativos, a utilização destes fármacos aumenta à medida que a morte se aproxima <sup>40</sup>.

O uso de fármacos com efeitos anticolinérgicos na população idosa está associado a *outcomes* clínicos negativos. Os fármacos com efeitos anticolinérgicos constituem exemplos significativos de medicação potencialmente inapropriada, na medida em que a sua prescrição está muitas vezes associada a situações clínicas em que o risco supera o benefício e também a contextos em que outras alternativas mais seguras estariam disponíveis. Contudo, a evidência científica demonstra que o uso destes fármacos é ainda muito elevado na população idosa. Esta perceção motivou o desenvolvimento de um tipo específico de critérios explícitos: as escalas e índices de quantificação da carga anticolinérgica. Estes instrumentos debruçam-se exclusivamente sobre os fármacos com propriedades anticolinérgicas e pretendem guiar os processos de prescrição e revisão da medicação na população idosa. No entanto, e embora haja já muitos instrumentos publicados na literatura, a base farmacológica dos mesmos é, na maior parte dos casos, muito limitada, não havendo ainda nenhuma ferramenta ideal para uso na prática clínica.



## II. Objetivos da tese



## Objetivos da tese

Tendo em conta as potenciais consequências negativas decorrentes do uso de fármacos com efeitos anticolinérgicos numa população tão suscetível quanto a idosa, vários instrumentos foram criados para ajudar os profissionais de saúde a reduzir os efeitos adversos associados à toma destes fármacos. No entanto, as estratégias de desenvolvimento destes instrumentos e a sua capacidade preditiva estão sob escrutínio.

O objetivo geral deste trabalho de investigação é analisar de que forma as escalas e índices de quantificação da carga anticolinérgica podem ser utilizados na prática clínica como preditores do aparecimento de resultados clínicos negativos nos idosos.

Deste modo, os objetivos específicos são os seguintes:

- Explorar o racional e bases farmacológicas das escalas e índices de quantificação da carga anticolinérgica e avaliar a evidência existente sobre a associação destes instrumentos e o desenvolvimento de *outcomes* clínicos negativos;
- Avaliar as medidas de efeito da associação entre as escalas *Anticholinergic Drug Scale* (ADS), *Anticholinergic Risk Scale* (ARS), *Anticholinergic Cognitive Burden Scale* (ACB) e o instrumento *Drug Burden Index* (DBI) e o desenvolvimento de *outcomes* adversos anticolinérgicos periféricos e centrais em idosos;
- Avaliar o valor preditivo das escalas e índices de quantificação da carga anticolinérgica para a ocorrência de *outcomes* adversos, comparando-se o seguinte:
  - Associações entre os *scores* cumulativos da carga anticolinérgica das diferentes escalas e os *outcomes* adversos;
  - Associações entre o número de fármacos anticolinérgicos presentes em cada uma das escalas e os *outcomes* adversos;
  - Associações entre os *scores* da equação DBI, utilizando-se para o seu cálculo as listas de fármacos contempladas nas escalas anteriormente indicadas;
- Analisar, sob o ponto de vista farmacológico, os fármacos que estão incluídos nas diferentes escalas e índices de quantificação da carga anticolinérgica, nomeadamente qual a evidência existente sobre o antagonismo desses fármacos em relação aos diferentes subtipos de recetores muscarínicos;
- Identificar o potencial de cada fármaco para atravessar a BHE.



### III. Revisão dos mecanismos farmacológicos da carga anticolinérgica

O conteúdo deste capítulo está parcialmente suportado nas seguintes publicações científicas:

#### Artigo científico

- Marta Lavrador, M. Margarida Castel-Branco, Ana C. Cabral, Manuel T. Veríssimo, Isabel V. Figueiredo, Fernando Fernandez-Llimos. Association between anticholinergic burden and anticholinergic adverse outcomes in the elderly: pharmacological basis of their predictive value for adverse outcomes. **Pharmacological Research** 2021; 163:105306. doi:10.1016/j.phrs.2020.105306

#### Capítulo de livro

- Marta Lavrador, Ana C. Cabral, Isabel V. Figueiredo, M. Margarida Castel-Branco, Fernando Fernandez-Llimos – Instrumentos de identificação de uso de medicamentos inapropriados em idosos. In Associação Brasileira de Ciências Farmacêuticas; Pereira LRL, Farias MR, Castro MS, organizadores. PROFARMA Programa de Atualização em Ciências Farmacêuticas: da Assistência Farmacêutica à Farmácia Clínica: Ciclo 3. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2020. p. 127-70. (Sistema de Educação Continuada a Distância, v. 2).



## I. Sistema colinérgico

O sistema nervoso autónomo (SNA) é a parte do sistema nervoso responsável por controlar as atividades realizadas de forma inconsciente, nomeadamente as funções viscerais como o débito cardíaco, a pressão arterial, a digestão, os movimentos involuntários e a memória. Este divide-se em sistema nervoso simpático e em sistema nervoso parassimpático, tendo estes dois sistemas, de uma forma geral, ações opostas. Em relação aos órgãos-alvo, as duas divisões simpática e parassimpática atuam fundamentalmente no músculo liso, no músculo cardíaco e em glândulas, desempenhando uma regulação inconsciente de várias funções no organismo humano. Quando há ativação destes sistemas, as respostas dos tecidos-alvo podem ser excitatórias ou inibitórias <sup>41</sup>.

Quando se aborda o SNA, é importante perceber a disposição e localização dos neurónios envolvidos na transmissão dos impulsos nervosos. Assim, no SNA, existem dois neurónios em série: um neurónio pré-ganglionar que se estende do sistema nervoso central para um gânglio autonómico e um neurónio pós-ganglionar, que se estende do gânglio autonómico para o órgão-alvo. Em relação aos corpos celulares dos neurónios pré-ganglionares, estes encontram-se nos núcleos autonómicos dos nervos cranianos, no tronco cerebral e no corno lateral na medula espinhal. No que diz respeito aos corpos celulares dos neurónios pós-ganglionares, estes localizam-se nos gânglios autonómicos. Assim, durante a transmissão nervosa mediada pelo SNA ocorrem duas sinapses: a primeira nos gânglios autonómicos e a segunda ao nível dos órgãos-alvo. Em relação às substâncias neurotransmissoras envolvidas nas referidas sinapses, é a acetilcolina (ACh) o neurotransmissor libertado na sinapse que ocorre ao nível do gânglio autonómico, independentemente de qual a divisão do sistema autónomo envolvido. Já ao nível dos órgãos-alvo, tanto pode ser libertada a ACh, no caso de ser o sistema nervoso parassimpático envolvido, como a noradrenalina, se for a divisão simpática. Desta forma, se o neurónio libertar ACh designa-se por neurónio colinérgico, enquanto se libertar noradrenalina trata-se de um neurónio adrenérgico. Consequentemente, todos os neurónios pré-ganglionares dos sistemas simpático e parassimpático são colinérgicos e todos os neurónios pós-ganglionares do sistema parassimpático são também colinérgicos. Por sua vez, em relação ao sistema simpático, quase todos os neurónios pós-ganglionares são adrenérgicos, com exceção dos neurónios simpáticos que inervam as glândulas sudoríparas termorreguladoras que também são colinérgicos <sup>41</sup>.

No âmbito desta dissertação, iremos debruçar-nos concretamente sobre o sistema nervoso parassimpático, também denominado sistema colinérgico.

Como explicado anteriormente, a ACh é o principal neurotransmissor envolvido no sistema colinérgico, sendo libertada ao nível dos gânglios autonómicos e nos órgãos efetores do sistema parassimpático. É sintetizada no citoplasma a partir da acetil-CoA e da colina, por uma reação enzimática catalisada pela enzima colina acetiltransferase. A acetil-CoA é sintetizada ao nível da mitocôndria, enquanto a colina é transportada a partir do fluido extracelular para o interior do

neurónio por um transportador de membrana dependente de sódio. Uma vez sintetizada, a ACh é armazenada em vesículas sinápticas ao longo do neurónio, sendo libertada por exocitose na fenda sináptica sob ativação neuronal. Quando na fenda sináptica, este neurotransmissor pode ligar-se tanto a recetores pré-sinápticos como a recetores pós-sinápticos. A sua ação termina através da sua hidrólise, numa reação mediada pela acetilcolinesterase, uma enzima responsável por converter a ACh em colina e acetato. Uma vez inativada, a colina é reciclada, entrando novamente no neurónio pré-sináptico para assim poder ser utilizada na síntese de mais ACh. A ACh não tem praticamente efeitos sistémicos, uma vez que é rapidamente hidrolisada não só pela enzima acetilcolinesterase, mas também pela enzima plasmática butirilcolinesterase <sup>42</sup>.

A ação da ACh endógena ocorre ao nível de quatro classes diferentes de sinapses colinérgicas: nos locais efetores autonómicos, inervados por fibras parassimpáticas pós-ganglionares; nos gânglios simpáticos e parassimpáticos e na medula da suprarenal inervada por fibras autonómicas pré-ganglionares; nas placas neuromotoras do músculo esquelético, inervadas por nervos motores somáticos; e ainda noutras sinapses periféricas e ao nível do SNC <sup>42</sup>.

## 2. Recetores colinérgicos e efeitos fisiológicos da ACh

Os recetores aos quais se liga a ACh denominam-se recetores colinérgicos. Contudo, dentro destes recetores, há dois tipos estruturalmente diferentes e com localizações também distintas: os recetores nicotínicos e os recetores muscarínicos. Estas designações derivam de duas substâncias que ativam estes recetores, concretamente a nicotina e a muscarina. De facto, a nicotina liga-se apenas aos recetores nicotínicos e a muscarina aos recetores muscarínicos <sup>42</sup>.

Relativamente aos recetores nicotínicos, eles são recetores ionotrópicos, ou seja, são recetores diretamente acoplados a canais iónicos. Quanto à sua localização, estes encontram-se nas membranas dos neurónios pós-ganglionares (tanto do sistema nervoso simpático como parassimpático) e nas membranas das células musculares esqueléticas, isto é, ao nível da junção neuromuscular. Ao ligar-se aos recetores nicotínicos, a ACh desencadeia um efeito excitatório, promovendo a abertura dos canais de sódio e a consequente produção dos potenciais de ação. Os recetores nicotínicos são bastante heterogéneos, existindo, pelo menos, seis subunidades alfa e três subunidades beta expressas nos mamíferos <sup>42, 43</sup>.

No que diz respeito aos recetores muscarínicos, estes são recetores metabotrópicos, ou seja, acoplados a uma proteína G reguladora, estando presentes em todas as células efetoras do sistema nervoso parassimpático e ainda nas glândulas sudoríparas inervadas pelo sistema nervoso simpático. Periféricamente, estão ainda presentes nos gânglios entéricos e no endotélio <sup>44</sup>. A ligação da ACh aos recetores muscarínicos pode ser excitatória ou inibitória, dependendo do tecido-alvo onde se encontram esses mesmos recetores e do tipo de proteína G reguladora envolvida <sup>42</sup>.



Existem cinco subtipos de receptores muscarínicos identificados, designados por M1, M2, M3, M4 e M5. Estes estão distribuídos por todo o organismo humano, ao nível periférico e ao nível do SNC, e regulam diferentes respostas fisiológicas, de acordo com a sua localização e subtipo. Ao nível periférico, encontram-se nos sistemas cardiovascular, respiratório, gastrointestinal, urogenital, nas glândulas salivares e no olho. Ao nível central, a sua localização mais típica é no hipocampo, no córtex e no hipotálamo <sup>42</sup>.

Em relação aos cinco subtipos de receptores muscarínicos, os receptores M1, M3 e M5 são considerados excitatórios. Efetivamente, nestes subtipos de receptores, aquando da ligação da ACh, ocorre a ativação da proteína do tipo Gq, levando à ativação da fosfolipase C, que por sua vez promove a hidrólise do lípido da membrana fosfatidil inositol 4,5-bifosfato a 1,4,5-trifosfato de inositol (IP3) e diacilglicerol (DAG). A principal consequência é a libertação de cálcio das reservas intracelulares que vai mediar uma série de eventos intracelulares, nomeadamente a fosforilação de proteínas-alvo, com a consequente produção de uma resposta excitatória. Já os receptores do subtipo M2 e M4 são considerados inibitórios. De facto, a ligação da ACh a estes receptores promove a inibição da adenilciclase através da proteína G reguladora do tipo Gi e também a regulação de canais iónicos específicos, nomeadamente os canais de cálcio e de potássio. Efetivamente, a proteína do tipo Gi estimula a abertura dos canais de potássio no coração, desencadeando uma hiperpolarização da membrana que resulta numa redução da frequência cardíaca. Além disso, o subtipo M2 assume um papel importante na homeostasia da ACh, regulando a sua libertação pré-sináptica <sup>42, 43</sup>.

A ação da ACh nos locais autonómicos efetores é, assim, classificada como muscarínica, apresentando propriedades fisiológicas importantes em vários sistemas do organismo humano. No sistema cardiovascular, a ACh apresenta quatro efeitos principais: vasodilatação, efeito cronotrópico negativo, efeito dromotrópico negativo e efeito inotrópico negativo. No trato gastrointestinal, os efeitos colinérgicos estão relacionados com um aumento do tónus muscular e amplitude de contração e com um aumento da atividade secretória do estômago e intestino. Já no que diz respeito ao sistema genitourinário, a inervação parassimpática é responsável pela contração do músculo detrusor, aumento da pressão de esvaziamento da bexiga e pelo peristaltismo uretérico. No sistema respiratório, a ligação da ACh aos receptores muscarínicos promove broncoconstrição e aumento da secreção traqueobrônquica. Já no olho, os principais efeitos são a miose, a contração do músculo ciliar e o aumento da secreção lacrimal. Além destas funções, a ACh estimula a secreção glandular nas glândulas com inervação parassimpática, nomeadamente as glândulas lacrimais, traqueobrônquicas, salivares e digestivas <sup>42</sup>.

Os diferentes subtipos de receptores muscarínicos distribuem-se por todo o organismo humano. Contudo, a sua distribuição não é uniforme, variando consoante o sistema fisiológico envolvido.

Assim, no trato genitourinário, mais concretamente na bexiga, os recetores do subtipo M2 e M3 predominam. No entanto, e embora o número de recetores M2 ultrapasse o número de recetores do subtipo M3, é este último o responsável por mediar a contração do músculo detrusor <sup>45-47</sup>.

No sistema gastrointestinal, os recetores M2 e M3 são também aqueles que predominam. À semelhança do que ocorre na bexiga, o número de recetores M2 prevalece em relação ao número de recetores M3, numa proporção de mais de 4:1. Contudo, a evidência existente sugere que são os recetores do subtipo M3 aqueles que têm um papel mais proeminente na estimulação colinérgica da motilidade do músculo liso intestinal. No entanto, a contribuição dos recetores M2 no intestino parece ser superior em relação ao que acontece na bexiga. Já o papel dos recetores M4 e M5 é ainda desconhecido <sup>46</sup>.

Em relação ao sistema cardiovascular, avanços recentes sugerem que não só os recetores M2 são funcionais no coração, mas também os recetores dos subtipos M1 e M3 podem estar envolvidos na dilatação e contração dos vasos. Além destes, também a função dos recetores M4 e M5 no sistema cardiovascular não está ainda bem caracterizada, embora alguns estudos estejam a ser desenvolvidos para um maior esclarecimento da sua função <sup>48</sup>.

Já a secreção salivar é mediada pelos recetores M1 e M3, sendo que o subtipo M4 poderá ter uma função na regulação da secreção de proteína salivar <sup>49</sup>.

O olho apresenta os cinco subtipos de recetores muscarínicos, sendo o M3 aquele que predomina <sup>46</sup>. Estudos funcionais sugerem o envolvimento de recetores M3 no controlo da contração do esfíncter da íris <sup>50, 51</sup>, enquanto outros têm sugerido que o recetor M5 pode também mediar a contração do músculo ciliar <sup>52, 53</sup> e os recetores M2 podem ter um papel na contração e dilatação da pupila <sup>54</sup>.

Outras funções fisiológicas identificadas mais recentemente têm que ver com a intervenção dos recetores muscarínicos do subtipo M3 na secreção de insulina e na homeostasia da glucose <sup>55, 56</sup>.

Em relação ao SNC, todos os subtipos de recetores muscarínicos são expressos. A interação entre os subtipos de recetores muscarínicos excitatórios e inibitórios contribui para a diversidade das respostas centrais mediadas pela ACh. De facto, os recetores M1, M3 e M5 são geralmente pós-sinápticos. Por outro lado, os subtipos M2 e M4 são tipicamente pré-sinápticos, reduzindo a libertação do neurotransmissor, ou produzem respostas pós-sinápticas inibitórias em neurónios específicos <sup>57</sup>.

De um modo geral, os recetores M1, M2 e M4 são os mais prevalentes no SNC, sendo que os recetores dos subtipos M3 e M5 apresentam níveis bastante inferiores <sup>58</sup>. Ainda assim, são os recetores M1 os que se apresentam em maior número no cérebro. A ativação dos recetores M1 e M2 é fundamental para os processos cognitivos. O recetor M2 é também importante para a homeostasia da ACh, tendo um papel importante na regulação da libertação pré-sináptica deste

neurotransmissor <sup>59</sup>. De uma forma particular, a expressão do recetor M1 é elevada na região do hipocampo, sendo os níveis de recetores M2 e M3 baixas nesta região <sup>58</sup>. No neocortex, os subtipos M1, M2 e M4 são os mais abundantes, sendo que o primeiro corresponde a aproximadamente 35-60% de todos os recetores muscarínicos, enquanto os subtipos M2 e M4 contam aproximadamente 20% do total de recetores muscarínicos nesta região <sup>60, 61</sup>. Em relação aos gânglios da base, os recetores muscarínicos na região do corpo estriado estão entre os mais elevados do SNC, sendo os subtipos M1 e M4 os mais abundantes <sup>62-64</sup>. Contudo, e embora os níveis de recetores M2 sejam baixos nesta região do cérebro, este subtipo tem um papel muito importante no processamento de interneurónios colinérgicos, contribuindo para uma supressão da libertação de ACh <sup>58</sup> e, indiretamente, modulando a libertação de dopamina <sup>65, 66</sup>. Ainda, estudos recentes sugerem que os recetores M4 e M5 poderão ter um papel importante para mediar a libertação de dopamina no estriado <sup>65, 67, 68</sup>. No tálamo, é o recetor M2 que predomina, com níveis baixos de M1, M3 e M4 <sup>69-71</sup>. Já a amígdala basolateral é uma área particularmente rica nos recetores do subtipo M1 e com extensa conexão com outras regiões do cérebro importantes para a aprendizagem e memória <sup>72, 73</sup>.

Estudos em animais *knockout*, nos quais os genes dos recetores muscarínicos M1-M5 foram silenciados, têm relevado novas funções associadas aos recetores muscarínicos. De uma forma especialmente interessante, este tipo de estudos tem revelado uma grande variedade de fenótipos comportamentais e neurológicos, mostrando que esta família de recetores tem um importante papel neuromodulador. Efetivamente, em ratinhos com o recetor M1 silenciado verificou-se um aumento significativo na atividade locomotora <sup>74</sup>, o que poderá ter impacto nos processos de aprendizagem e memória, podendo servir como modelos para défices de aprendizagem em condições clínicas como o *deficit* de atenção e hiperatividade <sup>75, 76</sup>. Outros fenótipos relacionados com a atividade locomotora foram observados em animais com *knockout* para o recetor M4. De facto, este subtipo de recetor muscarínico parece mediar um efeito inibitório na atividade locomotora mediada pela dopamina ao nível do corpo estriado <sup>51, 77</sup>. Outros efeitos têm que ver com a regulação da temperatura corporal por intermédio dos recetores M2 expressos nos centros termorreguladores do hipotálamo <sup>78</sup>. Também nesta região cerebral, a evidência sugere que os recetores do subtipo M3 podem modular o apetite através da regulação dos neurónios contendo a hormona concentradora de melanina, presentes no centro hipotalâmico da fome <sup>79</sup>.

### 3. Recetores muscarínicos como alvos farmacológicos

Os fármacos que afetam o sistema nervoso autónomo têm implicações clínicas importantes, uma vez que aumentam ou diminuem as atividades mediadas por este sistema, podendo, assim, ser utilizados no tratamento de várias condições clínicas.

No que diz respeito aos fármacos que se ligam a recetores nicotínicos, estes têm um valor terapêutico mais limitado, sendo mais utilizados para efeitos de investigação, nomeadamente os

fármacos bloqueadores ganglionares. Em relação à sua utilização terapêutica, ela está reservada a contextos clínicos concretos, nomeadamente quando é necessário o bloqueio neuromuscular em situações anestésicas ou em cuidados intensivos <sup>80</sup>. Pelo contrário, os fármacos que se ligam a recetores muscarínicos têm uma ampla aplicabilidade terapêutica. Esta ação é equivalente aos efeitos dos impulsos pós-ganglionares parassimpáticos nos órgãos efetores. Os fármacos que ativam os recetores muscarínicos designam-se parassimpaticomiméticos, enquanto aqueles que se ligam a estes recetores bloqueando a sua ação são designados por parassimpaticolíticos ou anticolinérgicos <sup>42</sup>.

São amplas as aplicações terapêuticas dos fármacos com propriedades agonistas e antagonistas dos recetores muscarínicos. Elas incluem distúrbios relacionados com o sistema gastrointestinal e genitourinário, doenças respiratórias, úlcera péptica, síndrome de Sjögren, náuseas e doença de Parkinson, entre outras <sup>76</sup>.

Contudo, e em relação aos fármacos que se ligam aos recetores muscarínicos, uma característica comum reside no facto de eles serem pouco seletivos, isto é, ligam-se, a maioria das vezes, a mais do que um subtipo específico de recetor. Esta característica leva a que estes fármacos sejam muitas vezes acompanhados por efeitos adversos causados pela ativação ou bloqueio não seletivos dos recetores muscarínicos. Além disso, a maior parte dos tecidos apresenta vários subtipos de recetores muscarínicos simultaneamente, o que dificulta a identificação clara de qual o recetor específico envolvido em determinadas respostas fisiológicas. Esta questão é particularmente evidente no que diz respeito aos efeitos da ACh e dos fármacos relacionados ao nível central <sup>76</sup>.

Esta realidade tem motivado, nos últimos anos, a investigação e desenvolvimento de novos fármacos agonistas e antagonistas que apresentem seletividade para os diferentes recetores muscarínicos. No entanto, um obstáculo importante ao desenvolvimento deste tipo de fármacos tem que ver com o facto de a sequência de aminoácidos que reveste o local da ligação ortostérica ser altamente conservada entre os cinco subtipos de recetores muscarínicos. Deste modo, o desenvolvimento de ligandos ortostéricos com elevado grau de seletividade mantém-se um desafio <sup>76</sup>.

Esta grande limitação tem motivado a aposta no desenvolvimento de novos agentes que se ligam seletivamente aos diferentes recetores muscarínicos por mecanismos alostéricos. De facto, os locais de ligação alostéricos dos recetores muscarínicos são não conservados e envolvem resíduos localizados nas ansas extracelulares e nos segmentos mais externos das hélices transmembranares. Deste modo, existe a perspectiva de obtenção de ligandos com maior seletividade para os subtipos de recetores muscarínicos e, conseqüentemente, com menor grau de efeitos adversos associados em relação aos ligandos “clássicos”. Este tipo de fármacos tem um potencial terapêutico considerável. No entanto, a forma como ativam os mecanismos de sinalização intracelulares em comparação com a ativação pelos agentes ortostéricos está ainda a ser explorada <sup>76</sup>.

## 4. Fármacos com efeitos anticolinérgicos

O conhecimento acerca do sistema colinérgico é fundamental para a compreensão daquele que é o principal foco desta dissertação: a abordagem dos fármacos com efeitos anticolinérgicos. Dentro destes fármacos, aqueles que apresentam efeitos predominantemente antinicotínicos não fazem parte do âmbito do nosso estudo.

Os fármacos anticolinérgicos medeiam os seus efeitos por antagonismo dos recetores muscarínicos e, por esse motivo, a designação mais correta para estes fármacos seria “antagonistas dos recetores muscarínicos”. Contudo, a literatura apresenta, de forma simplificada, a terminologia “fármacos anticolinérgicos” ou “fármacos com efeitos anticolinérgicos”, pelo que será esse o termo que adotamos para referir os fármacos que atuam nos recetores muscarínicos a nível periférico e central <sup>81</sup>.

Os fármacos anticolinérgicos vão, então, atuar por inibição das respostas mediadas pela ACh através de uma inibição competitiva dos recetores muscarínicos. O protótipo dos fármacos anticolinérgicos é a atropina. De facto, os efeitos da ACh e de fármacos agonistas colinérgicos são bloqueados pela atropina, através de uma inibição competitiva de todos os subtipos de recetores muscarínicos <sup>82</sup>.

À semelhança da atropina, a maioria dos fármacos anticolinérgicos não apresenta seletividade para os diferentes subtipos de recetores muscarínicos, sendo que a sua eficácia resulta, muitas vezes, de uma ação antagonística em dois ou mais recetores muscarínicos <sup>82</sup>. Contudo, a sensibilidade aos antagonistas pode ser diferente de órgão para órgão. Assim, por exemplo, pequenas doses de atropina deprimem a secreção salivar, a secreção brônquica e a transpiração; doses superiores causam dilatação da pupila, inibição da acomodação visual e aumento da frequência cardíaca; doses ainda superiores inibem a micção e diminuem o tónus e a motilidade intestinal; doses ainda mais elevadas são necessárias para inibir a motilidade e a secreção gástricas. Deste modo, doses de atropina que deprimam a secreção gástrica afetam praticamente sempre a secreção salivar, a acomodação visual, a micção ou o tónus gastrointestinal <sup>44</sup>.

Esta diferença na dose-resposta consoante o sistema fisiológico envolvido a par da ligação não seletiva aos diferentes subtipos de recetores muscarínicos torna a predição dos efeitos adversos anticolinérgicos ainda mais complicada.

### 4.1. Efeitos farmacológicos dos fármacos anticolinérgicos

Os fármacos anticolinérgicos cujo mecanismo de ação primário está relacionado com o antagonismo dos recetores muscarínicos apresentam uma ampla aplicabilidade terapêutica. O seu uso baseia-se fundamentalmente na inibição dos efeitos do sistema nervoso parassimpático e as

indicações terapêuticas principais abarcam múltiplas condições clínicas. Assim, os fármacos anticolinérgicos são usados para o tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), nomeadamente os fármacos brometo de tiotrópio e brometo de ipratrópio, administrados por via inalatória. São, ainda, utilizados para o tratamento da bexiga hiperativa e da incontinência urinária (ex. oxibutinina, tolterodina, propiverina, cloreto de tróspio, solifenacina, darifenacina); tratamento da úlcera péptica, síndrome do colon irritável e outras patologias que aumentam o tónus ou a motilidade do trato gastrointestinal (ex. dicicloverina); situações de bradicardia, sobretudo se complicada com hipotensão (sulfato de atropina); tratamento da Doença de Parkinson (ex. biperideno, benztropina, tri-hexifenidilo); tratamento de sintomas extrapiramidais induzidos por fármacos neurolépticos (ex. prociclidina); obtenção de midríase e cicloplegia (ex. atropina, ciclopentolato, tropicamida) através de administração local para efeitos oftálmicos <sup>42</sup>.

Os fármacos anticolinérgicos cujo mecanismo de ação primário está relacionado com o antagonismo dos recetores muscarínicos nos sistemas periférico e central são perfeitamente reconhecidos pelos profissionais de saúde pelas suas propriedades anticolinérgicas, uma vez que são utilizados de forma intencional pela sua atividade antimuscarínica. No entanto, há fármacos que se ligam a outros recetores além dos recetores muscarínicos, com efeitos agonistas ou antagonistas e sendo esse o seu mecanismo de ação principal. Nestes casos, o antagonismo dos recetores muscarínicos não corresponde ao seu mecanismo de ação primário, sendo estes fármacos prescritos com indicações terapêuticas que não estão relacionadas com a atividade antimuscarínica. Assim, estes fármacos, pertencentes a classes farmacológicas bastante distintas, apresentam diferentes níveis de atividade anticolinérgica e os efeitos anticolinérgicos interferem com a respetiva segurança, constituindo efeitos adversos <sup>30, 82, 83</sup>. Exemplos significativos destes fármacos são os fármacos antidepressivos tricíclicos, alguns fármacos antipsicóticos e anti-histamínicos H1. Contudo, um elevado número de fármacos pertencente a uma grande variedade de classes farmacológicas e que atua em vários sistemas fisiológicos já foi identificado pela literatura como tendo alguma atividade anticolinérgica. Dependendo do fármaco em questão, a sua atividade anticolinérgica pode variar entre baixa, moderada e elevada. Além disso, a potência anticolinérgica desses fármacos depende quer da respetiva afinidade para os recetores muscarínicos presentes ao nível periférico e central, quer do número de recetores muscarínicos disponíveis <sup>30</sup>.

#### 4.2. Reações adversas anticolinérgicas

Os recetores muscarínicos estão distribuídos por todo o organismo humano. Assim, as reações adversas dos fármacos anticolinérgicos afetam tanto o sistema nervoso periférico como o sistema nervoso central, sendo categorizadas como reações adversas periféricas e centrais. Estas podem ser classificadas como ligeiras, moderadas ou graves, dependendo da potência dos fármacos anticolinérgicos e da suscetibilidade individual <sup>30, 33, 44, 84</sup>.

#### 4.2.1. Reações adversas periféricas

As reações adversas anticolinérgicas periféricas resultam do bloqueio dos recetores muscarínicos que medeiam a contração muscular e a secreção glandular <sup>30, 44</sup>.

A xerostomia constitui o efeito adverso anticolinérgico periférico mais comum <sup>30</sup>. Ela é mediada, sobretudo, pelo antagonismo dos recetores muscarínicos dos subtipos M1 e M3 e pode ter um importante impacto na qualidade de vida dos indivíduos afetados por esta reação adversa. Efetivamente, os indivíduos com boca seca podem apresentar dificuldade na deglutição, fala e mastigação. Além disso, a halitose, a alteração no paladar, a glossite, os lábios rachados e a candidíase oral são possíveis consequências associadas. Ainda, os indivíduos mais velhos com boca seca têm uma probabilidade aumentada de desenvolver cáries dentárias, mesmo na presença de bons cuidados de higiene, podendo também apresentar dificuldades em ajustar próteses dentárias <sup>85</sup>.

A midríase, os olhos secos, o aumento da pressão intraocular, a incapacidade de acomodação visual e a visão turva são também efeitos adversos anticolinérgicos periféricos comuns. Resultantes maioritariamente da inibição dos subtipos de recetores M3 e M5, esses efeitos podem afetar a visão de perto, aumentando o risco de quedas e, conseqüentemente, diminuindo a funcionalidade. Além disso, a exacerbação ou precipitação de situações de glaucoma de ângulo fechado em indivíduos com predisposição são também possíveis efeitos adversos associados <sup>30, 86</sup>.

No trato gastrointestinal, a obstipação e a redução do peristaltismo são efeitos adversos antimuscarínicos comuns. Estes resultam maioritariamente do antagonismo de recetores dos subtipos M2 e M3 <sup>30, 33, 87, 88</sup>. Em casos graves, estes efeitos podem levar a situações de impactação fecal, absorção alterada de fármacos concomitantes e íleo paralítico <sup>82</sup>. Além destes, a redução das secreções gástricas pode também ocorrer <sup>86</sup>.

A retenção urinária representa outro efeito adverso anticolinérgico periférico. Ela é mediada pelo antagonismo dos recetores M2 e M3 e resulta no bloqueio da via parassimpática, alterando a contração do músculo detrusor da bexiga <sup>33, 82, 86, 88, 89</sup>. Este efeito é particularmente relevante nos indivíduos com hiperplasia benigna da próstata pelo aumento significativo do risco de retenção urinária aguda <sup>86</sup>.

O aumento da frequência cardíaca constitui também um efeito adverso anticolinérgico relevante que resulta principalmente do bloqueio dos recetores M2 <sup>30, 82, 83, 87</sup>. Este efeito pode resultar num agravamento das situações de angina de peito. Podem também ocorrer, em casos mais graves, perturbações na condução cardíaca ou taquiarritmia supraventricular <sup>86</sup>.

#### 4.2.2. Reações adversas centrais

Os efeitos adversos anticolinérgicos centrais resultam da inibição da transmissão de ACh em regiões específicas do cérebro, nomeadamente no córtex cerebral, prosencéfalo, corpo estriado e hipocampo <sup>30</sup>. O antagonismo dos recetores M1 e M2 é responsável pelo comprometimento dos processos de memória e aprendizagem <sup>44</sup>. De facto, os recetores muscarínicos M1 são os mais prevalentes no SNC, tendo um papel fundamental na função cognitiva. O antagonismo dos recetores M4 tem impacto na regulação de outros neurotransmissores, nomeadamente da dopamina. Já o antagonismo dos recetores M3 parece não afetar o comportamento e a cognição devido à sua escassa distribuição no SNC <sup>57</sup>.

À semelhança dos efeitos periféricos, os efeitos adversos centrais podem classificar-se em ligeiros ou moderados a graves. Assim, os efeitos anticolinérgicos centrais variam de sonolência, tonturas, confusão mental, amnésia leve, deficiência cognitiva, falta de atenção, inquietação, incapacidade de concentração e excitação a efeitos mais graves, como agitação, desorientação, ataxia, alucinações, delírio, convulsões e hiperreflexia <sup>30, 33, 82, 87, 88</sup>.

Os efeitos adversos anticolinérgicos centrais são determinados pela distribuição dos fármacos para o SNC e pela respetiva afinidade para os recetores muscarínicos centrais<sup>30, 57</sup>. De facto, a capacidade para atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) deve ser considerada quando se estuda o potencial de efeitos adversos anticolinérgicos centrais. Só os fármacos capazes de atravessar a BHE poderão desencadear os efeitos anticolinérgicos centrais referidos.

Os fármacos anticolinérgicos têm uma grande variedade de reações adversas associadas. De facto, a baixa seletividade para os diferentes subtipos de recetores muscarínicos favorece o aparecimento desses efeitos. A utilização de formas farmacêuticas de administração local, como as vias inalatória e oftálmica, corresponde a uma estratégia para minimizar o risco de reações adversas característica desta classe farmacológica. Contudo, estas abordagens não estão isentas de efeitos adversos pela possibilidade de absorção sistémica <sup>42</sup>.

A par das características dos próprios fármacos anticolinérgicos, há particularidades farmacocinéticas e farmacodinâmicas típicas do envelhecimento que poderão aumentar ainda mais o risco de as pessoas idosas desenvolverem reações adversas anticolinérgicas.

#### 4.3. Impacto das características farmacocinéticas e farmacodinâmicas nas reações adversas anticolinérgicas

Os idosos são mais sensíveis aos efeitos adversos anticolinérgicos devido às alterações fisiológicas típicas do processo de envelhecimento <sup>30, 86</sup>. Essas alterações têm impacto nos mecanismos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, o que, em associação com outros fatores



relacionados com a idade, nomeadamente a polimedicação, as interações medicamentosas ou as características individuais, favorece o aparecimento de efeitos adversos anticolinérgicos <sup>81</sup>.

Os efeitos anticolinérgicos centrais resultam da distribuição dos fármacos com atividade anticolinérgica para o SNC e da sua afinidade para competitivamente se ligarem aos recetores muscarínicos. Deste modo, fatores que influenciem a permeabilidade da BHE e as características físico-químicas dos fármacos vão condicionar um maior ou menor risco de efeitos centrais. Efetivamente, a concentração de um fármaco no SNC resulta de um balanço entre o seu influxo e efluxo através da BHE. De facto, a BHE funciona como um ponto de controlo para o que entra no SNC, correspondendo a uma estrutura complexa que regula o transporte de moléculas de e para o SNC, sendo altamente seletiva. Os componentes centrais desta membrana biológica são as *tight junctions* existentes entre as células endoteliais. Os fatores que modulam a penetração de uma molécula pela BHE incluem, maioritariamente, a lipossolubilidade, a difusão passiva (dependente da concentração sérica), o transporte ativo, a polaridade, o tamanho e a configuração moleculares. Assim, moléculas de pequeno tamanho, lipossolúveis e apolares atravessam a BHE por difusão passiva <sup>57</sup>. Exemplos significativos, dentro dos fármacos anticolinérgicos, são as aminas terciárias, lipofílicas, que atravessam a BHE (ex. oxibutinina). Já as aminas quaternárias, que têm carga positiva, têm baixa penetração (ex. o brometo de ipratrópio). No que diz respeito ao efluxo através da BHE, ele é mediado pela glicoproteína-P, uma bomba de efluxo expressa nos capilares das células endoteliais do SNC. O efluxo é, assim, determinado pela especificidade dos fármacos para esta proteína. Além disso, pode ser influenciado por polimorfismos genéticos e, ainda, por inibição deste transportador causada por outros fármacos. Exemplos de substratos desta glicoproteína são o cloreto de tróspio e a darifenacina, fármacos anticolinérgicos utilizados para o tratamento da bexiga hiperativa.

Além das características dos fármacos em si, fatores que afetam a permeabilidade da BHE são importantes na avaliação do risco de efeitos adversos centrais. De uma forma geral, o envelhecimento é acompanhado de um aumento da permeabilidade da barreira. Efetivamente, ocorrem fenómenos fisiológicos no envelhecimento que a tornam mais permeável, incluindo a redução epitelial, a abertura das *tight junctions* e a dilatação de vasos sanguíneos. Deste modo, moléculas de maior peso molecular e polares podem entrar no SNC <sup>57, 90</sup>. Além disso, há outros fatores que podem aumentar a permeabilidade desta membrana biológica, nomeadamente a presença de determinadas doenças muito prevalentes em idosos, como as doenças neurodegenerativas (ex. Doença de Parkinson) e a diabetes <sup>46, 57</sup>. Ainda, a função da glicoproteína-P também diminui com o envelhecimento, pelo que indivíduos idosos que tomam fármacos anticolinérgicos que sejam substrato desta proteína têm um risco aumentado de desenvolver toxicidade anticolinérgica central <sup>30, 44, 82</sup>. Adicionalmente, o envelhecimento normal caracteriza-se por um aumento na sensibilidade farmacodinâmica ao bloqueio dos recetores muscarínicos no SNC <sup>57</sup>. De facto, com o envelhecimento, ocorrem alterações no sistema colinérgico que levam a uma

diminuição nas reservas colinérgicas do cérebro, mas também ocorrem alterações estruturais nos recetores muscarínicos, concretamente nos locais de ligação à ACh, afetando, deste modo, a afinidade de ligação da mesma <sup>57, 81</sup>. Está também descrita uma redução na atividade da enzima pré-sináptica colina acetiltransferase, o que reduz a quantidade de ACh no SNC, e verifica-se ainda uma menor densidade de recetores muscarínicos <sup>57</sup>.

Uma subpopulação que também apresenta uma maior vulnerabilidade aos efeitos anticolinérgicos centrais é a dos indivíduos com Doença de Alzheimer. Efetivamente, esta doença é acompanhada de um comprometimento grave na neurotransmissão colinérgica, de uma diminuição do número de neurónios colinérgicos, disfunção nos recetores da ACh, desregulação ao nível das vias de sinalização e também de uma BHE mais permeável, com a sua função de controlo comprometida, favorecendo a penetração de fármacos para o SNC <sup>44, 81, 82, 91</sup>. Além destas características, a literatura mostra que as pessoas que apresentam o alelo  $\epsilon$  4 da apolipoproteína E, um fator de risco genético *major* para a doença de Alzheimer, têm uma sensibilidade cognitiva aos fármacos com atividade anticolinérgica mais acentuada <sup>44, 92</sup>. Deste modo, deve evitar-se a prescrição de fármacos com atividade anticolinérgica a doentes com patologias demenciais como a Doença de Alzheimer, uma vez que há um decréscimo nos recetores muscarínicos cerebrais, tal como foi mostrado por estudos neuropatológicos <sup>93</sup> e de imagem <sup>94</sup>. Outros estudos farmacológicos mostraram que o antagonismo dos recetores dos subtipos M1 e M2 está associado a um aumento das placas amiloides e dos emaranhados neurofibrilares <sup>95, 96</sup>. De facto, um estudo conduzido por Perry e colaboradores demonstrou que as placas amiloides eram 2,5 vezes mais frequentes e os emaranhados também mais prevalentes em doentes com Doença de Parkinson com história de utilização crónica de fármacos anticolinérgicos <sup>96</sup>. Contudo, estes resultados não foram corroborados pelo trabalho desenvolvido por Gray e colaboradores que revelou que o uso de fármacos anticolinérgicos não estava associado a alterações neuropatológicas relacionadas com a Doença de Alzheimer <sup>97</sup>.

Fica, pois, evidente que o potencial de causar efeitos adversos anticolinérgicos periféricos e centrais depende da capacidade de o fármaco se ligar aos recetores muscarínicos e, no caso dos efeitos centrais, da permeabilidade da BHE. No entanto, a suscetibilidade individual para apresentar esses efeitos é também importante, sendo multifatorial. De facto, esses fatores incluem o número, tipo e dose do fármaco anticolinérgico, mas também a interação com outros fármacos, fatores genéticos, a idade, a presença de comorbilidades e, ainda, outros fatores farmacocinéticos (por exemplo, funções renal e hepática) e farmacodinâmicos.

Um exemplo ilustrativo diz respeito aos fármacos usados para o tratamento da bexiga hiperativa. De facto, as suas diferentes características moleculares condicionam uma diferente penetração da BHE. Assim, a oxibutinina atravessa a barreira e pode causar efeitos centrais, nomeadamente declínio cognitivo, uma situação particularmente mais grave em idosos ou indivíduos com défices cognitivos de base. Pelo contrário, o cloreto de tróspio não atravessa a BHE. Este fármaco é uma

amina quaternária altamente polarizada, pelo que, embora possa ligar-se a recetores muscarínicos periféricos, o seu potencial para causar efeitos centrais é baixo. Além destas características, a seletividade para o tecido da bexiga é também importante para evitar efeitos adversos periféricos e centrais. Efetivamente, esta maior seletividade tem vantagens em termos do perfil de segurança dos fármacos. Vários estudos sugerem que a solifenacina, a tolterodina e darifenacina têm menos efeitos centrais, uma vez que a seletividade para a bexiga em relação ao cérebro é superior em comparação com o que se verifica na oxibutinina. Além destes aspetos, a afinidade para os diferentes recetores é também importante. As disfunções cognitivas induzidas pelos fármacos anticolinérgicos são sobretudo mediadas pelo antagonismo dos recetores M1 e M2 no SNC. A oxibutinina demonstra maior seletividade para os recetores M1, M3 e M4, enquanto a solifenacina e a darifenacina têm maior seletividade para o subtipo M3 do que para os recetores M1, M2 e M4. Já a tolterodina é relativamente não seletiva para nenhum dos recetores. Como consequência, a conjugação da maior seletividade para o recetor M1 e a elevada capacidade para penetrar na BHE torna a oxibutinina um fármaco com uma maior probabilidade de causar efeitos adversos ao nível do SNC <sup>98, 99</sup>.

O risco de efeitos adversos deve ser sempre considerado. Ficou evidente que o envelhecimento constitui uma condição que predispõe a uma maior frequência de efeitos adversos anticolinérgicos centrais. Se estiverem disponíveis alternativas terapêuticas equivalentes, os profissionais de saúde devem optar por fármacos que, potencialmente, não atravessam a BHE. Este critério é particularmente relevante em indivíduos idosos que apresentem nas suas comorbilidades patologias demenciais, como a Doença de Alzheimer.

#### 4.4. Métodos de avaliação da carga anticolinérgica

A utilização de fármacos anticolinérgicos na população idosa tem um elevado risco de reações adversas associado. Efetivamente, os idosos constituem um grupo etário mais suscetível ao aparecimento dos efeitos anticolinérgicos periféricos e centrais. Contudo, muitos fármacos com efeitos anticolinérgicos são pouco reconhecidos pelos profissionais de saúde. Esta realidade motivou, nas últimas décadas, o desenvolvimento de métodos para a determinação da carga anticolinérgica.

O termo “carga anticolinérgica” pode ser definido como o efeito cumulativo da toma de um ou mais fármacos com atividade anticolinérgica por um indivíduo <sup>30, 83, 88, 100-102</sup>. Não há consenso na literatura sobre qual o melhor método para avaliar a carga anticolinérgica de um indivíduo. Contudo, vários métodos têm sido desenvolvidos e os mais importantes incluem:

- Avaliação da afinidade para os recetores muscarínicos, através de estudos *in vitro* que determinam a constante de dissociação em equilíbrio <sup>81</sup>;

- Determinação da Atividade Anticolinérgica Sérica (em inglês – *Serum Anticholinergic Activity (SAA)*), através de um ensaio com radioreceptor <sup>103</sup>;
- Imagens cerebrais dos recetores muscarínicos, com a utilização de um antagonista de elevada afinidade para os recetores muscarínicos, através de uma *single-photon emission computed tomography* <sup>81</sup>;
- Uso de sistemas de pontuação, denominados de escalas ou índices de avaliação da carga anticolinérgica.

Todos os métodos apresentados têm vantagens e limitações associadas. Além disso, a base racional farmacológica de cada um é também distinta. A determinação da SAA e a utilização de sistemas de pontuação constituem as metodologias de maior relevância na literatura. De facto, são as estratégias mais amplamente utilizadas internacionalmente e sobre as quais há ainda muitas questões por responder.

#### 4.4.1. *Serum Anticholinergic Activity (SAA)*

A *Serum Anticholinergic Activity (SAA)* foi considerada anteriormente o *gold standard* na quantificação da carga anticolinérgica <sup>30,82</sup>. De facto, a SAA é a técnica laboratorial mais frequentemente utilizada para medir a carga anticolinérgica <sup>82</sup>, tendo sido introduzida nos anos de 1980 por Tune e colaboradores <sup>103</sup>. O objetivo deste procedimento, baseado num ensaio com radioreceptor, é a quantificação da carga anticolinérgica total de um indivíduo, resultante do efeito cumulativo dos fármacos utilizados por esse indivíduo e dos respetivos metabolitos <sup>101</sup>. O ensaio consiste na avaliação do efeito competitivo da ligação de um antagonista forte na presença de soro humano. O radioligando usado – *tritiated quinuclidinyl benzilate (3H-QNB)* – apresenta uma afinidade elevada para todos os subtipos de recetores muscarínicos (M1-M5). A fonte dos recetores muscarínicos usada no ensaio é um homogeneizado de prosencéfalo de ratinho. Os fármacos anticolinérgicos presentes no soro deslocam o 3H-QNB, inibindo competitivamente a sua ligação aos recetores muscarínicos. A atropina, antagonista muscarínico potente, é usada para desenvolver curvas padrão e os resultados da SAA são expressos em picomoles de equivalentes de atropina por mililitro (pmol/ml). Os resultados variam do limite inferior detetável de 0,25 pmol/ml a 25,00 pmol/ml <sup>30, 80, 101</sup>.

Em 2008, foi desenvolvido um estudo por Chew e colaboradores que pretendeu medir a atividade anticolinérgica de fármacos comumente utilizados na população idosa. Os autores usaram o ensaio do radioreceptor para investigar a relação entre a dose e a atividade anticolinérgica de 107 fármacos, utilizando doses tipicamente utilizadas na população idosa <sup>32</sup>. Neste estudo, um homogeneizado de prosencéfalo e estriado de ratinho foi utilizado com 3H-QNB; um soro isento de fármacos foi adicionado aos fármacos em estudo e as curvas padrão de atropina foram determinadas. Além do objetivo primário, os autores também pretenderam quantificar e comparar

a atividade anticolinérgica de diferentes fármacos dentro do mesmo grupo terapêutico. Deste modo, era fornecida informação aos profissionais de saúde sobre alternativas terapêuticas igualmente efetivas, mas com atividade anticolinérgica mais baixa, podendo assim estimar-se a carga anticolinérgica total de um indivíduo. Neste estudo, um total de 39 dos 107 fármacos demonstraram atividade anticolinérgica detetável. Destes, 22 apresentaram atividade anticolinérgica dose-dependente (ex. citalopram, amitriptilina, tolterodina), enquanto 17 apresentaram essa atividade apenas nas concentrações mais elevadas (ex. digoxina, diazepam e furosemida) <sup>32</sup>. Uma limitação atribuída a este trabalho prendeu-se com o facto de apenas os fármacos serem analisados e não os seus metabolitos. De facto, fármacos como a clozapina, oxibutinina e tolterodina, por exemplo, têm metabolitos com afinidade para recetores muscarínicos, mas com este ensaio a sua possível influência não foi testada <sup>44</sup>.

A determinação da SAA foi utilizada para a avaliação da atividade anticolinérgica de muitos fármacos. Muitos destes fármacos foram surpreendentemente identificados como tendo essa atividade após demonstrarem a sua capacidade para deslocar o 3H-QNB dos recetores muscarínicos <sup>57</sup>.

Vários estudos demonstraram uma associação entre a SAA e défices cognitivos (declínio cognitivo, *delirium*, comprometimento da memória verbal) e entre SAA e declínio funcional (nomeadamente comprometimento das atividades de vida diária) <sup>30, 57, 101, 104-106</sup>. De facto, a SAA como medida da carga anticolinérgica é reconhecida como um biomarcador de declínio cognitivo e funcional na população idosa <sup>101</sup>. No entanto, a sua validade como biomarcador é questionável e tem sido objeto de vários estudos. Efetivamente, a SAA reflete os compostos anticolinérgicos que circulam periféricamente, não estando diretamente relacionada com a concentração de fármacos no SNC e não estando necessariamente associada a condições desenvolvidas ao nível do SNC <sup>30, 33, 57, 101</sup>. De facto, os níveis de SAA obtidos a nível periférico podem não correlacionar-se com os níveis obtidos ao nível central. Deste modo, a predição de efeitos adversos centrais deve ser ajustada ao nível de distribuição do fármaco no SNC, uma vez que fármacos que não atravessem a BHE, como por exemplo os compostos de amónio quaternários, podem contribuir para a SAA e causar efeitos anticolinérgicos periféricos, sem contudo originar efeitos centrais. Outro aspeto importante tem que ver com o facto de ainda não ter sido definido nenhum valor limite de SAA que possa predizer *delirium* ou disfunção cognitiva <sup>101, 107</sup>.

Refletindo novamente sobre os fármacos usados para o tratamento da bexiga hiperativa, um estudo verificou que a oxibutinina apresenta baixa atividade anticolinérgica quando comparada com os fármacos do mesmo grupo terapêutico. No entanto, estudos clínicos revelam que ela pode causar disfunções cognitivas, uma vez que tem uma alta distribuição para o SNC. Pelo contrário, fármacos com elevada atividade anticolinérgica, como a darifenacina, que apresentam maior

afinidade para o subtipo de recetor M3, apresentam efeitos centrais mínimos devido à baixa concentração deste recetor ao nível central <sup>57, 80</sup>.

Deste modo, são várias as limitações associadas à determinação da SAA:

- SAA pode não prever convenientemente os efeitos adversos centrais

Um estudo mostrou que a SAA não estava relacionada com a função colinérgica central avaliada por eletroencefalografia <sup>104</sup>. Assim, alguns autores propõem medir a atividade anticolinérgica no fluido cérebroespinal de forma a ter uma melhor estimativa da carga anticolinérgica no SNC. Gerretsen and Pollock, por sua vez, sugeriram a utilização de subtipos de recetores muscarínicos derivados de humanos, concretamente o subtipo M1, para aumentar a especificidade e a confiabilidade do bioensaio para prever efeitos centrais <sup>80</sup>.

- SAA não distingue os fármacos anticolinérgicos de compostos endógenos ou respostas de stress a doenças agudas

A literatura demonstra que a SAA aumenta durante fases de doença aguda e diminui depois de recuperar dessas doenças <sup>33, 108</sup>. Além disso, há substâncias naturais, como o cortisol, que apresentam afinidade para recetores muscarínicos *in vitro* <sup>57</sup>. Ainda, as proteínas plasmáticas podem interferir com a ligação do 3H-QNB no bioensaio e, assim, interferir com os resultados dos níveis de SAA <sup>57, 80</sup>. Assim, a SAA apenas indica que o soro de um indivíduo tem compostos que se ligam a um ou mais subtipos de recetores muscarínicos, não permitindo, no entanto, uma distinção entre SAA intrínseca e extrínseca <sup>30, 57</sup>.

- 3H-QNB é um antagonista não seletivo que se liga a todos os subtipos de recetores muscarínicos

Ao ligar-se a todos os subtipos de recetores, não é possível reconhecer as diferentes afinidades e seletividades dos fármacos para cada recetor. No entanto, este método deverá ser menos sensível a substâncias que se ligam preferencialmente aos subtipos M3 e M5, uma vez que o homogeneizado de cérebro de rato é, predominantemente, composto por recetores M1, M4 e, em menor grau, M2 <sup>32</sup>. De facto, a SAA apenas indica que um fármaco anticolinérgico, o seu metabolito ou outro composto endógeno se liga a um ou mais recetores <sup>30, 33, 57</sup>.

- SAA não distingue entre atividade agonista e antagonista

O método em causa não distingue se um dado composto é agonista ou antagonista dos recetores muscarínicos e, como consequência, pode não constituir uma medida pura de atividade anticolinérgica. Além disso, também não avalia os efeitos dos metabolitos dos fármacos <sup>33, 57, 82</sup>.

- O ensaio não está padronizado

O facto de o ensaio não estar padronizado é testemunhado pelas grandes variações de SAA reportadas nos vários estudos. A metodologia usada varia entre laboratórios, verificando-se uma heterogeneidade nas curvas modelo da atropina usadas como referência para calcular a atividade anticolinérgica, mas também grande heterogeneidade nas populações dos diferentes estudos <sup>30, 33, 57, 80</sup>.

- Elevado custo, baixa aplicabilidade e viabilidade para usar na prática clínica diária

A avaliação da SAA constitui um método complexo que não está muitas vezes disponível e que pode ser difícil de interpretar <sup>30</sup>.

- A medição da SAA total não indica nem fornece orientação sobre qual fármaco anticolinérgico poderá ser descontinuado

Ao avaliar o soro total de um indivíduo, a avaliação da SAA não indica especificamente que fármaco poderá estar a ser responsável pela atividade anticolinérgica e, como tal, qual poderá ser descontinuado ou a sua dose diminuída para reduzir a carga anticolinérgica de um indivíduo <sup>30</sup>.

Tendo em conta as limitações atribuídas ao ensaio de determinação da SAA, Nobrega e colaboradores propuseram algumas modificações ao método original, no sentido de melhorar a validade do ensaio e tentar reduzir algumas das desvantagens associadas <sup>109</sup>. Assim, estes autores desenvolveram uma metodologia que inclui o uso de células que expressam especificamente os recetores do subtipo M1 e sugerem a utilização de um pré-tratamento das amostras de soro com ácido perclórico, no sentido de neutralizar os potenciais efeitos das proteínas endógenas.

No entanto, embora o estudo referido seja uma tentativa de melhorar o bioensaio com radioreceptor, este não elimina todas as potenciais limitações mencionadas, pelo que outras estratégias de determinação da carga anticolinérgica acabaram por impor-se na comunidade científica internacional.

#### 4.4.2. Escalas e índices de quantificação da carga anticolinérgica

O elevado número de limitações atribuídas à metodologia de avaliação da SAA e os esforços contínuos para melhorar a estratificação do risco dos fármacos com efeitos anticolinérgicos motivaram o desenvolvimento de abordagens diferentes para avaliação da carga anticolinérgica. Os exemplos mais significativos são as escalas e índices de quantificação da carga anticolinérgica <sup>83, 84, 100, 102, 110</sup>. Baseadas na SAA, em efeitos adversos anticolinérgicos conhecidos, revisão da literatura e opiniões de peritos, estes instrumentos, usados na prática clínica diária e com propósitos de investigação, foram criados para fornecer aos profissionais de saúde um guia prático para identificar fármacos anticolinérgicos, quantificar a carga anticolinérgica e antecipar efeitos adversos. Alguns

destes instrumentos também basearam os seus princípios de classificação em critérios relacionados com a exposição ao fármaco, nomeadamente dose, modo de administração e permeabilidade da BHE.

Cardwel e colaboradores definiram os atributos chave que uma escala ou índice de quantificação da carga anticolinérgica deve apresentar, apontando as seguintes premissas <sup>88</sup>:

- Deve ser baseado na evidência e conciso;
- Tem que demonstrar associação com *outcomes* clínicos;
- Deve fornecer uma indicação da severidade e risco;
- Deve alcançar uma boa confiabilidade entre avaliadores;
- Deve fornecer alternativas terapêuticas para melhorar as prescrições;
- Deve ser adequado para usar na prática clínica e em investigação;
- Deve ser apropriado para incorporação em sistemas informáticos de apoio à decisão clínica;
- Deve ser atualizado regularmente;
- Deve ser aplicável internacionalmente.

De um modo geral, as escalas anticolinérgicas classificam os fármacos anticolinérgicos em 3 a 5 níveis, variando de nenhuma atividade anticolinérgica (*score* 0) a alta/definitiva atividade anticolinérgica (*scores* 3, 4 ou 5). Tipicamente, os fármacos com baixa atividade anticolinérgica têm *score* 1, enquanto os fármacos com atividade moderada ou alta têm *scores* que variam entre 2, 3, 4 e 5, dependendo da escala em análise. Geralmente, a carga anticolinérgica total é dada pela soma dos *scores* atribuídos a cada fármaco em particular <sup>110</sup>.

Várias revisões sistemáticas já identificaram um elevado número de escalas e índices de avaliação da carga anticolinérgica <sup>110, 111</sup>. Todos variam na forma como foram desenvolvidas, no conteúdo e na forma como quantificam a atividade anticolinérgica dos fármacos incluídos.

De seguida, apresentamos as principais características das escalas e índices de quantificação da carga anticolinérgica existentes, bem como os princípios que estiveram na base da classificação dos fármacos incluídos. Apresentamos, ainda, os aspetos principais dos estudos originais da criação dos diferentes instrumentos analisados.

#### 4.4.2.1. *Clinician-rated Anticholinergic Score (CrAS)*

A escala CrAS foi desenvolvida nos Estados Unidos da América, em 2001, por Han e colaboradores. Os autores desenvolveram um estudo que avaliou a associação entre o uso de fármacos com atividade anticolinérgica e a severidade de sintomas de *delirium* num coorte de 278 doentes com diagnóstico de *delirium* <sup>112</sup>. Inicialmente, os autores estabeleceram uma lista de 340 fármacos, incluindo os fármacos a ser utilizados pela população em estudo e outros fármacos para



os quais a literatura indicava terem efeitos anticolinérgicos. Essa lista original foi apresentada a três peritos que, de forma independente, classificaram os efeitos anticolinérgicos de cada fármaco de 0 (nenhum efeito) a 3 (elevados efeitos), tendo em conta a sua experiência clínica e o conhecimento acerca das propriedades anticolinérgicas dos fármacos. Os autores avaliaram a confiabilidade inter-avaliadores das classificações atribuídas pelos três peritos a cada um dos 340 fármacos. Além disso, avaliaram a concordância relativamente aos valores da média e mediana da lista de fármacos que podem induzir *delirium* desenvolvida por Summers e de 3 fontes diferentes de dados laboratoriais, respetivamente <sup>113</sup>. Posteriormente, em 2008, Han e colaboradores modificaram a lista, criando uma versão mais reduzida da escala CrAS original <sup>114</sup>. Esta nova escala foi desenvolvida com 4 níveis de pontuações (0-3) e inclui um total de 60 fármacos selecionados a partir da escala original por um painel de peritos. Este instrumento foi validado através de um estudo de coorte com 2 anos de *follow-up* que incluiu 544 indivíduos do sexo masculino, hipertensos, com mais de 65 anos. Os *outcomes* estudados na validação da escala foram a memória e função executiva.

#### 4.4.2.2. *Anticholinergic Burden Score (ABS)*

A escala ABS foi criada em 2002 por Aizenberg, em Israel <sup>115</sup>. Um estudo caso-controlo foi conduzido durante 4 anos e incluiu indivíduos idosos hospitalizados em clínicas psiquiátricas. O objetivo do estudo foi estabelecer a associação entre o uso de fármacos com atividade anticolinérgica e o risco de quedas. A escala ABS incluiu os fármacos que se demonstrou estarem associados aos indivíduos que tinham história de quedas. Os fármacos incluídos foram classificados num sistema de 6 níveis (0-5), em que o *score* 0 corresponde a “nenhum efeito anticolinérgico” e o *score* 5 diz respeito a “efeitos anticolinérgicos elevados”. As pontuações foram atribuídas tendo em conta dados previamente publicados por Shiloh e colaboradores. No entanto, como foi reportado por vários autores, Aizenberg e colaboradores nunca disponibilizaram a escala completa <sup>84</sup>.

#### 4.4.2.3. *Clinical index (CI) and pharmacological index (PI)*

Em 2004, nos EUA, Minzenberg e colaboradores conduziram um estudo transversal que incluiu 106 doentes de ambulatório com esquizofrenia <sup>116</sup>. O objetivo do estudo era estabelecer um instrumento padrão, clinicamente relevante, para avaliar a potência anticolinérgica de fármacos psiquiátricos e também que permitisse estimar a associação entre a carga anticolinérgica e o declínio da função cognitiva (baixa atenção e memória) em doentes com esquizofrenia. Os autores criaram, então, duas escalas: o *clinical index* e o *pharmacological index*. A primeira contou com a participação de 10 peritos, com extensa experiência em psicofarmacologia, que de forma independente classificaram a potência de cada fármaco de acordo com as queixas de xerostomia, visão turva e obstipação reportados pelos doentes. Os *scores* atribuídos variaram de 1 a 228, tendo estes valores como referência 1 mg de mesilato de benztropina oral. A carga anticolinérgica total foi calculada

através da soma dos scores. Já o PI baseou-se numa revisão da literatura que incluiu estudos focados nos efeitos dos fármacos com atividade anticolinérgica na função neurocognitiva e neuropsicológica. A afinidade para os recetores muscarínicos cerebrais foi avaliada, maioritariamente, pela análise de estudos que determinaram os valores de constante de dissociação em equilíbrio ( $K_d$ ) para deslocar a ligação do 3H-QNB. Os dados foram convertidos para equivalentes de benztropina, tendo em conta o valor de  $K_d$  para o mesilato de benztropina, e os scores finais variaram entre 0,7-1470. A carga anticolinérgica total, expressa em relação a 1 mg de mesilato de benztropina, foi calculada para cada um dos 106 participantes através da soma das duas escalas clínica e farmacológica.

#### 4.4.2.4. *Anticholinergic Drug Scale (ADS)*

A escala ADS foi desenvolvida em 2006, nos EUA, por Carnahan e colaboradores <sup>117</sup>. É baseada num estudo transversal que incluiu um total de 279 idosos a residir em unidades de cuidados de longo termo, com uma média de idade de 86 anos. Esta escala baseou-se numa escala publicada anteriormente – a CrAS. Um painel de peritos identificou e reviu um total de 340 fármacos com potencial atividade anticolinérgica. A escala final incluiu um total de 117 fármacos e apresenta 4 níveis de pontuações para cada fármaco analisado:

- Score 0 – sem atividade anticolinérgica conhecida;
- Score 1 – fármacos com potencial atividade anticolinérgica, como evidenciado por estudos de ligação a recetores muscarínicos;
- Score 2 – fármacos com efeitos adversos anticolinérgicos, normalmente em doses excessivas;
- Score 3 – fármacos com propriedades anticolinérgicas marcadas.

O score final atribuído a cada indivíduo aplicando a escala é dado pela soma dos scores individuais atribuídos a cada fármaco usado pelo mesmo, correspondendo esse valor à carga anticolinérgica. Para validar a escala, os autores avaliaram a associação entre os scores da mesma e a SAA.

#### 4.4.2.5. *Anticholinergic Burden Classification (ABC)*

A escala ABC foi criada em 2006, em França, por Ancelin e colaboradores <sup>118</sup>. É uma escala com 4 níveis de pontuações (0-3) que é baseada na revisão da literatura, SAA e na opinião de peritos. Contempla um total de 27 fármacos e, no seu desenvolvimento, foram considerados vários aspetos como a via de administração, interações fármaco-fármaco e a permeabilidade da BHE, mas questões relacionadas com a dose não foram consideradas. O score 0 da escala ABC corresponde a “nenhuma atividade anticolinérgica”; o score 1 indica “fármacos com baixa probabilidade de apresentar atividade anticolinérgica”; o score 2 refere-se a “fármacos com baixos efeitos anticolinérgicos”; e o score 3 é utilizado em “fármacos com elevados efeitos anticolinérgicos”. A escala ABC foi

desenvolvida a partir de um estudo que envolveu uma população de 372 indivíduos com mais de 60 anos sem demência no momento do recrutamento. Um estudo de coorte com dois anos de *follow-up* foi então desenvolvido para investigar a associação entre o uso de fármacos anticolinérgicos, de acordo com a escala, e os *outcomes performance* cognitiva e declínio cognitivo ligeiro.

#### 4.4.2.6. Drug Burden Index (DBI)

O DBI foi desenvolvido em 2007 por Hilmer e colaboradores nos EUA <sup>119</sup>. Um estudo transversal que incluiu um total de 3 075 idosos da comunidade (idades 70-79 anos) foi conduzido com o objetivo de examinar a associação entre a toma de medicamentos e a *performance* física e cognitiva da população incluída. Neste estudo, os autores descrevem como foi criado o DBI e os seus princípios orientadores. Assim, o DBI calcula a exposição a fármacos anticolinérgicos e sedativos, tendo como base os princípios dose-resposta e o efeito máximo. O DBI total assume a equação seguinte:

$$\text{Total Drug Burden Index} = B_{AC} + B_s,$$

onde  $B_{AC}$  diz respeito a carga anticolinérgica e  $B_s$  a carga sedativa.

Este modelo farmacológico assume que a carga anticolinérgica e a carga sedativa são aditivas e lineares, de acordo com a equação seguinte:

$$\text{Drug Burden Index} = \sum D / (\delta + D),$$

D – dose diária tomada pelo indivíduo

$\delta$  – dose diária mínima recomendada, como uma estimativa da dose necessária para atingir 50% do efeito anticolinérgico ou sedativo máximo ( $DR_{50}$ ).

Os autores identificaram os fármacos com efeitos anticolinérgicos e sedativos clinicamente significativos por consulta do *Mosby's Drug Consult* e *Physicians' Desk Reference*. Fármacos que apresentassem tanto efeitos sedativos como anticolinérgicos foram considerados anticolinérgicos. A dose diária mínima recomendada foi estabelecida de acordo com os dados aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA). Outros estudos subsequentes utilizaram os dados do *British National Formulary* para determinação deste parâmetro.

A equação representa uma função hiperbólica que varia de 0 a 1 para cada fármaco, sendo que 0,5 indica a exposição a um fármaco na sua dose mínima eficaz. Dependendo da fonte que se usa para a determinação da  $\delta$ , a carga resultante pode ser diferente.

Embora os fármacos anticolinérgicos e sedativos atuem em múltiplos recetores, os autores admitiram a hipótese de que o seu efeito cumulativo seria linear e não sinérgico. Quando se

pretende avaliar apenas a carga anticolinérgica, considera-se apenas o componente anticolinérgico do cálculo do DBI ( $B_{AC}$ ).

Foram incluídos fármacos de prescrição médica e fármacos que não requerem receita médica, mas fármacos tópicos sem efeitos sistémicos relevantes foram excluídos.

O DBI baseia-se em princípios dose-resposta e em mecanismos farmacológicos e, por isso, essa base farmacológica constitui uma vantagem importante em relação a algumas escalas. Além disso, como não se baseia numa lista pré-definida de fármacos anticolinérgicos, os vários autores podem incorporar fármacos que reflitam a realidade do mercado do respetivo país. Contudo, esse aspeto pode constituir uma limitação, uma vez que, ao utilizar diferentes listas de fármacos para o cálculo do DBI, a comparação desse instrumento a nível internacional e a avaliação da sua capacidade preditiva pode ficar comprometida. Além destas questões, o cálculo do DBI assume que todos os fármacos têm igual potência anticolinérgica e que o seu efeito nos recetores muscarínicos é aditivo e linear, excluindo situações de possível efeito sinérgico. Ainda, o facto de se considerar a dose mínima recomendada como uma estimativa da  $DR_{50}$  é apontado como uma limitação do cálculo do DBI, uma vez que essa estimativa pode variar muito entre os fármacos e ser também dependente de características interindividuais. Além destas questões, outra limitação importante está relacionada com o facto de fármacos que tenham doses diárias e dose mínimas recomendadas semelhantes originarem valores de DBI também semelhantes. No entanto, a afinidade para os recetores muscarínicos e respetiva potência, bem como o risco para originar efeitos antimuscarínicos podem ser distintos.

#### 4.4.2.7. *Anticholinergic Risk Scale (ARS)*

A escala ARS foi desenvolvida nos EUA em 2008 <sup>120</sup>. Rudolph e colaboradores criaram uma escala de 4 scores (0-3), com um total de 49 fármacos anticolinérgicos incluídos. A escala foi desenvolvida numa população de veteranos com mais de 65 anos. O estudo envolveu dois coortes de indivíduos idosos: um coorte retrospectivo com 132 indivíduos do sexo masculino que frequentavam clínicas geriátricas do *Veterans Affairs Boston Healthcare system* e um coorte prospetivo de 117 indivíduos do sexo masculino a frequentar clínicas de cuidados primários. Os 500 fármacos mais prescritos no *Veterans Affairs Boston Healthcare system* foram revistos de forma independente por um médico geriatra e dois farmacêuticos geriátricos que identificaram os fármacos com potencial para causar efeitos anticolinérgicos adversos. Os fármacos tópicos, oftálmicos, otológicos e inalatórios foram excluídos. Os fármacos resultantes desta revisão por peritos foram posteriormente avaliados em três análises distintas: determinação da constante de dissociação ( $pK_i$ ) do recetor colinérgico; pesquisa na Micromedex para determinar as taxas de efeitos anticolinérgicos adversos comparados com placebo; revisão da literatura relacionada com esses efeitos

anticolinérgicos. Os fármacos foram então classificados com 0, 1, 2 e 3 pontos, significando, respetivamente:

- Score 0 - potencial anticolinérgico inexistente ou limitado;
- Score 1 - potencial anticolinérgico moderado;
- Score 2 - potencial anticolinérgico forte;
- Score 3 - potencial anticolinérgico muito forte.

O *outcome* estudado para validação da escala foi a frequência de efeitos anticolinérgicos adversos, tanto periféricos como centrais. Uma vez mais, a carga anticolinérgica individual é dada pela soma dos *scores* atribuídos a cada um dos fármacos tomados pelo indivíduo.

#### 4.4.2.8. *Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB)*

A escala ACB foi primeiramente desenvolvida em 2008, nos EUA, por Boustani e colaboradores<sup>121</sup>, com uma atualização publicada em 2012<sup>122</sup>. Esta escala foi criada com o objetivo de constituir uma ferramenta prática para identificar a severidade dos efeitos anticolinérgicos na cognição, tanto de fármacos prescritos como de fármacos não sujeitos a receita médica. Os autores efetuaram uma extensa revisão da literatura, tendo incluído estudos que avaliassem a atividade anticolinérgica dos fármacos e a sua associação com a função cognitiva, especificamente com *delirium*, défice cognitivo ligeiro, demência e declínio cognitivo. De cada estudo, os autores extraíram o método usado para determinar a atividade anticolinérgica e a lista de medicamentos que estavam associados a efeitos cognitivos negativos. A lista final foi apresentada a um painel de peritos que estabeleceu o sistema de classificação final:

- Score 1 – fármacos com possíveis efeitos anticolinérgicos, como demonstrado por ensaios de SAA ou ensaios *in vitro* de afinidade para recetores muscarínicos, mas sem efeitos cognitivos negativos relevantes.
- Scores 2 e 3 – fármacos com efeitos anticolinérgicos estabelecidos e clinicamente relevantes na função cognitiva, tendo como base a permeabilidade da BHE e a associação com o desenvolvimento de *delirium*.

Todos os outros fármacos foram classificados como um *score* 0.

A escala final, atualizada em 2012, inclui um total de 99 fármacos e, mais uma vez, a carga anticolinérgica de um indivíduo é dada pela soma dos *scores* de cada fármaco utilizado pelo mesmo.

#### 4.4.2.9. Chew's list

A lista de Chew foi desenvolvida, em 2008, por Chew e colaboradores <sup>32</sup>. Foi criada com o objetivo principal de avaliar a atividade anticolinérgica dos fármacos mais comumente prescritos a idosos. Os autores utilizaram a técnica SAA para investigar a atividade anticolinérgica de 107 fármacos. Adicionalmente, avaliaram 6 concentrações clinicamente relevantes para cada um dos fármacos em análise. Quando a atividade anticolinérgica era detetada, a concentração máxima ( $C_{max}$ ) em idosos foi usada para estimar a relação entre as doses usadas *in vitro* e a atividade anticolinérgica. A distribuição para o SNC foi também avaliada para os fármacos que demonstraram atividade anticolinérgica. Assim, a seguinte categorização foi adotada: distribuição desconhecida; nenhuma ou mínima distribuição; distribuição suspeita ou baixa; e distribuição moderada ou alta. Esta classificação foi baseada naquilo que é suposto acontecer em indivíduos idosos saudáveis. No entanto, os autores salvaguardaram o facto de a permeabilidade da BHE poder ser afetada na presença de algumas doenças crónicas, infeções virais ou bacterianas agudas, e com a utilização concomitante de alguns fármacos. A atividade anticolinérgica dos 107 fármacos foi, assim, classificada em 5 níveis: score 0 – sem atividade anticolinérgica nas doses terapêuticas; score 1 – nenhuma ou mínima atividade anticolinérgica (nenhuma atividade anticolinérgica nas doses terapêuticas, mas indivíduos que potencialmente apresentem  $C_{max}$  acima da média ou que recebam doses supraterapêuticas podem demonstrar alguma atividade); score 2 – baixa atividade anticolinérgica (0,5-5 pmol/mL de equivalentes de atropina no intervalo terapêutico); score 3 – atividade anticolinérgica moderada (5-15 pmol/mL equivalentes de atropina); score 4 – atividade anticolinérgica elevada (>15 pmol/mL equivalentes de atropina).

#### 4.4.2.10. Cancelli's Anticholinergic Burden Scale

A escala de Cancelli e colaboradores foi desenvolvida em 2008, em Itália <sup>123</sup>. Os autores pretenderam investigar se os fármacos com propriedades anticolinérgicas constituem fatores de risco para o desenvolvimento de psicose em doentes com Doença de Alzheimer. O desenvolvimento desta escala baseou-se numa revisão da literatura, escalas de anticolinérgicos previamente publicadas, estudos que se focassem nos efeitos anticolinérgicos e estudos que reportassem a atividade anticolinérgica *in vitro* <sup>103,124</sup>. Para a criação da escala, os autores consideraram a via de administração e a dose dos fármacos, contudo não especificam de que forma o fizeram. A lista final incluiu 17 fármacos que foram classificados de acordo com o seguinte sistema de pontuações: score 0 – nenhuma atividade anticolinérgica; score 1 – fármacos sem atividade anticolinérgica provável; score 2 – fármacos com efeitos anticolinérgicos moderados; score 3 – fármacos com efeitos anticolinérgicos elevados.

#### 4.4.2.11. *Anticholinergic Activity Scale (AAS)*

A escala AAS foi desenvolvida em 2010, na Noruega, por Ehrt e colaboradores <sup>125</sup>. Os autores desenvolveram um estudo com o objetivo de investigar a associação entre o uso de fármacos com atividade anticolinérgica e o declínio cognitivo, numa população de 235 indivíduos com Doença de Parkinson. Os autores avaliaram a atividade anticolinérgica de todos os 99 fármacos usados pela população em estudo. Para isso, basearam-se na lista de Chew previamente publicada e criaram um sistema de pontuações de 5 níveis (0-4). Os fármacos não incluídos na escala publicada por Chew foram avaliados por dois dos autores que, de forma independente, efetuaram uma revisão da literatura. O resultado final foi a criação da lista AAS, que contempla um total de 29 fármacos com atividade anticolinérgica, mas sem considerações acerca da dose. À semelhança das anteriores, o score 0 da escala AAS indica nenhuma atividade anticolinérgica, enquanto os scores 1, 2, 3 e 4 correspondem, respetivamente, a nenhuma ou mínima, baixa, moderada e elevada atividade anticolinérgica.

#### 4.4.2.12. *Anticholinergic Loading Scale (ACL)*

A escala ACL foi desenvolvida em 2011, na Austrália, por Sittironnarit e colaboradores <sup>126</sup>. O estudo que esteve na origem da escala foi conduzido numa população com mais de 60 anos com défice cognitivo ligeiro e Doença de Alzheimer. O objetivo dos autores foi o de avaliar a associação entre o uso de fármacos anticolinérgicos e a função cognitiva. Assim, a ACL é uma escala com 4 níveis de pontuações (0-3) que se baseou na opinião de peritos e em métodos previamente publicados para avaliar a atividade anticolinérgica, nomeadamente a determinação da SAA e a escala CrAS. Quando a informação estava disponível, os autores adotaram os scores atribuídos e publicados previamente. No caso dos fármacos que não tinham ainda sido classificados, os autores aplicaram uma classificação baseada na opinião de um painel de 4 peritos. A escala ACL incorporou um total de 292 fármacos, dos quais 49 têm alguma atividade anticolinérgica, sem qualquer consideração da dose. Um score 0 indica nenhum efeito anticolinérgico, enquanto o score 3 refere-se a fármacos com efeitos anticolinérgicos marcados.

#### 4.4.2.13. *Whalley's scale*

A escala de Whalley e colaboradores foi desenvolvida em 2012, no Reino Unido <sup>127</sup>. Foi criada no âmbito de um estudo observacional longitudinal, que incluiu 281 indivíduos a residir na comunidade, e que teve como objetivo avaliar a associação entre o uso de fármacos anticolinérgicos e a função cognitiva, nomeadamente o desenvolvimento de demência. A escala de Whalley apresenta 4 níveis de pontuações e foi criada a partir de uma revisão da literatura, opinião de peritos e tendo em conta a escala ABC, previamente publicada por Ancelin <sup>118</sup>. A classificação dos efeitos anticolinérgicos dos fármacos foi efetuada de forma independente por dois dos autores, de acordo

com os seguintes critérios: *score 0* – nenhum fármaco anticolinérgico usado; *score 1* – fármaco sem efeito anticolinérgico provável; *score 2* – fármacos com baixo efeito anticolinérgico; *score 3* – fármacos com elevado efeito anticolinérgico. A escala inclui um total de 62 fármacos com algum efeito anticolinérgico.

#### 4.4.2.14. *Durán's list*

A lista desenvolvida por Durán e colaboradores foi publicada em 2013<sup>83</sup>. Esta lista resulta de uma revisão sistemática da literatura que se debruçou sobre escalas anticolinérgicas previamente publicadas. O objetivo deste estudo foi a criação de uma lista uniforme de fármacos com atividade anticolinérgica. Depois da pesquisa sistemática, 7 escalas de avaliação da carga anticolinérgica foram incluídas: Chew, ADS, ABC, CrAS, ARS, AAS e ACL. Os *scores* atribuídos aos fármacos incluídos nas diferentes escalas foram avaliados. No caso de haver *scores* discrepantes entre as escalas, os autores consultaram o *Martindale's The Complete Drug Reference* para suportar a decisão final sobre a pontuação a atribuir. Um total de 225 fármacos foi analisado, sendo que apenas 100 fármacos foram incluídos na lista final, por se considerar serem aqueles que apresentam atividade anticolinérgica clinicamente relevante. Dos 100 fármacos incluídos, 47 foram classificados como apresentando elevada potência anticolinérgica e 53 foram avaliados como fármacos com baixa potência anticolinérgica.

#### 4.4.2.15. *Drug Burden Index – World Health Organization (DBI-WHO)*

A equação DBI-WHO foi desenvolvida em 2014 por Faure e colaboradores e surgiu como uma tentativa de os autores criarem uma versão *standard* e internacional do DBI<sup>128</sup>. Efetivamente, os autores do DBI-WHO consideraram que a comparação internacional dos *scores* do DBI era difícil, uma vez que as dosagens e indicações variam entre os países e, como consequência, a dose mínima recomendada é constantemente definida de acordo com os contextos locais. Para ultrapassar esta limitação, os autores propuseram a utilização da dose diária definida (DDD), que representa a dose diária média de manutenção para um determinado fármaco, para a sua indicação principal em adultos, como a estimativa da dose mínima recomendada. Tendo em conta que a DDD é definida pela OMS, a comunidade científica teria, assim, uma medida universal que permitiria uma comparação internacional mais fácil. No entanto, os criadores do DBI original não concordaram com esta abordagem, tendo argumentado que a DDD não está relacionada com a DR<sub>50</sub> e que a dose mínima recomendada, usada no cálculo do DBI original, pretende ser uma estimativa daquele parâmetro farmacológico<sup>129</sup>.



#### 4.4.2.16. *Salahudeen's scale*

O método que esteve na origem da escala desenvolvida por Salahudeen e colaboradores <sup>100</sup> é em tudo semelhante àquele que foi adotado para a criação da lista de Durán. Efetivamente, a escala de Salahudeen baseou-se numa revisão sistemática da literatura que pretendeu identificar escalas de quantificação da carga anticolinérgica previamente publicadas. O objetivo foi, igualmente, o da criação de uma lista padronizada de fármacos com atividade anticolinérgica, tendo como base outras escalas pré-existentes. Assim, as escalas ADS, ABC, CrAS, ARS, ACB, AAS e ACL foram incluídas e os fármacos com atividade anticolinérgica contemplados nessas escalas foram compilados numa lista uniforme a que os autores chamaram “*Composite rating scale to categorize anticholinergic activity medicines*”. A escala inclui um total de 195 fármacos e a sua atividade anticolinérgica é classificada qualitativamente como baixa, moderada ou alta.

#### 4.4.2.17. *Non-linear pharmacological binding model*

Em 2016, Salahudeen e colaboradores conduziram um estudo que teve como objetivo investigar a influência das características particulares dos doentes no aparecimento de efeitos anticolinérgicos <sup>130</sup>. Tendo como ponto de partida a necessidade de se explorar o efeito dos anticolinérgicos através de modelos não-lineares, os autores consideraram as seguintes características clínicas particulares: fármacos com efeitos anticolinérgicos, definidos de acordo com a escala publicada anteriormente pelo Salahudeen; idade; sexo; fármacos que não sejam anticolinérgicos; índice de comorbilidades de Charlson; etnia; e número de admissões hospitalares durante o período de estudo. Os efeitos anticolinérgicos estudados foram o *delirium*, a obstipação e a retenção urinária. Este modelo não linear considera a ligação dos fármacos ao recetor e explorou, especificamente, o seguinte: será que as características individuais do doente aumentam o risco de eventos anticolinérgicos, independentemente da carga anticolinérgica (isto é, será que colocam o doente em risco mesmo na ausência de fármacos anticolinérgicos?); será que as características individuais do doente aumentam o efeito anticolinérgico máximo (isto é, será que ocorre um efeito global da carga anticolinérgica maior?); será que aumentam a potência aparente da carga anticolinérgica (isto é, será que se verificam mais efeitos para uma dada carga anticolinérgica?). Os resultados mostraram que a carga anticolinérgica foi um fator de risco independente para predizer efeitos anticolinérgicos em idosos.

#### 4.4.2.18. *Muscarinic Acetylcholinergic Receptor ANTAGonist Exposure (MARANTE) Scale*

A escala MARANTE foi desenvolvida por Klamer e colaboradores na Bélgica, tendo sido publicada em 2017 <sup>131</sup>. O principal objetivo dos autores foi a criação de uma escala que incorporasse, simultaneamente, princípios relacionados com a potência e a dose dos fármacos anticolinérgicos em idosos. Em relação à informação relacionada com a potência dos fármacos, os autores optaram

por retirar esses dados da lista publicada por Durán. Assim, os fármacos classificados como tendo baixa atividade anticolinérgica, segundo a referida lista, foram classificados com um score 1 e àqueles identificados como tendo alta atividade anticolinérgica foi atribuído o score 2. No que diz respeito à dose, três conceitos foram estabelecidos para cada um dos fármacos identificado pela lista Durán e para todos os fármacos com atividade anticolinérgica usados por dois coortes de idosos:

- a) Dose mínima efetiva (geriátrica) – (G)MinEV
- b) Dose de manutenção (geriátrica) – (G)MainD
- c) Dose máxima efetiva (geriátrica) – (G)MaxEV

Esta informação relativa às doses foi estabelecida de acordo com fontes de informação de autoridades reguladoras, tendo sido revista por um painel de peritos. Os resultados obtidos para as diferentes doses determinaram 4 intervalos de dose distintos:

- Baixo (0,5) – Superior a 0 mg mas inferior a (G)MinEV
- Moderado (1) – Maior ou igual a (G)MinEV, mas inferior a (G)MainD
- Alto (1,5) – Maior ou igual a (G)MainD, mas inferior a (G)MaxEV
- Muito alto (2) – Maior ou igual a (G)MaxEV

O score final dado pela escala MARANTE é calculado pela soma dos scores de cada fármaco, sendo que o score de cada fármaco é calculado através da multiplicação da potência do fármaco (1 ou 2) pelo score obtido pelo intervalo das doses (0,5; 1; 1,5; 2).

#### 4.4.2.19. *Anticholinergic Effect on Cognition (AEC)*

A escala AEC foi desenvolvida por Bishara e colaboradores, tendo sido publicada em 2017 <sup>132</sup>. A criação desta escala teve como objetivo principal o desenvolvimento de um instrumento que se focasse nos efeitos negativos dos fármacos com atividade anticolinérgica na função cognitiva. Numa fase inicial, dois autores identificaram os fármacos ou classes farmacológicas mais frequentemente utilizados pelos idosos no Reino Unido, através da consulta do *British National Formulary*. Posteriormente, foi feita uma revisão da literatura, no sentido de avaliar o efeito dos fármacos referidos na função cognitiva. Paralelamente, foi feita uma pesquisa na literatura para identificar fármacos com atividade anticolinérgica conhecida. Foi, assim, criada uma lista de fármacos, não só a partir das pesquisas citadas, mas também complementando a informação com todos os fármacos que os autores considerassem que tinham uma elevada utilização pelas pessoas idosas. Cada fármaco detetado nos passos anteriores foi avaliado quanto à sua atividade anticolinérgica. Assim, a base de dados com valores de constantes de inibição (Ki), fornecida pelo *National Institute of Mental Health Psychoactive Drug Screening Program (PDSP)*, foi consultada para identificação da afinidade dos fármacos para os recetores muscarínicos. Sempre que disponível, os dados sobre a afinidade para os recetores M1 foram privilegiados, seguindo-se os dados sobre afinidade para os recetores M2 e

M4, uma vez que são os subtipos mais frequentemente associados a declínio cognitivo. Paralelamente, foi também pesquisada informação sobre a capacidade de cada fármaco atravessar a BHE. Deste modo, foi criada a escala AEC, de acordo com os seguintes critérios:

- Score 0 –  $K_i > 10000$  nM; ou dados *in vitro* que mostram nenhuma atividade anticolinérgica; ou informação do *Martindale* ou resumo das características dos medicamentos (RCM) que referem não ter efeitos antimuscarínicos;
- Score 1 –  $K_i 1001-10000$  nM; ou dados publicados *in vitro* mostrando ação antimuscarínica mínima ou equívoca; ou comentário no *Martindale* ou RCM, declarando efeitos antimuscarínicos mínimos, fracos ou leves;
- Score 2 –  $K_i 100-1000$  nM; ou dados publicados *in vitro* mostrando ação antimuscarínica moderada; ou comentário no *Martindale* ou RCM, declarando alguns ou efeitos antimuscarínicos moderados;
- Score 3 –  $K_i < 100$  nM; ou dados publicados *in vitro* mostrando ação antimuscarínica forte; ou comentário no *Martindale* ou RCM, declarando efeitos antimuscarínicos fortes.

Estes scores foram depois refinados, tendo em conta a permeabilidade da BHE aos fármacos e respetivos metabolitos e considerando a evidência científica existente sobre os efeitos centrais dos fármacos.

Como balanço final, um total de 165 fármacos foram revistos: 21 receberam um score 3; 18 um score 2; 21 um score 1; e 62 um score 0. Contudo, 43 fármacos não tiveram qualquer score atribuído devido a falta de dados disponíveis.

#### 4.4.2.20. *Anticholinergic Burden Score for German prescribers*

A lista alemã de avaliação da carga anticolinérgica foi desenvolvida por Kiesel e colaboradores, em 2018 <sup>133</sup>. Esta escala foi criada a partir de uma revisão na PubMed que identificou três revisões sistemáticas sobre escalas de quantificação da carga anticolinérgica <sup>83, 88, 102</sup>. Dessas revisões, que incluíam um total de 12 instrumentos, foram consideradas 8 escalas: Durán, ADS, ABC, ARS, CrAS, AAS, ACL e ACB. As restantes não foram incorporadas por terem um sistema de quantificação da carga anticolinérgica diferente (DBI e DBI-WHO); por haver uma atualização mais recente da escala (CrAS original); ou por ser uma escala unicamente baseada na determinação da SAA (Chew). Os autores excluíram os fármacos tópicos, oftálmicos, otológicos e nasais. Além disso, os fármacos que não estivessem disponíveis na Alemanha foram também excluídos. Partindo das escalas referidas, os autores retiraram informações sobre os scores presentes nas mesmas e adotaram os seguintes critérios para obter um score final para cada fármaco:

- Se um fármaco tivesse score 0 em pelo menos um das listas: score 0;
- Se um fármaco tivesse um score unânime por 2 ou mais listas: o fármaco recebe esse score;

- Se um fármaco estivesse presente em 2 ou mais listas e o score apenas diferisse em um ponto: o fármaco recebe o score mais elevado;
- Se um fármaco estivesse presente em apenas uma lista ou se tivesse pontuações diferentes entre as listas: uma avaliação adicional foi feita para esse fármaco.

Para essa avaliação adicional, foram consultados o mecanismo de ação e as reações adversas reportados no RCM e na plataforma DRUGDEX®. Os scores finais foram, então, atribuídos por um painel de peritos composto por um geriatra e dois farmacêuticos clínicos. Além dos fármacos identificados pela metodologia anteriormente apresentada, também foi efetuada uma avaliação retrospectiva dos fármacos utilizados por 34 indivíduos admitidos a uma enfermagem geriátrica. Todos os fármacos usados pela população em estudo, quer no momento da admissão, quer na alta, que não tivessem sido incluídos na avaliação inicial das escalas, foram avaliados segundo a metodologia descrita para os fármacos que necessitaram de avaliação adicional. O resultado final foi a classificação de 507 fármacos, de acordo com os seguintes critérios: 356 com score 0 (nenhum efeito anticolinérgico); 104 com score 1 (efeitos anticolinérgicos fracos); 18 com score 2 (efeitos anticolinérgicos moderados); e 29 com score 3 (efeitos anticolinérgicos fortes).

#### 4.4.2.21. *Escala brasileira de medicamentos com atividade anticolinérgica*

Em 2018, no Brasil, foi também criada a escala brasileira de medicamentos com atividade anticolinérgica por Nery e colaboradores<sup>134</sup>. Foi feita uma revisão da literatura para identificação das escalas de avaliação da carga anticolinérgica previamente publicadas. Os autores identificaram um total de 11 escalas: Chew, ADS, ABC, CrAS, ARS, ACB, AAS, ACL, AEC, MARANTE e AIS. Primeiro, os autores introduziram os fármacos anticolinérgicos e fármacos com atividade anticolinérgica conhecida, de acordo com a classificação ATC. Posteriormente, incluíram os fármacos com atividade anticolinérgica alta de acordo com os critérios de Beers publicados em 2015. Ainda, adicionaram os fármacos que estivessem incluídos em pelo menos duas escalas previamente desenvolvidas. Os fármacos não comercializados no Brasil e os fármacos utilizados por via oftálmica com propriedades diagnósticas foram excluídos. A magnitude da atividade anticolinérgica foi estabelecida segundo scores de 1, 2 e 3, de acordo com as escalas previamente publicadas ou através da consulta do *Martindale* (para as situações de discrepâncias). A lista final incluiu um total de 125 fármacos, dos quais 45 têm score 3; 13 têm score 2 e 67 têm score 1.

#### 4.4.2.22. *Korean Anticholinergic Burden Scale (KABS)*

A escala KABS foi desenvolvida em 2019, por Jun e colaboradores<sup>135</sup>. Os autores tiveram o propósito de construir uma escala especificamente adaptada ao sistema de saúde coreano. À semelhança de escalas anteriores, esta teve como ponto de partida uma pesquisa sistemática da literatura para identificar outras escalas previamente publicadas. Foi construída uma lista composta

pelos fármacos incluídos nas escalas ACB, ADS, ARS, ACL, CrAS, Chew, AAS e ABC e respectivos scores. Adicionalmente, os fármacos anticolinérgicos incluídos nos critérios de Beers 2015 <sup>136</sup> e a lista de medicação anticolinérgica sugerida por Gray foram também considerados <sup>137</sup>. Ainda, fármacos, disponíveis na Coreia, com o quarto nível da classificação ATC igual a fármacos com scores  $\geq 1$  em pelo menos uma escala, foram adicionados à avaliação. Fármacos não comercializados na Coreia e fármacos tópicos foram, pelo contrário, excluídos. Os scores atribuídos aos fármacos foram determinados através de revisão da literatura e técnicas de consenso de peritos através de uma técnica Delphi em duas rondas. A lista final incluiu 494 fármacos: 56 com um score 3; 23 com score 2; 59 com score 1; e 356 com score 0.

A Tabela 3 sistematiza a informação relativa às escalas e índices de quantificação da carga anticolinérgica.

Tabela 3 - Escalas e índices de quantificação da carga anticolinérgica.

Escala ou índice de quantificação da carga anticolinérgica	Local, ano (Autor)	Estudo original (design e população)	Outcomes estudados	Intervalo scores	Critérios de classificação	Número de fármacos
<b>Summers' Drug Risk Number (DRN)</b>	EUA, 1978 (Summers)	Hospital	Delirium	1-3	- Não especificado	63
<b>Clinician-rated Anticholinergic Score (CrAS)</b>	EUA, 2001 Última atualização: 2008 (Han) <sup>114</sup>	Coorte prospectivo Comunidade	Função cognitiva Outcome funcional	0-3	- Revisão da literatura - Dados laboratoriais - Opinião de peritos - Summers' Drug Risk Number (DRN)	60
<b>Anticholinergic Burden Score (ABS)</b>	Israel, 2002 (Aizenberg) <sup>115</sup>	Prospectivo Hospital	Quedas	0-5	- Efeitos anticolinérgicos de fármacos psicotrópicos - Dados previamente publicados por Shiro <i>et al.</i>	Não reportado
<b>Clinical Index (CI)</b>	EUA, 2004 (Minzenberg) <sup>116</sup>	Transversal Doentes ambulatório com esquizofrenia	Função cognitiva (atenção e memória)	1-228 (equivalentes de benztropina)	- Efeitos anticolinérgicos dos fármacos - Revisão da literatura - Opinião de peritos	21
<b>Pharmacological Index (PI)</b>	EUA, 2004 (Minzenberg) <sup>116</sup>	Transversal Doentes ambulatório com esquizofrenia	Função cognitiva (atenção e memória)	0,7-1470 (equivalentes de benztropina)	- Revisão da literatura - Ligação aos receptores muscarínicos (avaliação K <sub>d</sub> ) - Efeitos dos fármacos anticolinérgicos na função neurocognitiva e neuropsicológica	24
<b>Anticholinergic Drug Scale (ADS)</b>	EUA, 2006 (Carnahan) <sup>117</sup>	Transversal Residentes instituição longa duração	SAA	0-3	- Escala previamente publicada (CrAS) - Opinião de peritos	117

Escala ou índice de quantificação da carga anticolinérgica	Local, ano (Autor)	Estudo original (design e população)	Outcomes estudados	Intervalo scores	Critérios de classificação	Número de fármacos
<b>Anticholinergic Burden Classification (ABC)</b>	França, 2006 (Ancelin) <sup>118</sup>	Estudo coorte longitudinal	Função cognitiva	0-3	- SAA - Revisão da literatura - Opinião de peritos	27
		Doentes ambulatorio	Défice cognitivo ligeiro			
<b>Drug Burden Index (DBI)</b>	EUA, 2007 (Hilmer) <sup>119</sup>	Transversal Comunidade	Physical and cognitive performance	0-1	- Modelo farmacológico, com consideração da dose diária e dose mínima recomendada - <i>Mosby's Drug Consult e Physicians' Desk Reference</i>	-
<b>Anticholinergic Risk Scale (ARS)</b>	EUA, 2008 (Rudolph) <sup>120</sup>	Coortes retrospectivo e prospectivo	Efeitos anticolinérgicos adversos (periféricos e centrais)	0-3	- Revisão da literatura - Constante de dissociação para o recetor colinérgico (pK <sub>i</sub> ) - Micromedex (determinação dos efeitos adversos anticolinérgicos) - Opinião de peritos	49
		Hospital e residência de longa duração				
<b>Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB)</b>	EUA, 2008 Última atualização: 2012	Revisão	Efeitos cognitivos negativos ( <i>delirium</i> , défice cognitivo ligeiro, demência ou declínio cognitivo)	0-3	- Revisão da literatura - SAA e afinidade <i>in vitro</i> para recetores muscarínicos - Opinião de peritos	99
<b>Chew's list</b>	(Boustani) <sup>121</sup> EUA, 2008 (Chew) <sup>32</sup>	Estudo <i>in vitro</i>	Atividade anticolinérgica <i>in vitro</i>	0-4	- SAA	107

Escala ou índice de quantificação da carga anticolinérgica	Local, ano (Autor)	Estudo original (design e população)	Outcomes estudados	Intervalo scores	Crterios de classificação	Número de fármacos
<b>Cancelli's Anticholinergic Burden Scale</b>	Itália, 2008 (Cancelli) <sup>138</sup>	Retrospectivo  Doentes ambulatório com demência	Psicose	0-3	- Revisão literatura - Atividade anticolinérgica <i>in vitro</i> - Dados publicados sobre efeitos anticolinérgicos - Opinião de peritos	17
<b>Anticholinergic Activity Scale (AAS)</b>	Noruega, 2010 (Ehrt) <sup>125</sup>	Coorte longitudinal prospectivo  Doentes da comunidade com Doença de Parkinson	Função cognitiva	0-4	- Chew's list - SAA - Revisão literatura - Opinião de peritos	29
<b>Anticholinergic Loading Scale (ACL)</b>	Austrália, 2011 (Sittironnarit) <sup>126</sup>	Transversal  Comunidade	Função cognitiva	0-3	- CrAS - SAA - Opinião de peritos	49
<b>Whalley's Anticholinergic Burden Scale</b>	Reino Unido, 2012 (Whalley) <sup>127</sup>	Longitudinal observacional  Comunidade	Função cognitiva	0-3	- Escala ABC - Revisão literatura - Opinião de peritos	62
<b>Durán's list</b>	Equador, 2013 (Durán) <sup>83</sup>	Revisão sistemática das escalas de quantificação da carga anticolinérgica	-	Potência baixa ou alta	- ADS, ABC, CrAS, ARS, Chew's list, AAS e ACL - Martindale®	100
<b>Drug Burden Index – World Health Organization (DBI-WHO)</b>	Internacional, 2014 (Dauphinot) <sup>139</sup>	Coorte longitudinal observacional  Hospital	Mortalidade	0-1	- DBI (substituindo a dose mínima recomendada pela dose diária definida)	-



Escala ou índice de quantificação da carga anticolinérgica	Local, ano (Autor)	Estudo original (design e população)	Outcomes estudados	Intervalo scores	Critérios de classificação	Número de fármacos
<b>Composite rating scale</b>	Nova Zelândia, 2015 (Salahudeen) <sup>100</sup>	Revisão sistemática das escalas de quantificação da carga anticolinérgica	-	Potência baixa, moderada ou alta	- ADS, ABC, CrAS, ARS, ACB, AAS and ACL	195
<b>Non-linear Pharmacological binding model</b>	Nova Zelândia, 2015 (Salahudeen) <sup>130</sup>	Retrospectivo; estudo de base populacional	Delirium, obstipação, retenção urinária	-	- Ligação dos fármacos aos receptores - Características particulares dos doentes - Salahudeen's scale	-
<b>Muscarinic Acetylcholinergic Receptor ANTAGONIST Exposure (MARANTE)</b>	Bélgica, 2016 (Klamer) <sup>131</sup>	Hospital Coortes longitudinais Comunidade e Lares	-	Potência: 0-2 Intervalos de dose: 0; 0.5; 1; 1.5; 2	- Durán's list - Documentos da autoridade nacional - Opinião de peritos	41
<b>Anticholinergic Effect on Cognition (AEC)</b>	Reino Unido, 2017 (Bishara) <sup>132</sup>	Revisão da literatura	-	0-3	- Revisão da literatura - Afinidade <i>in vitro</i> para receptores muscarínicos - Constante de dissociação para o receptor colinérgico (pK <sub>i</sub> ) - Capacidade para atravessar a BHE - Dados sobre efeitos cognitivos adversos - Opinião de peritos	122

Escala ou índice de quantificação da carga anticolinérgica	Local, ano (Autor)	Estudo original (design e população)	Outcomes estudados	Intervalo scores	Critérios de classificação	Número de fármacos
<b>Anticholinergic Burden Score for German prescribers</b>	Alemanha, 2018 (Kiesel) <sup>133</sup>	Retrospectivo Enfermaria geriátrica	-	0-3	- Revisão da literatura - Escalas previamente publicadas: ADS, ABC, ARS, CrAS, AAS, ACL, ACB, Durán's list - RCM da Alemanha e DRUGDEX® - Opinião de peritos	151
<b>Brazilian scale</b>	Brasil, 2019 (Nery) <sup>134</sup>	Revisão da literatura	-	1-3	- Revisão da literatura - Escalas previamente publicadas: ADS, ABC, CrAS, ARS, Chew's list, ACB, AAS, ACL, AEC, MARANTE e AIS - Critérios de Beers 2015 - Martindale® - Opinião de peritos	125
<b>Korean Anticholinergic Burden Scale (KABS)</b>	Coreia, 2019 (Jun) <sup>135</sup>	Revisão da literatura	-	0-3	- Revisão da literatura - Escalas previamente publicadas: ACB, ADS, ARS, ACL, CrAS, Chew's list, AAS, ABC - Critérios de Beers 2015 - Listas de fármacos anticolinérgicos fortes sugeridos por Gray <i>et al.</i> - Opinião de peritos	494

SAA – Serum Anticholinergic Activity; BHE – Barreira Hematoencefálica; RCM – Resumo das Características do Medicamento.

As escalas e índices de quantificação da carga anticolinérgica apresentam várias vantagens. De facto, estes sistemas de pontuação permitem não só a determinação da carga anticolinérgica, como a identificação de indivíduos idosos que estejam em risco de desenvolver efeitos anticolinérgicos adversos. Assim, estas podem ser usadas como ferramentas educacionais e podem ser usadas por médicos e farmacêuticos de forma a antecipar o risco de efeitos adversos e ajudar na identificação de doentes que possam beneficiar de uma revisão da medicação <sup>44,83</sup>. Além disso, elas são objetivas, facilmente reproduzíveis e fáceis de usar. Podem ser aplicadas num curto espaço de tempo, sobretudo se forem incorporadas em sistemas computadorizados de apoio à decisão clínica <sup>82</sup>. A este propósito, o DBI apresenta um *software* de apoio à decisão clínica validado. Contudo, tem restrições de uso, estando apenas autorizado para prescritores australianos. Adicionalmente, outra das grandes vantagens das escalas e equações reside no facto de já terem demonstrado associação com *outcomes* clínicos importantes <sup>84, 100, 102, 110</sup>.

No entanto, estes instrumentos têm algumas limitações importantes. Uma das desvantagens tem que ver com o facto de que estes instrumentos tendem a simplificar os mecanismos farmacológicos inerentes ao antagonismo dos recetores muscarínicos. Efetivamente, as escalas e índices não têm em consideração a possibilidade de efeitos agonistas ou antagonistas dos fármacos, as diferentes afinidades para os subtipos de recetores muscarínicos ou a possibilidade de desenvolvimento de tolerância aos efeitos anticolinérgicos ao longo do tempo <sup>102</sup>. Além disso, a maioria das escalas e índices não considera a possibilidade de interações fármaco-fármaco e a permeabilidade da BHE no seu desenvolvimento, condições altamente influenciadas pela polimedicação tão característica da população idosa. Além destes aspetos, a maioria dos instrumentos não considera também princípios relacionados com a dose dos fármacos. No entanto, como mencionado anteriormente, os efeitos antimuscarínicos são dose-dependentes e a dose é, logicamente, um parâmetro a considerar quando se avalia a exposição dos fármacos. Ainda, as escalas e índices tendem a assumir que a carga anticolinérgica é aditiva e linear. Contudo, é pouco provável que esta seja proporcional a um ratio 0:1:2:3 <sup>30, 102, 107</sup>. Considerando o número finito de recetores muscarínicos, é expectável que se atinja um efeito *plateau*, o que implica que a soma dos *scores* atribuídos a cada fármaco pode sobrestimar a carga anticolinérgica total <sup>84</sup>. Igualmente importante é o facto de as escalas poderem estar desatualizadas e os seus resultados podem não ser aplicáveis internacionalmente. De facto, as escalas incluem fármacos que não são comercializados ou não estão aprovados em países específicos. Além disso, é necessária uma atualização constante, tendo em conta o desenvolvimento e aprovação de novos fármacos. Neste contexto, o DBI oferece a vantagem de incorporar facilmente novos fármacos, de acordo com formulários nacionais, uma vez que não se baseia numa lista pré-definida de fármacos anticolinérgicos. Ainda neste contexto, as escalas que limitam a sua lista de fármacos àqueles que são comercializados no respetivo país perdem o seu potencial para utilização em estudos internacionais. Na verdade, o facto de não estar comercializado num momento não impede que não esteja num futuro próximo ou que não esteja disponível, por

exemplo, em países vizinhos. Desse modo, a utilização da escala brasileira, coreana ou germânica por investigadores ou profissionais de saúde de outros países pode sobre- ou subestimar a exposição a fármacos anticolinérgicos. Além disso, mesmo para os países em questão, há necessidade de uma atualização constante, uma vez que o mercado não é estático.

Há várias discrepâncias nos processos de desenvolvimento e validação das escalas e índices de quantificação da carga anticolinérgica. De facto, a base racional usada no seu desenvolvimento foi diferente e muitas delas derivaram de técnicas de consenso por opiniões de peritos, técnica muito subjetiva e dependente do conhecimento do painel de peritos e das suas opiniões subjetivas <sup>82, 84, 102</sup>. Esta realidade leva a uma heterogeneidade não só nos fármacos incluídos nas escalas, mas também nas pontuações atribuídas a cada um. Como exemplo ilustrativo, os fármacos atenolol e metoprolol só estão presentes nas escalas desenvolvidas por Han e por Boustani. Pelo contrário, a quetiapina está presente em 15 escalas diferentes, mas com pontuações que variam de 1 (baixa atividade anticolinérgica) a 3 (alta atividade anticolinérgica). A paroxetina e a olanzapina surgem em 18 escalas diferentes, também com pontuações entre 1 e 3, e a oxibutinina, presente em 19 escalas, tem pontuações entre 2 e 4. Ainda, há fármacos que têm a pontuação máxima em poucas escalas e não são sequer incluídas noutras. No entanto, isto pode apenas significar que um fármaco em específico não é comercializado no país onde a escala foi desenvolvida.

Estudos prévios analisaram o grau de concordância entre os vários instrumentos. Lertxundi e colaboradores avaliaram a concordância entre as escalas ADS, ARS e ACB e concluíram que esta era baixa <sup>140</sup>. Já Pont e colaboradores investigaram as escalas ADS, ARS, ACB e o componente anticolinérgico do DBI num coorte de idosos do sexo masculino a residir na comunidade <sup>141</sup>. O estudo revelou um bom grau de concordância entre as escalas ACB e ADS (Cohen's kappa = 0,628, 95% CI 0,593, 0,664), mas baixa concordância entre os restantes (k= 0,01-0,264). Um estudo semelhante desenvolvido com as mesmas ferramentas revelou também concordância baixa a moderada (k= 0,33-0,68) <sup>142</sup>. Lozano-Ortega e colaboradores também avaliaram a concordância entre 6 escalas – AAS, ABC, ACB, ADS, ALS e ARS – e verificaram que o maior grau de similaridade foi obtido para as escalas ACB e ADS, com um coeficiente de correlação de Spearman de 0,82 <sup>143</sup>.

#### 4.5. Associação entre carga anticolinérgica e *outcomes* anticolinérgicos negativos

As escalas e índices de avaliação da carga anticolinérgica foram criados para ajudar os profissionais de saúde a melhorar a segurança no uso de medicamentos em idosos. Prevendo a ocorrência de efeitos adversos anticolinérgicos, elas podem guiar a prática clínica, sendo muito úteis em processos de revisão da medicação.

Vários estudos sugerem a associação entre a carga anticolinérgica e *outcomes* clínicos adversos. Estudos de revisão prévios demonstraram que todos os instrumentos de quantificação da carga anticolinérgica têm associação com pelo menos um *outcome* clínico <sup>110</sup>. De uma forma geral, além

das reações adversas anticolinérgicas periféricas e centrais, os *outcomes* anticolinérgicos adversos incluem efeitos cognitivos, funcionais, quedas, mortalidade e hospitalização.

Contudo, muitos outros estudos não foram conclusivos e apresentam resultados contraditórios. De facto, há resultados conflituosos para a mesma escala e ainda mais discrepantes quando se comparam instrumentos diferentes.

#### 4.5.1. *Outcomes* cognitivos

Os efeitos cognitivos adversos de fármacos com atividade anticolinérgica têm sido avaliados em vários estudos, principalmente estudos transversais e longitudinais, em indivíduos saudáveis, indivíduos com comprometimento cognitivo leve, e indivíduos com demência <sup>82</sup>. Tem sido demonstrada uma associação plausível entre défices colinérgicos e envelhecimento e, também, com a fisiopatologia da demência <sup>33</sup>. No entanto, a evidência quanto à associação entre o uso de fármacos com atividade anticolinérgica e o comprometimento cognitivo é controversa. Além disso, não está ainda claro se esses efeitos são reversíveis ou não.

Ancelin e colaboradores avaliaram a associação entre a carga anticolinérgica e o comprometimento cognitivo ligeiro em idosos e verificou que os idosos com uma exposição breve a fármacos com atividade anticolinérgica tinham défices significativos na função cognitiva e uma maior probabilidade de ficarem com défice cognitivo ligeiro <sup>118</sup>. No entanto, o risco de desenvolver demência não aumentou. Já Cai e colaboradores encontraram uma associação entre a carga anticolinérgica, avaliada através da escala ACB, e o risco de desenvolver declínio cognitivo, mas apenas para situações em que a carga anticolinérgica era elevada e um tempo de exposição era longo <sup>144</sup>.

Em 2005, Lechevallier-Michel e colaboradores encontraram uma associação entre o uso de fármacos anticolinérgicos e um baixo desempenho cognitivo, avaliado pelo questionário *Mini-Mental State Examination* (MMSE), pela memória visual imediata e pela fluência verbal, numa população de 1780 idosos sem demência residentes na comunidade <sup>145</sup>. Num estudo de coorte que envolveu 1304 indivíduos idosos com função cognitiva normal ou ligeiramente comprometida, Fox e colaboradores detetaram associação entre a carga anticolinérgica (medida pela escala ACB) e um risco aumentado de declínio cognitivo, avaliado pelo questionário MMSE ao longo de dois anos <sup>31</sup>.

Gray e colaboradores também estudaram os efeitos do uso cumulativo de medicamentos anticolinérgicos fortes e a incidência de demência <sup>137</sup>. Num estudo de coorte prospetivo de base populacional envolvendo 3434 pacientes sem demência no início do estudo e um período de acompanhamento médio de 7,3 anos, os autores detetaram que o uso cumulativo de medicamentos anticolinérgicos está associado a um risco aumentado de demência geral e Doença de Alzheimer.

Mais recentemente, Coupland desenvolveu um estudo caso-controle *nested* que teve como objetivo investigar a associação entre a exposição a fármacos anticolinérgicos e o risco de demência em pessoas com mais de 55 anos <sup>146</sup>. O estudo envolveu 58 769 doentes com diagnóstico de demência e 225 574 controles. Os resultados do estudo indicaram que a exposição a vários tipos de medicamentos anticolinérgicos fortes, como antidepressivos, medicamentos antimuscarínicos usados para tratamento da bexiga hiperativa, medicamentos antiparkinsonianos e medicamentos antiepilépticos, está associada a um risco aumentado de demência.

Sittironnarit encontrou associação entre a carga anticolinérgica, medida pela escala ACL, e uma menor velocidade psicomotora e função executiva comprometida, num grupo de idosos saudáveis <sup>126</sup>. Contudo, não foi detetada associação entre os *scores* da escala ACL e o MMSE, a memória e aprendizagem, atenção e concentração, capacidade de linguagem e capacidade de orientação visuoespacial. Além disso, nenhuma associação significativa foi observada para quaisquer medidas cognitivas nos grupos com comprometimento cognitivo leve e doença de Alzheimer.

A carga anticolinérgica avaliada pela escala de Whalley também mostrou associação com pontuações MMSE mais baixas e outras medidas cognitivas (atenção visual, habilidade espacial e raciocínio não verbal). No entanto, os autores não encontraram associação entre o uso de fármacos anticolinérgicos e a evolução para demência <sup>127</sup>.

Em relação à CrAS, um estudo não encontrou associação com o diagnóstico de demência <sup>112</sup>. No entanto, no que diz respeito à função cognitiva, um estudo encontrou associação positiva com declínio cognitivo (memória de curto prazo) <sup>114</sup>, enquanto outro estudo não encontrou associação com os *scores* do MMSE <sup>147</sup>.

Já para a escala AAS, um estudo encontrou associação entre o uso de fármacos anticolinérgicos e declínio cognitivo (MMSE) em indivíduos com Doença de Parkinson <sup>125</sup>.

Dois estudos avaliaram a associação entre a lista de Chew e resultados cognitivos. Lampela e colaboradores encontraram uma associação entre a escala e os *outcomes* MMSE e visão de curta distância <sup>148</sup>, enquanto Jessen encontrou uma associação com risco de demência <sup>149</sup>.

Os resultados dos 6 estudos que avaliaram os *scores* da escala ADS e a função cognitiva foram também contraditórios. Efetivamente, 3 estudos reportaram uma associação significativa <sup>148, 150, 151</sup>, enquanto os outros 3 não encontraram associação <sup>152-154</sup>.

Relativamente aos 5 estudos que avaliaram a escala ARS, 3 demonstraram associação e dois não revelaram associação com a função cognitiva. Brombo e colaboradores desenvolveram um estudo retrospectivo longitudinal com 1 ano de *follow-up* que incluiu 1123 idosos hospitalizados <sup>155</sup>. Os resultados do estudo revelaram que os doentes com *scores* de ARS superiores ou iguais a 1 obtinham pontuações significativamente mais baixas no questionário MMSE no momento da alta e

tinham um declínio significativamente superior dos resultados do MMSE durante o *follow-up* (-0,15/mês).

No que diz respeito à escala ACB, um total de 9 estudos avaliou a associação entre os *scores* da escala e a função cognitiva, sendo que 7 demonstraram existir associação, enquanto 2 não detetaram essa associação (Tabela 4).

Já para o DBI, os resultados são também contraditórios, com 2 dos 4 estudos a mostrar associação (Tabela 4).

Um *outcome* cognitivo específico que está relacionado com o uso de fármacos com atividade anticolinérgica é o *delirium*. De facto, o desenvolvimento de *delirium* é comum em idosos hospitalizados. Deste modo, a identificação dos fatores de risco de *delirium*, sobretudo aqueles que são modificáveis, é de extrema relevância para a sua prevenção<sup>33</sup>. Embora não haja nenhuma teoria conclusiva, a hipótese mais aceite sobre a patogénese de situações de *delirium* assenta num desequilíbrio difuso na neurotransmissão cerebral, incluindo não só a ACh, mas também a serotonina, a noradrenalina, a dopamina, e o ácido gama-aminobutírico (GABA)<sup>30, 33, 82</sup>. Deste modo, esta teoria parece suportar a associação plausível entre a utilização de fármacos com efeitos anticolinérgicos e o desenvolvimento de *delirium*.

A associação entre *delirium* e a carga anticolinérgica já foi estudada para as escalas ARS, DBI, CrAS, ADS e ACB. Contudo, a evidência existente é ainda controversa.

Focando-nos nos estudos que avaliaram a relação entre *delirium* e a escala ARS, 3 detetaram uma associação significativa. Landi e colaboradores encontraram uma associação entre *scores* mais elevados na escala ARS e uma maior incidência de *delirium* durante um acompanhamento de 1 ano em residentes de lares<sup>156</sup>. Zimmerman e colaboradores demonstraram que o aumento da carga anticolinérgica desde a admissão e durante a permanência no hospital foi significativamente associado a *delirium* em doentes internados em cuidados paliativos<sup>157</sup>.

Best e colaboradores também encontraram associação entre os *scores* do DBI e hospitalização por *delirium*<sup>158</sup>. Han e colaboradores mostraram que o uso de fármacos com efeitos anticolinérgicos, de acordo com a escala CrAS, constitui um fator preditor da gravidade clínica dos sintomas de *delirium* em doentes idosos internados<sup>112</sup>. Por outro lado, Juliebo e colaboradores desenvolveram um estudo que avaliou os fatores de risco para *delirium* pré e pós-operatório em doentes idosos com fratura da anca<sup>159</sup>. Os resultados mostraram que a carga anticolinérgica elevada, medida pela escala ADS, não estava significativamente associada a *delirium*. Campbell e colaboradores também não encontraram uma associação entre o uso de fármacos com atividade anticolinérgica, avaliada pela escala ACB, e incidência de *delirium* numa população de doentes idosos com deficiência cognitiva internados numa enfermaria médica<sup>160</sup>.

A Tabela 4 sistematiza a informação sobre a associação entre a carga anticolinérgica, avaliada pelas diferentes escalas e índices, e os *outcomes* cognitivos.

**Tabela 4** - Associação entre a carga anticolinérgica, avaliada pelas diferentes escalas e índices, e *outcomes* cognitivos.

<b>Escala ou índice de quantificação da carga anticolinérgica</b>	<b>Estudo</b>	<b>Design e população</b>	<b>Outcomes</b>	<b>Associação</b>	
<b>Clinical Index (CI) and Pharmacological Index (PI)</b>	Minzenberg et al., 2004 <sup>116</sup>	Transversal Doentes ambulatorio com esquizofrenia	Atenção simples	-	
			Atenção complexa	+	
			Memória curto prazo	+	
			<i>Delayed recall</i>	+	
			Memória semântica	+	
			Memória de trabalho	-	
			Função executiva	-	
<b>Clinician-rated Anticholinergic Scores (CrAS)</b>	Han et al., 2001 <sup>112</sup>	Observacional longitudinal Hospital	Sintomas de <i>delirium</i>	+	
			Diagnóstico demência	-	
	Han et al., 2008 <sup>114</sup>	Coorte prospetivo Comunidade	Função cognitiva ( <i>short term memory</i> )	+	
<b>Anticholinergic Drug Scale (ADS)</b>	Yeh et al., 2013 <sup>147</sup>	Coorte prospetivo <i>Veteran dementia care home</i>	Função cognitiva (MMSE)	-	
	Low et al., 2009 <sup>150</sup>	Longitudinal Comunidade	Função cognitiva	+	
	Juliebo et al., 2009 <sup>159</sup>	Prospetivo Hospital	<i>Delirium</i>	-	
	Drag et al., 2012 <sup>152</sup>	Transversal Hospital	Função cognitiva	-	
	Kersten et al., 2013 <sup>153</sup>	<i>Randomized Controlled Trial (RCT)</i> Residentes em lares	Função cognitiva (CERAD <i>Delayed recall and recognition</i> e MMSE)	-	
			Kersten et al., 2013 <sup>154</sup>	Transversal Residentes em lares	Função cognitiva (CERAD <i>immediate recall, delayed recall and recognition</i> ; MMSE)
	Lampela et al., 2013 <sup>148</sup>	Transversal Comunidade	Função cognitiva (MMSE, verbal skills)	+	
	Kashyap et al., 2014 <sup>151</sup>	Coorte longitudinal Doentes ambulatorio	Função cognitiva (MMSE)	+	
	<b>Anticholinergic Risk Scale (ARS)</b>	Huang et al., 2012 <sup>161</sup>	Retrospectiva Base de dados	<i>Delirium</i>	+
				Função cognitiva	-
Lampela et al., 2013 <sup>148</sup>		Transversal Comunidade	Função cognitiva (MMSE)	+	
			Pasina et al., 2013 <sup>162</sup>	Transversal prospetivo Hospital	Função cognitiva ( <i>Short Blessed Test</i> )



<b>Escala ou índice de quantificação da carga anticolinérgica</b>	<b>Estudo</b>	<b>Design e população</b>	<b>Outcomes</b>	<b>Associação</b>
<b>Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB)</b>	Bostock et al., 2013 <sup>163</sup>	Observacional prospectivo Hospital	Função cognitiva ( <i>Abbreviated Mental Test</i> )	-
	Zimmerman et al., 2014 <sup>157</sup>	Transversal Doentes internados (cuidados paliativos)	<i>Delirium</i>	+
	Landi et al., 2014 <sup>156</sup>	Coorte Lares	<i>Delirium</i>	+
	Kashyap et al., 2014 <sup>151</sup>	Coorte longitudinal Doentes ambulatório	Função cognitiva (MMSE)	+
	Campbell et al., 2010 <sup>164</sup>	Longitudinal Comunidade	Função cognitiva	+
	Campbell et al., 2011 <sup>160</sup>	Coorte observacional Hospital	<i>Delirium</i>	-
	Fox et al., 2011 <sup>165</sup>	Coorte longitudinal Lares, hospital dia, doentes internados com Doença de Alzheimer	Função cognitiva (MMSE; <i>Severe Impairment Battery</i> )	-
	Fox et al., 2011 <sup>31</sup>	Coorte longitudinal Comunidades e participantes institucionalizados	Função cognitiva	+
	Cai et al., 2013 <sup>144</sup>	Coorte retrospectivo Primary care clinic	Função cognitiva (Défice cognitivo ligeiro)	+
	Koyama et al., 2013 <sup>166</sup>	Coorte longitudinal Comunidade	Função cognitiva (Défice cognitivo ligeiro)	+
	Koyama et al., 2014 <sup>167</sup>	Prospetivo Comunidade	Função cognitiva (MMSE)	-
	Pasina et al., 2013 <sup>162</sup>	Transversal prospectivo Hospital	Função cognitiva ( <i>Short Blessed Test</i> )	+
	Shah et al., 2013 <sup>168</sup>	Coorte Comunidade	Função cognitiva	+
	Kashyap et al., 2014 <sup>151</sup>	Coorte longitudinal Doentes ambulatório	Função cognitiva	+
	<b>Drug Burden Index (DBI)</b>	Hilmer et al., 2007 <sup>119</sup>	Transversal Comunidade	Atenção, concentração ( <i>Digit Symbol Substitution Test</i> )
Best et al., 2013 <sup>158</sup>		Transversal Hospital	<i>Delirium</i>	+
Gnjidic et al., 2012 <sup>169</sup>		Transversal Comunidade	Função cognitiva	-
<b>Drug Burden Index –</b>	Cao et al., 2008 <sup>170</sup>	Transversal Comunidade	Função cognitiva (MMSE)	+

<b>Escala ou índice de quantificação da carga anticolinérgica</b>	<b>Estudo</b>	<b>Design e população</b>	<b>Outcomes</b>	<b>Associação</b>
<b>Anticholinergic subscale</b>	Bostock et al., 2013 <sup>163</sup>	Observacional prospectivo Hospital	Função cognitiva ( <i>Abbreviated Mental Test</i> )	-
<b>Anticholinergic Activity Scale (AAS)</b>	Ehrt et al., 2010 <sup>125</sup>	Coorte longitudinal Comunidade (com Doença de Parkinson)	Função cognitiva (MMSE)	+
<b>Anticholinergic Burden Classification (ABC)</b>	Ancelin et al., 2006 <sup>118</sup>	Longitudinal Residentes Lares	Défice cognitivo ligeiro ( <i>Stockholm consensus group</i> )	+
<b>Anticholinergic Loading Scale (ACL)</b>	Sittironnarit et al., 2011 <sup>126</sup>	Transversal Comunidade (com Doença de Alzheimer)	<i>Psychomotor speed and executive function</i>	+
<b>Cancelli's Anticholinergic Burden Scale</b>	Cancelli et al., 2008 <sup>138</sup>	Retrospectivo Doentes ambulatório com Doença de Alzheimer (centro de demência)	Psicose	+
	Cancelli et al., 2008 <sup>123</sup>	Transversal Comunidade	Função cognitiva (MMSE) e <i>Global Deterioration Scale</i>	+
<b>Chew's list</b>	Lampela et al., 2013 <sup>148</sup>	Transversal Comunidade	Função cognitiva (MMSE e <i>short distance vision</i> )	+
	Jessen et al., 2010 <sup>149</sup>	Coorte Comunidade	Risco de demência	+
<b>Whalley's Anticholinergic Burden Scale</b>	Whalley et al., 2012 <sup>127</sup>	Longitudinal observacional Comunidade	Função cognitiva (MMSE e atenção visual) Desenvolvimento de demência	+ -

Vários fatores de confundimento podem influenciar a associação entre fármacos com atividade anticolinérgica e os *outcomes* cognitivos. De facto, é importante considerar a possibilidade de que a própria condição clínica pode causar o *outcome* em questão e não o fármaco com atividade anticolinérgica que esteja a ser utilizado, como acontece, por exemplo, com a Doença de Parkinson<sup>82, 87</sup>. Ignorar esta realidade pode levar a viés de causalidade reversa, que poderá ser ultrapassado através de grandes estudos longitudinais<sup>82</sup>. Além deste aspeto, os fármacos com atividade anticolinérgica podem ligar-se a outros recetores que não os muscarínicos<sup>82</sup>. Deste modo, a interpretação dos efeitos pode ficar ainda mais dificultada, uma vez que a ligação a outros recetores pode aumentar ou diminuir os efeitos relacionados com a atividade anticolinérgica. Ainda, há outros neurotransmissores que estão envolvidos nos processos cognitivos de atenção e memória, o que indica que os efeitos centrais podem surgir por mecanismos não relacionados com o antagonismo dos recetores muscarínicos<sup>32, 44</sup>.

Igualmente importante é o facto de os métodos usados para avaliar a função cognitiva serem muito diferentes entre os estudos, podendo esse aspeto influenciar os resultados. Com efeito, Kashyap e colaboradores encontraram uma variabilidade considerável na incidência de declínio cognitivo consoante o teste de medição utilizado (variou de 8% a 86%)<sup>151</sup>. De facto, as diferentes definições e critérios utilizados para a avaliação da função cognitiva podem resultar tanto em sobre como subdiagnóstico de declínio cognitivo.

Finalmente, as discrepâncias encontradas nos resultados podem dever-se não só ao facto de serem utilizados diferentes instrumentos para avaliar a exposição aos fármacos anticolinérgicos, mas também outros fatores de confundimento, como a existência de declínio cognitivo prévio, a própria idade e a presença de comorbilidades.

#### 4.5.2. *Outcomes* funcionais

Vários estudos foram desenvolvidos para avaliar a relação entre a carga anticolinérgica e a presença de *outcomes* físicos e funcionais negativos em idosos. Aparentemente, esses *outcomes* negativos resultam de um combinação de efeitos anticolinérgicos centrais e periféricos, nomeadamente confusão mental ou excitação, discinesia, letargia, insónia, tontura, e dor de cabeça ou boca seca, náuseas, dificuldade na acomodação visual e cicloplegia<sup>33</sup>. A maioria dos estudos tem desenhos transversais e longitudinais e os seus resultados são discrepantes.

Koyama e Pasina encontraram associação entre a carga anticolinérgica medida pela escala ACB e défice funcional, avaliado, respetivamente, pelas Atividades Instrumentais de Vida Diária e o Índice de Barthel (questionário que avalia as atividades de vida diária)<sup>162, 167</sup>.

Os resultados obtidos para a escala ADS foram inconsistentes, mesmo quando foi avaliado o mesmo *outcome* funcional (Índice de Barthel). Enquanto Kersten e colaboradores<sup>154</sup> não

encontraram associação entre os *scores* da escala ADS e declínio funcional medido pelo Índice de Barthel, o estudo desenvolvido por Lampela detetou associação com o Índice de Barthel e as atividades instrumentais de vida diária <sup>148</sup>. Este estudo avaliou também a lista de Chew e os resultados foram no mesmo sentido. Um outro estudo, realizado num centro de cuidados paliativos, que utilizou uma medida de avaliação do estado funcional diferente – *Australia modified Karnofsky Performance Scale* – obteve também resultados significativos com a escala ADS <sup>40</sup>.

Pelo contrário, todos os estudos que avaliaram a associação entre a escala ARS e a *performance* física e funcional demonstraram associação positiva. Estes estudos envolveram populações distintas, nomeadamente idosos residentes em lares, hospitalizados e a residir na comunidade (Tabela 5).

Também o DBI já foi utilizado num elevado número de estudos e todos eles demonstraram uma associação entre os *scores* de DBI e declínio funcional. Hilmer, no estudo original do DBI, encontrou uma associação entre uma elevada exposição a fármacos com atividade anticolinérgica e um declínio na função física, após ajuste para potenciais fatores de confundimento <sup>119</sup>. Neste estudo, os autores verificaram que os fármacos não muscarínicos e não sedativos, quando analisados como um grupo, não tinham qualquer efeito no estado funcional. Um segundo estudo de Hilmer e colaboradores, que teve como objetivo avaliar o desempenho do DBI, confirmou estes resultados, mostrando que *scores* elevados de DBI estavam consistentemente associados a uma diminuição da funcionalidade ao longo de 5 anos, numa população de idosos residentes na comunidade <sup>171</sup>.

A Tabela 5 sistematiza toda a informação sobre os estudos que relacionam as escalas e índices de avaliação da carga anticolinérgica e os *outcomes* clínicos funcionais.

Relativamente à associação entre as escalas e os efeitos adversos periféricos, particularmente boca seca, olhos secos e obstipação, não há muitos estudos. Rudolph e colaboradores demonstraram que os *scores* ARS têm uma associação com estes três efeitos adversos <sup>120</sup>. Também a escala ADS apresentou associação significativa com boca seca em dois estudos, embora não tenha revelado associação com obstipação <sup>40, 154</sup>.

De uma forma geral, a maioria dos estudos sugere existir uma associação entre a carga anticolinérgica e a perda de funcionalidade. Tendo em conta que este declínio funcional pode levar a fragilidade e outro tipo de deficiências, é importante considerar o risco de uma carga anticolinérgica elevada como componente a considerar na avaliação do risco geriátrico.

**Tabela 5** - Associação entre a carga anticolinérgica, avaliada pelas diferentes escalas e índices, e *outcomes* funcionais.

<b>Escala ou índice de quantificação da carga anticolinérgica</b>	<b>Estudo</b>	<b>Design e população</b>	<b>Outcomes</b>	<b>Associação</b>
<b>Clinician-rated Anticholinergic Scores (CrAS)</b>	Han <i>et al.</i> , 2008 <sup>114</sup>	Coorte prospetivo Comunidade	Função executiva (atividades instrumentais de vida diária)	+
	Agar <i>et al.</i> , 2009 <sup>40</sup>	RCT Cuidados paliativos	Qualidade de vida ( <i>McGill's Quality of life index</i> )	+
			<i>Outcome</i> funcional ( <i>Karnofsky performance scale</i> )	+
<b>Anticholinergic Drug Scale (ADS)</b>	Yeh <i>et al.</i> , 2013 <sup>147</sup>	Coorte prospetivo <i>Veteran dementia care home</i>	<i>Outcome</i> funcional (Índice de Barthel)	-
	Agar <i>et al.</i> , 2009 <sup>40</sup>	Longitudinal Cuidados paliativos	<i>Outcome</i> funcional ( <i>Karnofsky performance scale</i> )	+
	Kersten <i>et al.</i> , 2013 <sup>154</sup>	Transversal Lares	<i>Outcome</i> funcional (Índice de Barthel)	-
	Lampela <i>et al.</i> , 2013 <sup>148</sup>	Transversal Comunidade	<i>Outcome</i> funcional (Índice de Barthel e atividades instrumentais de vida diária)	+
<b>Anticholinergic Risk Scale (ARS)</b>	Lowry <i>et al.</i> , 2011 <sup>172</sup>	Coorte prospetivo Hospital	<i>Outcome</i> funcional (Índice de Barthel)	+
	Koshoedo <i>et al.</i> , 2012 <sup>173</sup>	Coorte Unidade reabilitação	<i>Outcome</i> funcional (Índice de Barthel)	+
	Lampela <i>et al.</i> , 2013 <sup>148</sup>	Transversal Comunidade	<i>Outcome</i> funcional (Índice de Barthel)	+
	Pasina <i>et al.</i> , 2013 <sup>162</sup>	Transversal prospetivo Hospital	<i>Outcome</i> funcional (Índice de Barthel)	+
	Bostock <i>et al.</i> , 2013 <sup>163</sup>	Observacional prospetivo Hospital	<i>Outcome</i> funcional (Índice de Barthel)	+
<b>Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB)</b>	Landi <i>et al.</i> , 2014 <sup>156</sup>	Coorte Lares	<i>Outcome</i> funcional (Índice de Barthel)	+
	Pasina <i>et al.</i> , 2013 <sup>162</sup>	Transversal prospetivo Hospital	<i>Outcome</i> funcional (Índice de Barthel)	+
	Koyama <i>et al.</i> , 2014 <sup>167</sup>	Prospetivo Comunidade	<i>Outcome</i> funcional (atividades instrumentais de vida diária)	+
<b>Drug Burden Index (DBI)</b>	Hilmer <i>et al.</i> , 2007 <sup>119</sup>	Transversal Comunidade	Performance física ( <i>Health ABC performance score</i> )	+

Escala ou índice de quantificação da carga anticolinérgica	Estudo	Design e população	Outcomes	Associação
	Cao <i>et al.</i> , 2008 <sup>170</sup>	Transversal Comunidade	Atividades de vida diária (auto-reportadas), velocidade da marcha, equilíbrio, mobilidade, força de preensão	+
	Gnjidic <i>et al.</i> , 2009 <sup>174</sup>	Transversal Comunidade	Velocidade caminhada, equilíbrio, força de preensão, atividades instrumentais de vida diária	+
	Gnjidic <i>et al.</i> , 2012 <sup>175</sup>	Transversal Comunidade	Velocidade caminhada, <i>Time Up and Go test</i> , atividades instrumentais de vida diária, Índice de Barthel	+
	Gnjidic <i>et al.</i> , 2012 <sup>176</sup>	Transversal Lares	Performance física ( <i>Short Physical Performance Battery</i> )	+
	Bostock <i>et al.</i> , 2013 <sup>163</sup>	Observacional prospetivo Hospital	<i>Outcome</i> funcional (Índice de Barthel)	+
	Lowry <i>et al.</i> , 2012 <sup>177</sup>	Coorte prospectivo Hospital	<i>Outcome</i> funcional (Índice de Barthel)	+
<b>Chew's list</b>	Lampela <i>et al.</i> , 2013 <sup>148</sup>	Transversal Comunidade	<i>Outcome</i> funcional (Índice de Barthel e atividades instrumentais de vida diária)	+

#### 4.5.3. Quedas

As quedas correspondem a outro *outcome* clínico negativo associado à utilização de fármacos com atividade anticolinérgica. Elas podem ser causadas por uma combinação de efeitos adversos anticolinérgicos, nomeadamente fraqueza, confusão mental, tonturas e visão turva <sup>33</sup>. Contudo, a evidência existente para a associação entre as quedas e a carga anticolinérgica é controversa. Há vários fatores de confundimento possíveis, como o declínio cognitivo, distúrbios de comportamento, a incontinência, a polimedicação e uma menor capacidade física e funcional, que estão frequentemente associados à prescrição de fármacos anticolinérgicos e que podem, por si, explicar um maior risco de quedas <sup>33</sup>.

Fraser e colaboradores conduziram um estudo que avaliou o risco de quedas e fraturas associado à utilização de fármacos com *scores* 2 ou 3 segundo a escala ARS e fármacos com *score* 3 de acordo com a escala ABC <sup>178</sup>. Os resultados demonstraram uma associação no momento inicial e após 5 e 10 anos. Contudo, após ajuste para potenciais fatores de confundimento, a associação deixou de ser significativa, o que mostrou que os fármacos com atividade anticolinérgica não estavam associados de forma independente a um maior risco de quedas e fraturas.

Em relação à escala ARS, no seu estudo original, desenvolvido por Rudolph e colaboradores, os dois coortes retrospectivo e prospetivo mostraram associação significativa entre a carga anticolinérgica e um maior risco de quedas, depois do ajuste para a idade e número de medicamentos <sup>120</sup>. Um outro estudo, conduzido em 2014 por Landi e colaboradores, em idosos frágeis residentes em lares, também demonstrou associação significativa <sup>156</sup>.

Um estudo retrospectivo desenvolvido por Best e colaboradores examinou a associação entre os scores de DBI e o risco de hospitalização por quedas, mas nenhuma associação foi encontrada <sup>158</sup>. Pelo contrário, um estudo retrospectivo envolvendo 602 residentes de lares reportou uma associação significativa <sup>179</sup>. Adicionalmente, Dauphinot e colaboradores desenvolveram um estudo com o objetivo de avaliar se a exposição a medicamentos anticolinérgicos e sedativos estava associada a maior risco de quedas hospitalares e mortalidade por todas as causas <sup>139</sup>. Este estudo observacional, multicêntrico e longitudinal foi realizado em três hospitais geriátricos e considerou duas medidas de DBI (DBI original e DBI-WHO), avaliando os scores do DBI na admissão e no final da observação. Os resultados obtidos demonstraram que o risco de quedas intra-hospitalares foi maior entre os doentes com maiores scores DBI e DBI-WHO durante o internamento, após ajuste para potenciais fatores de confundimento. No entanto, nenhuma associação significativa foi encontrada com todas as causas de mortalidade.

Já um grande estudo de base populacional com 19,4 anos de follow-up desenvolvido por Tan e colaboradores demonstrou que a carga anticolinérgica *baseline* (calculada pela escala ACB) estava associada a um risco 4 vezes superior de hospitalização por quedas e hospitalização por fraturas <sup>180</sup>.

Ora, as quedas constituem uma importante causa de hospitalização, institucionalização e morte em idosos, pelo que o aumento do conhecimento de potenciais fatores de risco é imperativo. Contudo, os estudos existentes sobre a associação da carga anticolinérgica e o risco de quedas são ainda escassos.

A Tabela 6 sistematiza a informação sobre os estudos que relacionam a carga anticolinérgica e o risco de quedas.

**Tabela 6** - Associação entre a carga anticolinérgica, avaliada pelas diferentes escalas e índices, e o *outcome* quedas.

Escola ou índice de quantificação da carga anticolinérgica	Estudo	Design e população	Outcomes	Associação
<b>Aizenberg's Anticholinergic Burden Scale</b>	Aizenberg <i>et al.</i> , 2002 <sup>115</sup>	Prospetivo Hospital	Quedas	+
<b>Anticholinergic Burden Classification (ABC)</b>	Fraser <i>et al.</i> , 2014 <sup>178</sup>	Coorte prospectivo Comunidade	Quedas	-
<b>Anticholinergic Risk Scale (ARS)</b>	Rudolph <i>et al.</i> , 2008 <sup>120</sup>	Coorte retrospectivo Hospital	Quedas	+
	Rudolph <i>et al.</i> , 2008 <sup>120</sup>	Coorte prospectivo Cuidados primários	Quedas	+
	Fraser <i>et al.</i> , 2014 <sup>178</sup>	Coorte prospectivo Comunidade	Quedas	-
	Landi <i>et al.</i> , 2014 <sup>156</sup>	Corte Lares	Quedas	+
<b>Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB)</b>	Tan <i>et al.</i> , 2020 <sup>180</sup>	Coorte longitudinal Comunidade	Quedas	+
<b>Drug Burden Index (DBI)</b>	Wilson <i>et al.</i> , 2011 <sup>179</sup>	Retrospectivo Lares	Quedas	+
	Best <i>et al.</i> , 2013 <sup>158</sup>	Retrospectivo Hospital	Quedas	-
	Dauphinot <i>et al.</i> , 2014 <sup>139</sup>	Longitudinal Hospital	Quedas	+
<b>Drug Burden Index -WHO</b>	Dauphinot <i>et al.</i> , 2014 <sup>139</sup>	Longitudinal Hospital	Quedas	+

#### 4.5.4. Hospitalização e mortalidade

O impacto da carga anticolinérgica no risco de hospitalização e mortalidade tem também sido alvo de vários estudos. Contudo, à semelhança dos *outcomes* anteriormente discutidos, a evidência existente é ainda controversa.

Num estudo que envolveu 537 387 idosos na Nova Zelândia, Nishtala e colaboradores verificaram que o aumento dos *scores* do DBI está associado a um maior risco de hospitalizações, a um maior número de consultas médicas e a um risco aumentado de mortalidade <sup>181</sup>. Salahudeen conduziu um estudo de base populacional para investigar a associação entre a carga anticolinérgica, avaliada por 9 escalas distintas, e o risco de admissões hospitalares, hospitalizações por quedas, tempo de internamento e número de consultas médicas <sup>182</sup>. Todas revelaram associações significativas, sendo que o DBI foi o instrumento com a capacidade preditiva mais forte. Num outro estudo de coorte de elevadas dimensões, com um total de 16 603 indivíduos, Gnjjidic e



colaboradores avaliaram o impacto do DBI na hospitalização e mortalidade de idosos com e sem Doença de Alzheimer, tendo encontrado associação significativa para os dois *outcomes* nos dois grupos <sup>183</sup>. Lönnroos e colaboradores conduziram um estudo observacional prospectivo com 1 ano de *follow-up* numa população de idosos residentes na comunidade e relataram que pontuações mais altas no DBI foram associadas a uma maior taxa de hospitalização e a maior número de dias de internamento hospitalar por pessoa por ano <sup>184</sup>. Pelo contrário, houve 4 estudos que não detetaram associação significativa entre os *scores* de DBI e o *outcome* mortalidade. O estudo desenvolvido por Dauphinot previamente apresentado não encontrou associação significativa com mortalidade por todas as causas <sup>139</sup>. Além deste trabalho, também o de Wilson e colaboradores não identificou associação numa população de idosos a residir em lares <sup>185</sup>. Já para idosos hospitalizados, um estudo desenvolvido por Lowry mostrou que *scores* de DBI mais elevados conseguiram predizer de forma independente o tempo de internamento, mas não a mortalidade intra-hospitalar <sup>177</sup>.

Mangoni e colaboradores também estudaram a capacidade de as escalas ARS, ADS, ACB e DBI predizerem todas as causas de mortalidade numa população de doentes idosos hospitalizados, admitidos por fraturas da anca <sup>186</sup>. Apenas os *scores* da escala ARS previram, de forma independente, a mortalidade a 3 meses. Lowry e colaboradores conduziram um estudo que mostrou que a carga anticolinérgica calculada pela escala ARS revelou capacidade preditiva para mortalidade em doentes internados com hiponatremia <sup>172</sup>. Contudo, um estudo de coorte prospectivo, desenvolvido em 1004 residentes em instituições de longa permanência, não apoiou estes resultados, mostrando que *scores* mais elevados na escala ARS não foram associados a mortalidade por todas as causas em 1 ano <sup>187</sup>.

Kalish e colaboradores investigaram a associação entre o uso de fármacos incluídos nas escalas ARS e ADS e o risco de hospitalização por confusão mental ou demência num grupo de 36 015 idosos a residir na comunidade, tendo encontrado um risco significativamente superior nos indivíduos que usavam 2 ou mais fármacos contemplados nas escalas <sup>188</sup>.

Fox e colaboradores demonstraram que a mortalidade a dois anos foi maior em doentes com pontuações ACB mais altas entre os 13 004 indivíduos com mais de 65 anos incluídos no estudo <sup>31</sup>. Pelo contrário, o estudo desenvolvido por Kidd e colaboradores não demonstrou associação significativa entre os *scores* ACB e mortalidade ou tempo de internamento hospitalar, num coorte de doentes com mais de 90 anos admitidos numa enfermaria médica de cuidados agudos <sup>189</sup>.

A Tabela 7 sistematiza informação sobre os estudos que relacionam a carga anticolinérgica e o risco de hospitalização e mortalidade.

**Tabela 7** - Associação entre a carga anticolinérgica, avaliada pelas diferentes escalas e índices, e os *outcomes* hospitalização e mortalidade.

<b>Escala ou índice de quantificação da carga anticolinérgica</b>	<b>Estudo</b>	<b>Design e população</b>	<b>Outcomes</b>	<b>Associação</b>	
<b>Anticholinergic Drug Scale (ADS)</b>	Mangoni <i>et al.</i> , 2013 <sup>186</sup>	Transversal Hospital	Mortalidade	-	
	Kalish <i>et al.</i> , 2014 <sup>188</sup>	Retrospectivo Comunidade	Hospitalização	+	
	Salahudeen <i>et al.</i> , 2015 <sup>182</sup>	Estudo farmacoepidemiológico	Hospitalização	+	
<b>Anticholinergic Risk Scale (ARS)</b>	Lowry <i>et al.</i> , 2011 <sup>172</sup>	Coorte prospectivo Hospital	Mortalidade	+	
	Kumpula <i>et al.</i> , 2011 <sup>187</sup>	Coorte prospectivo Hospital and long-term care	Mortalidade	-	
	Mangoni <i>et al.</i> , 2013 <sup>186</sup>	Transversal Hospital	Mortalidade	+	
	Kalish <i>et al.</i> , 2014 <sup>188</sup>	Retrospectivo Comunidade	Hospitalização	+	
	Salahudeen <i>et al.</i> , 2015 <sup>182</sup>	Estudo farmacoepidemiológico	Hospitalização	+	
	<b>Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB)</b>	Fox <i>et al.</i> , 2011 <sup>31</sup>	Coorte longitudinal Comunidade e participantes institucionalizados	Mortalidade	+
		Mangoni <i>et al.</i> , 2013 <sup>186</sup>	Transversal Hospital	Mortalidade	-
Kidd <i>et al.</i> , 2014 <sup>189</sup>		Retrospectivo Hospital	Mortalidade	-	
<b>Drug Burden Index (DBI)</b>	Salahudeen <i>et al.</i> , 2015 <sup>182</sup>	Estudo farmacoepidemiológico	Hospitalização	+	
	Lönnsroos <i>et al.</i> , 2012 <sup>184</sup>	Coorte observacional prospectivo Comunidade	Hospitalização	+	
	Wilson <i>et al.</i> , 2012 <sup>185</sup>	Retrospectivo Lares	Mortalidade	-	
	Lowry <i>et al.</i> , 2012 <sup>177</sup>	Coorte prospectivo Hospital	Mortalidade	-	
	Mangoni <i>et al.</i> , 2013 <sup>186</sup>	Transversal Hospital	Mortalidade	-	
	Nishtala <i>et al.</i> , 2014 <sup>181</sup>	Transversal Comunidade/Database	Hospitalização Mortalidade	+	
	Gnjidic <i>et al.</i> , 2014 <sup>183</sup>	Coorte retrospectivo Comunidade/Database	Hospitalização Mortalidade	+	
	Dauphinot <i>et al.</i> , 2014 <sup>139</sup>	Longitudinal Hospital	Mortalidade	-	
	Salahudeen <i>et al.</i> , 2015 <sup>182</sup>	Estudo farmacoepidemiológico	Hospitalização	+	

A informação apresentada na tabela ilustra a grande heterogeneidade de resultados existentes para cada uma das ferramentas em análise. São necessários mais estudos, especificamente estudos controlados randomizados e não apenas estudos observacionais.

#### 4.6. Capacidade preditiva das escalas e índices de quantificação da carga anticolinérgica

De uma forma geral, a literatura apresenta evidência que sugere a associação entre a carga anticolinérgica avaliada por diferentes escalas e índices e o aparecimento de *outcomes* clínicos negativos, como declínio cognitivo e funcional, quedas, hospitalização e mortalidade. Contudo, há ainda resultados inconclusivos dentro da mesma escala e ainda mais discrepantes quando se comparam os diferentes instrumentos. Isto pode acontecer porque as metodologias usadas para criar as escalas foram distintas, mas também porque os estudos que aplicam as escalas e índices têm diferentes desenhos, populações distintas, sendo também diferentes os testes usados para avaliar os *outcomes*.

No desenvolvimento original das escalas foram usados diferentes desenhos de estudo, populações, contextos clínicos e testes para avaliar os *outcomes*. Além disso, os instrumentos foram aplicados a doentes de ambulatório, doentes internados, idosos a residir na comunidade, idosos residentes em lares e também a bancos de dados. As populações incluídas nos diferentes estudos são altamente heterogêneas, não só em termos de idade e condições clínicas, mas também no que diz respeito ao seu estado funcional e fragilidade. Assim, aplicar as ferramentas em diferentes cenários daqueles em que foram desenvolvidos pode causar algumas imprecisões <sup>140</sup>.

Deste modo, um bom ponto de partida para melhorar a capacidade preditiva das escalas seria ter uma definição universalmente aceite dos fármacos com atividade anticolinérgica. De facto, além dos fármacos que têm o antagonismo dos recetores muscarínicos como o seu mecanismo de ação primário, uma lista global dos fármacos com uma ligação comprovada a estes recetores está, ainda, em falta. As listas desenvolvidas por Durán e Salahudeen constituem uma tentativa de criação de listas uniformes dos fármacos com propriedades anticolinérgicas. Contudo, elas assentam na compilação de escalas previamente publicadas, com limitações associadas e com grandes discrepâncias entre si.

Outra limitação importante das escalas e índices está relacionada com o facto de estes não considerarem as características individuais dos idosos. Efetivamente, apenas o modelo não linear de Salahudeen e colaboradores representa uma tentativa de incorporação de características individuais para a avaliação da carga anticolinérgica <sup>130</sup>. Contudo, as restantes ignoram aspetos relacionados com a função renal, função hepática ou a presença de comorbilidades, por exemplo. Ora, estes parâmetros clínicos poderão ter impacto nos mecanismos farmacocinéticos e farmacodinâmicos e, consequentemente, poderão influenciar o aparecimento de reações adversas anticolinérgicas ou de outros *outcomes* clínicos negativos. Efetivamente, as escalas assumem que, se dois indivíduos diferentes têm a mesma carga anticolinérgica de acordo com uma escala particular, eles têm o mesmo risco de desenvolver efeitos adversos anticolinérgicos. Ora, essa questão ainda não está clarificada, porque as características individuais podem ter uma influência importante. Além disso, também não é claro se a utilização de seis fármacos com *score* 1 ou de dois fármacos com *score* 3

(ambas as situações originam uma carga anticolinérgica total de 6) tem o mesmo impacto em termos de aparecimento de resultados clínicos negativos. Deste modo, Mayer e colaboradores sugeriram que, para aumentar a capacidade preditiva das escalas, os dados relacionados com o doente devem ser considerados nos cálculos <sup>84</sup>. Um primeiro passo para personalizar as escalas poderia ser considerar os parâmetros farmacocinéticos do metabolismo e *clearance* dos fármacos.

As ferramentas de carga anticolinérgica disponíveis tendem a simplificar os mecanismos farmacológicos e, conseqüentemente, a estimativa de efeitos adversos pode ser imprecisa. Um maior conhecimento sobre a afinidade dos fármacos com atividade anticolinérgica para os diferentes subtipos de recetores muscarínicos específicos pode ajudar a prever melhor o potencial para desenvolver efeitos adversos anticolinérgicos. Isso poderia ser feito com técnicas de imagem, mas os altos custos desses procedimentos impedem o seu uso na prática clínica. O conhecimento da ligação seletiva a subtipos de recetores muscarínicos seria importante para, por exemplo, atribuir diferentes pontuações de acordo com o efeito adverso a prever. Isto porque, olhando apenas para as escalas e índices e respetivos *scores*, não é possível distinguir quais os fármacos que têm mais efeitos periféricos ou mais efeitos centrais.

*Network-based systems pharmacology models* são sugeridos como abordagens possíveis para o desenvolvimento de alternativas eficazes que permitam uma melhor compreensão dos efeitos adversos induzidos por fármacos do tipo anticolinérgico <sup>107</sup>. Estes sistemas aplicam modelos experimentais e de computação para desenvolver uma compreensão mais profunda da ação de um fármaco, desde o nível molecular e celular até ao nível dos tecidos e organismo, proporcionando um mecanismo de compreensão dos efeitos terapêuticos e adversos dos fármacos <sup>190</sup>. Este tipo de modelos ajuda a identificar novos alvos terapêuticos e a prever efeitos adversos, melhorando a segurança e eficácia dos medicamentos.

Em resumo, um grande número de instrumentos de avaliação da carga anticolinérgica está disponível na literatura. No entanto, nenhum deles pode ser universalmente utilizado (limitação geográfica), muitos deles não têm em consideração a dose do medicamento (limitação de potência), todos consideram modelos lineares para os efeitos cumulativos, quase todos ignoram as características farmacológicas dos diferentes recetores muscarínicos (limitação farmacodinâmica), ignoram a distribuição desses recetores em todo o corpo humano (limitação farmacocinética), e ignoram as características de fragilidade e suscetibilidade dos idosos.

Para aumentar a capacidade preditiva de uma futura ferramenta que calcule a carga anticolinérgica, ela deve incluir todos os medicamentos com efeitos anticolinérgicos disponíveis em qualquer país; deve considerar a suscetibilidade individual dos idosos, incluindo informações personalizadas (ou seja, características farmacocinéticas e farmacogenómicas); deve diferenciar as estimativas de predição para os diferentes efeitos adversos anticolinérgicos; e deve ser passível de inclusão num sistema computadorizado de apoio à decisão clínica.

A colaboração entre a farmacologia mecanística e a farmacologia clínica é imprescindível para a criação de instrumentos confiáveis, que guiem a prática dos profissionais de saúde, no sentido de aumentar a segurança do doente através da redução dos efeitos adversos anticolinérgicos e, conseqüentemente, de outros *outcomes* clínicos negativos.



## IV. Medidas de efeito da associação entre as escalas e índices de quantificação da carga anticolinérgica e *outcomes* anticolinérgicos adversos em idosos

O conteúdo deste capítulo está parcialmente suportado na seguinte publicação científica:

### Artigo científico

- Marta Lavrador, Ana C. Cabral, Isabel V. Figueiredo, Manuel T. Veríssimo, M. Margarida Castel-Branco, Fernando Fernandez-Llimos. Size of the associations between anticholinergic burden tool scores and adverse outcomes in older patients. **International Journal of Clinical Pharmacy** 2021; 43(1):128-136. doi: 10.1007/s11096-020-01117-x

O conteúdo deste capítulo foi parcialmente apresentado nas seguintes conferências:

### Apresentação oral de trabalhos

- Marta Lavrador, Ana C. Cabral, Isabel V. Figueiredo, Manuel T. Veríssimo, Fernando Fernandez-Llimos, M. Margarida Castel-Branco. Association between anticholinergic burden tools and adverse outcomes: effect size measures versus p-values. **7<sup>th</sup> Working Symposium of the Pharmaceutical Care Network Europe**. Egmond aan Zee/Holanda, 7-8 de fevereiro de 2020.
- Marta Lavrador, Ana C. Cabral, Isabel V. Figueiredo, Manuel T. Veríssimo, Fernando Fernandez-Llimos, M. M. Castel-Branco. Predictive value of anticholinergic burden tools for clinical outcomes: relevance of effect size measures. **L Reunião Anual da Sociedade Portuguesa de Farmacologia e XXXVIII Reunião Anual de Farmacologia Clínica**. Coimbra/Portugal, 5-7 de fevereiro de 2020.
- Marta Lavrador, Ana C. Cabral, Isabel V. Figueiredo, Fernando Fernandez-Llimos, Manuel T. Veríssimo, M. Margarida Castel-Branco. Association between anticholinergic burden scales and anticholinergic negative outcomes in older patients admitted to an internal medicine ward. **XVII Curso Pós-Graduado sobre Envelhecimento “Geriatría Prática”**. Coimbra / Portugal, 19 e 20 de setembro de 2019.

### Poster em conferência

- Marta Lavrador, Ana C. Cabral, Isabel V. Figueiredo, Fernando Fernandez-Llimos, Manuel T. Veríssimo, M. Margarida Castel-Branco. "Anticholinergic burden scales as predictors of clinical outcomes: a study in internal medicine wards". **15<sup>th</sup> EuGMS – European Congress of the Geriatric Medicine Society: Evidence based Medicine in Geriatrics**. Cracóvia / Polónia, 25-27 de setembro de 2019.

### Resumos publicados

- Marta Lavrador, Ana C. Cabral, Isabel V. Figueiredo, Manuel T. Veríssimo, Fernando Fernandez-Llimos, M. Margarida Castel-Branco. Association between anticholinergic burden tools and adverse outcomes: effect size measures versus p-values. **International Journal of Clinical Pharmacy**. 42 (2020) 827-828.
- Marta Lavrador, Ana C. Cabral, Isabel V. Figueiredo, Fernando Fernandez-Llimos, Manuel T. Veríssimo, M. Margarida Castel-Branco. Anticholinergic burden scales as predictors of clinical outcomes: a study in internal medicine wards. **European Geriatric Medicine**. 10 Suppl I (2019) S196.



## I. Introdução

Estudos epidemiológicos demonstraram que 50% da população idosa utiliza, pelo menos, um fármaco com propriedades anticolinérgicas. Esta utilização tão proeminente está relacionada com o facto de os fármacos com atividade anticolinérgica serem utilizados para uma vasta gama de indicações terapêuticas. Assim, essa ampla utilização não se esgota apenas nas indicações terapêuticas formais dos fármacos anticolinérgicos, nomeadamente no tratamento da bexiga hiperativa, na DPOC ou na Doença de Parkinson. Efetivamente, os fármacos que apresentam estas propriedades são utilizados para uma grande variedade de outras condições clínicas, desde a depressão, outras desordens psiquiátricas, alergias, distúrbios do sono, ou patologias do sistema cardiovascular. Ora, a população geriátrica, com as múltiplas comorbilidades que apresenta, tem uma probabilidade muito superior de utilizar fármacos com atividade anticolinérgica.

Esta realidade da prescrição de fármacos com atividade anticolinérgica é particularmente preocupante nas pessoas idosas, uma vez que estas têm um risco superior de desenvolver efeitos adversos anticolinérgicos. As alterações fisiológicas típicas do envelhecimento têm impacto nos mecanismos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, tornando os idosos muito mais suscetíveis ao aparecimento das reações adversas anticolinérgicas periféricas e centrais. A literatura demonstra que esse aumento do risco de efeitos anticolinérgicos adversos pode resultar num aumento do risco de outros *outcomes* clínicos negativos.

Em 1980, Tune e colaboradores desenvolveram uma metodologia laboratorial, a *Serum Anticholinergic Activity*, que durante muitos anos foi considerada *gold-standard* para a quantificação da carga anticolinérgica, definida como o efeito cumulativo da toma de um ou mais fármacos com propriedades anticolinérgicas. Outros métodos foram desenvolvidos para a determinação da carga anticolinérgica, nomeadamente a determinação da atividade anticolinérgica *in vitro* ou a avaliação da afinidade para os recetores muscarínicos. Contudo, havia a necessidade de traduzir estes conceitos farmacológicos em ferramentas com maior aplicabilidade na prática clínica. Assim, foram desenvolvidas as escalas e índices de quantificação da carga anticolinérgica. Estes instrumentos dividem-se em dois grupos principais. As escalas, que se apresentam sob a forma de listas de fármacos com atividade anticolinérgica aos quais é atribuído um determinado *score* que varia entre 0 (nenhuma atividade anticolinérgica) a 3, 4 ou 5 (atividade anticolinérgica mais elevada), são maioritariamente baseadas em processos de revisão da literatura e técnicas de consenso de peritos. A carga anticolinérgica final é dada pela soma dos *scores* atribuídos pelas escalas. O primeiro passo para a utilização das escalas é a identificação dos fármacos utilizados por determinado indivíduo idoso. Depois de identificados os fármacos e os respetivos *scores* atribuídos pelas escalas, os *scores* são somados, originando a carga anticolinérgica final. O resultado da carga anticolinérgica final fornece um guia para o profissional de saúde identificar os doentes que têm maior risco de desenvolver efeitos anticolinérgicos adversos e, conseqüentemente, apresentar *outcomes* clínicos

negativos. O outro grupo diz respeito a índices que se baseiam em equações de quantificação da carga anticolinérgica. São instrumentos que se baseiam em princípios farmacológicos que incorporam conceitos de dose dos fármacos.

Várias revisões sistemáticas da literatura já identificaram um número elevado de instrumentos de quantificação da carga anticolinérgica<sup>83, 84, 88, 100, 102, 110, 111</sup>. Estas revisões da literatura demonstram que as escalas e o índice mais frequentemente utilizados e validados são a *Anticholinergic Drug Scale* (ADS), a *Anticholinergic Risk Scale* (ARS), a *Anticholinergic Cognitive Burden Scale* (ACB) e o *Drug Burden Index* (DBI). A revisão publicada por Lisibach e colaboradores identificou um total de 46 estudos de validação para a escala ACB, 37 para a escala ARS e 34 para a escala ADS<sup>111</sup>. O DBI não foi incluído no âmbito desta revisão sistemática. Neste estudo, os autores procederam a uma avaliação da qualidade das escalas, nomeadamente através da avaliação da qualidade dos respetivos estudos de validação, adaptando as ferramentas *Newcastle-Ottawa Scale* e a *Cochrane tool Rob2.0*, para os estudos de coorte, caso-controlo e transversais e para *Randomized Controlled Trials* (RCT), respetivamente. De entre os estudos de validação incluídos nesta revisão, os autores reportaram que a maioria dos *outcomes* estudados foi a função cognitiva (54 estudos no total), o *delirium* (15 estudos), a mortalidade (20 estudos) e as quedas (24 estudos)<sup>111</sup>. Contudo, os autores concluíram que os resultados são contraditórios e que a evidência sobre a associação entre os scores das escalas e os *outcomes* clínicos não está, ainda, bem estabelecida.

Efetivamente, não existe ainda uma medida *standard*, universalmente aceite, e consistente para avaliar a exposição aos fármacos com efeitos anticolinérgicos. Além disso, os estudos de associação com *outcomes* têm *designs* muito díspares, sendo que um grande número são estudos transversais. Adicionalmente, os autores tendem a apresentar os resultados dessas análises de associação em termos de significância estatística, dicotomizando os valores de p em significativos ou não significativos, ao invés de medirem a magnitude real dos efeitos por meio de medidas de efeito. Deste modo, permanece pouco claro qual a escala que reflete melhor a carga anticolinérgica e qual a que, conseqüentemente, tem maior capacidade de predição dos *outcomes* anticolinérgicos adversos.

## 2. Objetivos

O objetivo deste estudo foi o de avaliar as medidas de efeito da associação entre as escalas ADS, ARS, ACB e o instrumento DBI e o desenvolvimento de *outcomes* adversos anticolinérgicos periféricos e centrais em idosos.

### 3. Métodos

#### 3.1. População

Um estudo caso-controlo foi desenvolvido, entre maio de 2018 e abril de 2019, no serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) – Pólo HUC.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do referido hospital (CHUC-006-18).

À data do estudo, o serviço de Medicina Interna do CHUC era composto por cinco enfermarias (A, B, C, D e E), com um total de 136 camas. A tipologia dos quartos varia entre quartos individuais, triplos e sêxtuplos. Os quartos individuais destinam-se ao internamento de doentes que necessitem de isolamento de contacto, sendo um deles destinado a internamento programado de doentes para realização de procedimentos diagnósticos e/ou terapêuticos que requeiram pernoita hospitalar. As enfermarias são tendencialmente divididas por sexo, sendo as enfermarias B e C tipicamente ocupadas por doentes do sexo feminino e as enfermarias A e D ocupadas por doentes do sexo masculino. A enfermaria E da Medicina Interna é uma enfermaria mais pequena e ocupada por ambos os sexos. No entanto, as restantes enfermarias também podem ser pontualmente ocupadas por indivíduos do sexo oposto àquele que normalmente é encontrado nas enfermarias em questão.

O estudo foi feito em duas das enfermarias de Medicina Interna citadas e incluiu doentes admitidos nessas enfermarias com mais de 65 anos e que tomassem, na altura da admissão hospitalar, pelo menos um medicamento.

Os critérios de exclusão englobaram os doentes que se mostravam incapazes de responder a inquéritos ou questionários quer por incapacidade física ou mental prévias, quer motivados pelas intercorrências que provocaram o internamento hospitalar. Além disso, indivíduos com diagnóstico de demência ou aqueles que estivessem a tomar fármacos inibidores da acetilcolinesterase, nomeadamente donepezilo, galantamina ou rivastigmina, foram também excluídos.

Todos os participantes incluídos no estudo ou os seus responsáveis legais assinaram o consentimento informado.

Foram recolhidos os dados sociodemográficos dos doentes incluídos, nomeadamente a idade, sexo e a proveniência (domicílio ou instituições de longa permanência, como lares ou unidades de cuidados continuados).

Os processos clínicos hospitalares dos doentes foram analisados para recolher informação clínica relacionada com a admissão do doente, nomeadamente os diagnósticos que motivaram a admissão hospitalar, a história clínica prévia e a medicação usada no momento da admissão. No que diz respeito ao processo clínico hospitalar, foram consultadas várias fontes de informação. Efetivamente, foram analisadas as notas de entrada, desenvolvidas pela equipa médica que

acompanha o doente no seu internamento hospitalar, que contemplam a história clínica cuidada do internamento. Assim, na história clínica é contemplada a história da doença atual, antecedentes pessoais e familiares do doente, medicação habitual, contexto socio-epidemiológico e o exame objetivo dos aparelhos e sistemas. Além das notas de entrada, também o registo do episódio de urgência que motivou o internamento foi consultado. Efetivamente, há um *software* específico para os episódios de urgência – o ALERT – que, entre outras informações, tem um separador específico para identificar a medicação habitual do doente antes da entrada no serviço de urgência. Além destes registos hospitalares, foi também consultada a Plataforma de Dados em Saúde (PDS) como parte do Registo de Saúde Eletrónico. A PDS constitui uma plataforma informática que congrega e apresenta informação sobre a saúde de um utente. Entre outras funcionalidades, permite o acesso às prescrições em cuidados de saúde primários. Assim, para uma identificação mais correta do perfil farmacoterapêutico dos doentes incluídos, foi feita uma análise das prescrições num período retrospectivo de 6 meses. Este período foi considerado tendo como base um estudo prévio que demonstrou que o processo de identificação de dados de medicamentos na PDS mais eficiente consistia numa análise retrospectiva de 6 meses dessa mesma plataforma <sup>191</sup>. Esse mesmo estudo demonstrou que essa plataforma permite a identificação de dados que estarão omissos nas demais fontes de informação, pelo que constitui uma importante fonte complementar de dados.

O perfil farmacoterapêutico dos doentes, definido de acordo com as informações provenientes das fontes de informação citadas, incluiu tanto fármacos prescritos como fármacos não prescritos e foi complementado com uma entrevista com o doente ou com o seu representante legal nas primeiras 48 horas após a admissão. A informação presente nas três fontes de informação, isto é, processo clínico hospitalar, PDS e a entrevista com o doente/representante legal, foi compilada e os medicamentos foram incluídos na *Best Possible Medication History (BPMH)* da admissão, de acordo com os seguintes critérios:

- a) O medicamento estava presente em pelo menos uma das fontes citadas e o seu uso foi confirmado pelo doente/representante legal;
- b) O uso de um medicamento não sujeito a receita médica foi reportado pelo doente ou representante legal.

A obtenção da BPMH constitui o ponto-chave dos processos de Reconciliação Terapêutica. Efetivamente, segundo a norma da Direção Geral de Saúde, a Reconciliação Terapêutica define-se como o “processo de análise da medicação de um doente, sempre que ocorrem alterações na medicação, com o objetivo de evitar discrepâncias, nomeadamente omissões, duplicações ou doses inadequadas, promovendo a adesão à medicação e contribuindo para a prevenção de incidentes relacionados com a medicação” <sup>192</sup>. Ora, os pontos de transição de cuidados, como por exemplo a admissão hospitalar, transferências ou altas, correspondem a situações em que se deve privilegiar os processos de reconciliação da terapêutica. Inclusivamente, o processo de reconciliação

terapêutica no momento da admissão é a base para todos os processos de reconciliação subsequentes, pelo que a identificação correta e clara dos medicamentos utilizados pelos doentes é fundamental. Para isso, é necessária a criação da BPMH, que deverá incluir o nome dos fármacos, respetivas doses, frequência e vias de administração. Deverá também fornecer informações sobre história prévia de reações de hipersensibilidade, reações adversas ou alergias. Para construção da BPMH são utilizadas diversas fontes de informação, à semelhança do que foi utilizado neste estudo (processo clínico hospitalar, PDS e entrevista com o doente/representante legal).

Foi, assim, obtida a BPMH para cada doente incluído no estudo. Os medicamentos tomados como combinações fixas foram tratados como fármacos individuais. Todos os fármacos foram classificados de acordo com a classificação ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Code*) e, para cada um, foi retirada informação sobre nome, dosagem, forma farmacêutica, via de administração e esquema posológico.

### 3.2. Instrumentos

A carga anticolinérgica foi calculada através da aplicação das escalas ADS, ARS, ACB e o componente anticolinérgico do DBI. Para o cálculo da carga anticolinérgica, foram considerados os fármacos utilizados de forma crónica pelos doentes até à admissão hospitalar, previamente identificados no processo de determinação da BPMH. Os fármacos utilizados em SOS não foram considerados para o cálculo da carga anticolinérgica.

Em relação aos instrumentos utilizados para o cálculo da carga anticolinérgica, as três escalas originam um *score* afinal através da soma individual dos *scores* dos fármacos nelas contidos.

*Anticholinergic Drug Scale (ADS)*: A escala ADS apresenta um total de 117 fármacos com *scores* compreendidos entre 0 e 3:

- *Score 0* – sem atividade anticolinérgica conhecida;
- *Score 1* – fármacos com potencial atividade anticolinérgica, como evidenciado por estudos de ligação a recetores muscarínicos;
- *Score 2* – fármacos com efeitos adversos anticolinérgicos, normalmente em doses excessivas;
- *Score 3* – fármacos com propriedades anticolinérgicas marcadas <sup>117</sup>.

A escala ADS demonstrou a sua validade ao apresentar associação estatisticamente significativa entre *scores* elevados e a SAA, uma medida validada para estimar a carga anticolinérgica de um indivíduo.

A Tabela 8 apresenta os fármacos incluídos na escala ADS e respetivos *scores*.

**Tabela 8 - Anticholinergic Drug Scale (ADS).**

<b>Anticholinergic Drug Scale (ADS)</b>		
Score 1	Score 2	Score 3
Ácido valproico	Carbamazepina	Amitriptilina
Alprazolam	Ciclobenzaprina	Atropina
Amantadina	Cimetidina	Benztropina
Ampicilina	Ciproheptadina	Brofeniramina
Azatioprina	Disopiramida	Carbinoxamina
Bromocriptina	Levomepromazina	Clemastina
Captopril	Loxapina	Clomipramina
Cefalotina	Molindona	Clorfeniramina
Cefamandol	Oxcarbapazepina	Cloropromazina
Cefoxitina	Meperidina	Clozapina
Cetotifeno	Pimozida	Darifenacina
Cicloserina	Ranitidina	Desipramina
Ciclosporina		Diciclomina
Clindamicina		Difenidramina
Clonazepam		Dimenidrato
Clorazepato		Doxepina
Clordiazepóxido		Escopolamina
Clortalidona		Flavoxato
Codeína		Hidroxizina
Dexametasona		Hiosciamina
Diazepam		Imipramina
Digitoxina		Meclizina
Digoxina		Nortriptilina
Diltiazem		Orfenadrina
Dinitrato de isossorbida		Oxibutinina
Dipiridamol		Prociclidina
Estazolam		Prometazina
Famotidina		Propantelina
Fenelzina		Protriptilina
Fentanilo		Tioridazina
Flufenazina		Tolterodina
Fluoxetina		Tri-hexifenidilo
Flurazepam		Trimipramina
Fluticasona-salmeterol		
Fluvoxamina		
Furosemida		
Gentamicina, sulfato		
Hidralazina		
Hidrocortisona		
Isossorbida		
Mononitrato de isossorbida		
Loperamida		
Lorazepam		
Metilprednisolona		
Midazolam		

<b>Anticholinergic Drug Scale (ADS)</b>		
Score 1	Score 2	Score 3
Morfina		
Nifedipina		
Nizatidina		
Olanzapina		
Oxazepam		
Oxicodona		
Pancurónio		
Paroxetina		
Perfenazina		
Piperacilina		
Prednisolona		
Prednisona		
Proclorperazina		
Sertralina		
Temazepam		
Teofilina		
Tiotixeno		
Tramadol		
Triancinolona		
Triantereno		
Triazolam		
Trifluoperazina		
Valproato		
Vancomicina		
Varfarina		

Anticholinergic Risk Scale (ARS): A escala ARS inclui um total de 49 fármacos, com scores que variam entre 0-3:

- Score 0 – potencial anticolinérgico inexistente ou limitado;
- Score 1 – potencial anticolinérgico moderado;
- Score 2 – potencial anticolinérgico forte;
- Score 3 – potencial anticolinérgico muito forte.

No processo de desenvolvimento da escala, os autores consideraram a afinidade para os recetores muscarínicos, as taxas de efeitos anticolinérgicos *versus* placebo em estudos experimentais e uma revisão da literatura sobre os efeitos anticolinérgicos periféricos e centrais <sup>120</sup>. A Tabela 9 apresenta os fármacos incluídos na escala ARS e respetivos scores.

**Tabela 9 - Anticholinergic Risk Scale (ARS).**

<b>Anticholinergic Risk Scale (ARS)</b>		
Score 1	Score 2	Score 3
Carbidopa-levodopa	Amantadina	Amitriptilina
Entacapona	Baclofeno	Atropina
Haloperidol	Cetirizina	Benztropina
Metocarbamol	Cimetidina	Carisoprodol
Metoclopramida	Clozapina	Clorfeniramina
Mirtazapina	Ciclobenzaprina	Clorpromazina
Paroxetina	Desipramina	Ciproheptadina
Pramipexol	Loperamida	Diciclomina
Quetiapina	Loratadina	Difenidramina
Ranitidina	Nortriptilina	Flufenazina
Risperidona	Olanzapina	Hidroxizina
Selegilina	Proclorperazina	Hiosciamina
Trazodona	Pseudoefedrina-tripolidina	Imipramina
Ziprasidona	Tolterodina	Meclizina
		Oxibutinina
		Perfenazine
		Prometazina
		Tioridazina
		Tiotixeno
		Tizanidina
		Trifluoperazina

Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB): A escala ACB contempla um total de 99 fármacos. Baseada numa revisão sistemática da literatura sobre os efeitos da carga anticolinérgica em *outcomes* relacionados com a função cognitiva, os *scores* foram definidos por um painel de peritos que estabeleceu os seguintes critérios de pontuação:

- *Score 1* – fármacos com possíveis efeitos anticolinérgicos, como demonstrado por ensaios de SAA ou ensaios *in vitro* de afinidade para recetores muscarínicos, mas sem efeitos cognitivos negativos relevantes;
- *Scores 2 e 3* – fármacos com efeitos anticolinérgicos estabelecidos e clinicamente relevantes na função cognitiva, tendo como base a permeabilidade da BHE e a associação com o desenvolvimento de *delirium* <sup>193</sup>.

Aos restantes fármacos é atribuído um *score 0*.

A Tabela 10 apresenta os fármacos incluídos na escala ACB e respetivos *scores*.



**Tabela 10 - Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB).**

<b>Anticholinergic Cognitive Burden scale (ACB)</b>		
Score 1	Score 2	Score 3
Alimemazina	Amantadina	Amitriptilina
Alverina	Beladona	Amoxapina
Alprazolam	Carbamazepina	Atropina
Aripiprazol	Ciclobenzaprina	Benztropina
Asenapina	Ciproheptadina	Bronfeniramina
Atenolol	Levomepromazina	Carbinoxamina
Bupropion	Loxapina	Clemastina
Captopril	Molindona	Clomipramida
Cetirizina	Oxcarbazepina	Cloreto de tróspio
Cimetidina	Meperidina	Clorfeniramina
Clidinium	Pimozida	Clorpromazina
Clorazepato	Nefopam	Clozapina
Clortalidona		Darifenacina
Codeína		Desipramina
Colchicina		Diciclomina
Desloratadina		Difenidramina
Diazepam		Dimenidrato
Digoxina		Doxepina
Dipiridamol		Doxilamina
Disopiramida		Escopolamina
Fentanilo		Fesoterodina
Fluvoxamina		Flavoxato
Furosemida		Hidroxizina
Haloperidol		Hiosciamina
Hidralazina		Imipramina
Hidro cortisona		Meclizina
Iloperidona		Metocarbamol
Isossorbida (mononitrato)		Nortriptilina
Levocetirizina		Olanzapina
Loperamida		Orfenadrina
Loratadina		Oxibutinina
Metoprolol		Paroxetina
Morfina		Perfenazina
Nifedipina		Propiverina
Paliperidona		Prometazina
Prednisona		Propantelina
Quinidina		Quetiapina
Ranitidina		Solifenacina
Risperidona		Tioridazina
Teofilina		Tolterodina
Trazodona		Tri-hexifenidilo
Triantereno		Trifluoperazina
Varfarina		Trimipamina
Venlafaxina		

Drug Burden Index (DBI): o DBI calcula a exposição a fármacos anticolinérgicos e sedativos, de acordo com princípios de dose-resposta, tendo em conta a seguinte equação:

$$\text{Total Drug Burden Index} = B_{AC} + B_S,$$

em que  $B_{AC}$  corresponde à carga anticolinérgica e  $B_S$  à carga sedativa <sup>119</sup>.

No presente estudo, apenas foi considerado o componente da carga anticolinérgica ( $B_{AC}$ ) do cálculo do DBI. Assim, o DBI de cada fármaco com propriedades anticolinérgicas foi calculado de acordo com a seguinte equação:

$$\text{Drug Burden Index} = \sum D / (\delta + D),$$

em que  $D$  corresponde à dose diária do fármaco usada pelo doente e  $\delta$  corresponde à dose diária mínima recomendada, como uma estimativa da dose necessária para atingir 50% do efeito anticolinérgico máximo ( $DR_{50}$ ).

A dose mínima recomendada foi definida de acordo com o *British National Formulary* (BNF), considerando-se a dose mínima usada para as indicações mais comuns. A dose mínima recomendada para fármacos utilizados pela população em estudo, mas que não estavam contemplados no BNF, nomeadamente a ciclobenzaprina, o estazolam e o clorazepato, foi retirada do Resumo das Características do Medicamento aprovado em Portugal.

A lista de fármacos utilizada no cálculo do DBI original foi considerada para o cálculo do DBI na população em estudo. Os fármacos que apresentam tanto propriedades anticolinérgicas como sedativas são classificados como anticolinérgicos, tal como foi indicado em estudos anteriores <sup>119, 171, 175</sup>.

### 3.3. Outcomes anticolinérgicos adversos

Foram avaliados *outcomes* adversos anticolinérgicos periféricos e centrais.

#### 3.3.1. Boca seca

A boca seca foi avaliada através da técnica *swab*. Esta técnica consiste na colocação de rolos de algodão com peso previamente estabelecido nos orifícios das glândulas salivares, ficando estes embebidos da saliva neoformada e pesados posteriormente. O aumento do peso do material absorvente num intervalo de tempo fixo permite calcular o fluxo salivar, transformando o resultado de g/min para mL/min. Os rolos foram pesados antes e depois do procedimento, utilizando uma balança eletrónica com sensibilidade 0,01 g <sup>194</sup>. Fluxos salivares inferiores a 0,1 ml/min foram considerados boca seca <sup>195</sup>. O teste foi feito de forma consistente nos doentes incluídos, no que diz

respeito ao momento da colheita. Além disso, os doentes não comiam nem bebiam 1 a 2 horas antes da sessão do teste.

### 3.3.2. Olho seco

O olho seco foi avaliado através do teste de Schirmer. Este teste avalia a secreção lacrimal total e é a soma do fluxo lacrimal reflexo e basal. O teste de Schirmer consiste em colocar uma tira de papel de filtro esterilizada e seca, como 35 mm x 5 mm, na pálpebra inferior, mais especificamente entre o meio e 1/3 lateral. O doente é depois instruído para fechar os olhos. Deverá manter-se assim durante 5 minutos, tempo após o qual a tira é removida. A quantificação da produção de lágrima é feita pela medida do papel filtro que ficou húmida, sendo a sua leitura em mm. Valores inferiores a 10 mm foram considerados como olho seco <sup>196</sup>.

### 3.3.3. Funcionalidade física

A funcionalidade física dos idosos foi avaliada através do questionário Índice de Barthel <sup>197</sup>. O Índice de Barthel é usado para avaliar a capacidade de execução das atividades básicas de vida diária. Este questionário engloba 10 variáveis que descrevem atividades de vida diária e avaliam a mobilidade. No fundo, pretende avaliar o grau de independência para a execução dessas tarefas. Assim, os tópicos incluídos no Índice de Barthel são os seguintes: comer; higiene pessoal; uso dos sanitários; tomar banho; vestir e despir; controlo dos esfíncteres urinários; controlo dos esfíncteres fecais; deambular; transferência da cadeira para a cama; subir e descer escadas. Cada atividade apresenta entre 2 a 4 níveis de dependência, em que 0 corresponde à dependência total e a independência pode ser pontuada com 5, 10 ou 15 pontos. Assim, o *score* final do Índice de Barthel varia entre 0 e 100. Um *score* mais elevado está associado a um maior nível de independência e, por isso, indica uma maior funcionalidade. Os doentes podem ser divididos em 5 níveis de dependência:

- Scores 0-24: dependência total
- Scores 25-49: dependência grave
- Scores 50-74: dependência moderada
- Scores 75-90: dependência ligeira
- Scores 91-100: dependência muito leve ou independência.

A aplicação do Índice de Barthel foi feita durante as primeiras 48 horas da admissão hospitalar. O inquérito foi realizado ao doente incluído no estudo e, quando havia necessidade de esclarecimento, também o representante legal foi consultado para confirmação das informações.

Os doentes com *scores* inferiores ou igual a 90 foram classificados como tendo declínio funcional <sup>162</sup>.

### 3.3.4. Quedas

A ocorrência de quedas foi outro dos *outcomes* clínicos adversos avaliados. Assim, durante as entrevistas com os doentes ou representantes legais, estes foram questionados acerca da ocorrência de quedas nos 6 meses anteriores à admissão hospitalar. Adicionalmente, os processos clínicos hospitalares dos doentes foram consultados, de modo a confirmar ou complementar a informação fornecida.

### 3.3.5. Função cognitiva

A função cognitiva foi avaliada por aplicação do questionário *Mini-Mental State Examination* (MMSE) <sup>198</sup>. O MMSE constitui um dos instrumentos de avaliação da função cognitiva mais utilizado internacionalmente. Apresenta uma ampla variedade de aplicações no âmbito da avaliação do estado cognitivo, desde estudos epidemiológicos, investigação clínica e na prática clínica <sup>199</sup>. Foi traduzido e validado para a população portuguesa por Guerreiro e colaboradores, na década de 90, pelo que foi essa a versão utilizada para a avaliação do estado cognitivo no presente estudo.

O MMSE é um teste clássico de papel/lápis, não cronometrado, e de aplicação fácil <sup>199</sup>.

O teste é constituído por 30 questões pontuadas com valor 0, quando o indivíduo não responde ou dá uma resposta incorreta, ou com valor 1, quando é dada uma resposta correta. A pontuação máxima do teste é 30, sendo que valores mais elevados indicam melhores desempenhos e, por isso, melhor função cognitiva.

O teste MMSE está organizado em 6 domínios cognitivos principais:

- Orientação – 5 itens de orientação temporal e 5 itens de orientação espacial
- Retenção – repetição de 3 palavras (“Pêra, gato, bola”)
- Atenção e cálculo – série de 5 subtrações de três em três, iniciando-se no número 30
- Evocação – o examinado deve evocar espontaneamente a três palavras retidas anteriormente
- Linguagem – divide-se em três tópicos:
  - Dois itens de nomeação (lápis e relógio);
  - Um item de repetição de uma frase (“O rato roeu a rolha”);
  - Um item de compreensão de ordem verbal com três passos (o examinado é instruído a pegar numa folha com a mão direita, dobrar ao meio e colocar num local a designar).
- Compreensão – divide-se em três tópicos:
  - Compreensão de ordem escrita – o indivíduo lê “Feche os olhos” e cumpre o que lê;

- Escrita espontânea – o indivíduo escreve uma frase com sentido e gramaticalmente correta;
- Capacidade construtiva – o indivíduo faz a cópia de dois pentágonos intersectados por dois ângulos <sup>199</sup>.

No presente estudo, um score inferior ou igual a 26 foi considerado como função cognitiva comprometida <sup>174</sup>.

### 3.4. Análise dos dados

A análise descritiva da população em estudo foi feita através do cálculo das médias e desvios-padrão (DP) ou medianas e amplitudes interquartil (em inglês, *interquartil ranges* – IQR) para as variáveis contínuas. Para as variáveis categóricas, foram utilizados os números absolutos e as respetivas percentagens. O teste Shapiro-Wilk (SW) foi usado para avaliar a normalidade da distribuição dos scores das escalas anticolinérgicas e do DBI.

O tamanho da amostra foi calculado utilizando o calculador de tamanho de amostras OpenEpi (CDC; Atlanta, GA) para estudos casos-controlo não emparelhados (<https://www.openepi.com/SampleSize/SSCC.htm>), considerando-se um erro alfa de 0,05, um poder estatístico de 80%, 1:1 na relação casos-controlos, 80% vs. 60% a percentagem de exposição em casos e controlos (*least extreme odds ratio* = 0.38). O tamanho mínimo da amostra calculado variou entre 168, com os métodos de Fleiss, e 188 com o método de Fleiss com correção contínua.

Para avaliar as diferenças probabilísticas nos scores da carga anticolinérgica entre os casos e controlos foi utilizado o teste estatístico Mann-Whitney, com um nível de significância estatística estabelecido de 0,05.

Para estabelecer as medidas de efeito da associação entre os scores das escalas anticolinérgicas e do DBI e os *outcomes* anticolinérgicos adversos foi calculado, em primeiro lugar, o valor d de Cohen, utilizando a *Psychometrica calculator* ([https://www.psychometrica.de/effect\\_size.html](https://www.psychometrica.de/effect_size.html)), baseado nas fórmulas de Fritz e colaboradores. <sup>200</sup>. O d de Cohen representa a magnitude do efeito, tendo em conta os seguintes intervalos recomendados por Cohen <sup>201</sup>:

- 0-0,2 – nenhum efeito
- 0,2-0,5 – pequeno efeito
- 0,5-0,8 – efeito intermédio
- >0,8 – grande efeito.

Adicionalmente, foi calculada a área sob a curva (AUC) das curvas ROC – *Receiver Operating Characteristic*. As curvas ROC consistem numa representação gráfica na qual o eixo das abcissas corresponde ao parâmetro “1-especificidade” e o eixo das ordenadas diz respeito à sensibilidade.

No nosso estudo, as curvas ROC foram utilizadas para estimar a associação entre uma variável contínua (o score de cada escala ou DBI) e a ocorrência de cada *outcome* anticolinérgico adverso. A determinação da AUC das curvas ROC é uma medida de precisão eficaz para determinar a capacidade inerente de uma escala contínua para discriminar entre os indivíduos que têm ou não o *outcome* anticolinérgico, combinando medidas de sensibilidade e especificidade. A AUC pode ser entendida como a possibilidade de um doente, escolhido aleatoriamente, que apresente um *outcome* anticolinérgico adverso ter maior probabilidade de ser avaliado ou classificado como tendo esse efeito do que um doente aleatório que não apresente esse *outcome* <sup>202</sup>. Um valor de AUC igual a 1 representa uma capacidade perfeita para prever o *outcome* anticolinérgico, ou seja, uma excelente capacidade discriminativa, enquanto um resultado de 0,5 representa uma capacidade preditiva nula. Os seguintes intervalos são considerados para os valores de AUC <sup>203</sup>:

- 0,9-1: excelente
- 0,8-0,9: bom
- 0,7-0,8: razoável
- 0,6-0,7: pobre
- 0,5-0,6: fraco <sup>203</sup>.

Adicionalmente, para avaliar o potencial efeito das condições clínicas individuais dos doentes como fatores de confundimento na associação entre os *outcomes* anticolinérgicos adversos e a carga anticolinérgica, foi efetuada uma análise multivariada. Foram consideradas as seguintes covariáveis: idade, sexo, presença de diabetes, doenças autoimunes e outras condições clínicas com potenciais efeitos de desidratação <sup>85</sup>.

Ainda, uma análise de sensibilidade foi feita, através da criação de duas variáveis compostas:

- a) Apresentar mais do que 1 efeito anticolinérgico;
- b) Apresentar mais do que 2 efeitos anticolinérgicos.

A análise de sensibilidade foi feita através do cálculo da AUC das curvas ROC de ambas as variáveis compostas.

## 4. Resultados

### 4.1. População

Um total de 250 doentes com uma média de idade de 81,67 anos (DP= 7,8) e 50% de cada sexo foram incluídos. A idade dos doentes incluídos variou entre 65 e 100 anos, de acordo com a seguinte distribuição por faixas etárias:

- 65-74 anos: 57 doentes (22,8%)

- 75-84 anos: 100 doentes (40%)
- 85-94 anos: 83 doentes (33,2%)
- 95-100 anos: 10 doentes (4%)

Os doentes incluídos tomavam um total de 2556 fármacos, sendo 2386 classificados como medicação crónica e 170 fármacos de uso em SOS. Os fármacos de utilização crónica mais prevalentes pertenceram ao sistema cardiovascular (30,4%) e ao sistema nervoso (20,1%), de acordo com a classificação ATC. Dos 250 doentes incluídos, 53 eram provenientes de lares ou instituições de longa permanência.

No total foram excluídos 140 doentes, sendo 75 do sexo feminino (53,57%). Os motivos de exclusão foram o diagnóstico de patologia demencial ou a utilização dos inibidores da acetilcolinesterase donepezilo e rivastigmina em 95 doentes (67,86%); a incapacidade para responder a inquéritos em 43 doentes (30,71%); e o isolamento de 2 doentes por doença infecto-contagiosa (1,43%).

O diagnóstico mais prevalente na admissão correspondeu às doenças do sistema respiratório (38,8%), maioritariamente a pneumonia (CID-10 2019: J15), seguida de doenças correspondentes ao sistema circulatório (25,6%), sobretudo situações de insuficiência cardíaca descompensada (código CID-10 2019: I50) e doenças do aparelho geniturinário (20,4%), maioritariamente situações de lesão renal aguda (código CID-10 2019: N17) e pielonefrite aguda (código CID-10 2019: N10).

#### 4.2. Escalas e índice de quantificação da carga anticolinérgica

A escala ADS identificou um total de 209 doentes (83,6%) a utilizar, pelo menos, 1 fármaco com efeitos anticolinérgicos. A escala ARS identificou 96 doentes (38,4%), a escala ACB detetou 195 doentes (78%) e o DBI identificou 170 doentes (68%) com, pelo menos, um destes fármacos.

Todas as escalas e o DBI apresentaram uma distribuição não normal, com valores de p no teste Shapiro Wilk inferiores a 0,001, confirmada por inspeção visual dos gráficos Q-Q.

A Tabela II apresenta a análise descritiva dos scores das escalas ADS, ARS, ACB e do DBI.

**Tabela II** - Análise descritiva das escalas ADS, ARS, ACB e DBI.

Escala	Mediana	IQR	Mínimo	Máximo
ADS	2,00	1,00-3,00	0	9
ARS	0,00	0,00-1,00	0	7
ACB	2,00	1,00-3,00	0	11
DBI	0,67	0,00-1,31	0	3,823

IQR – Interquartil range; ADS – Anticholinergic Drug Scale; ARS – Anticholinergic Risk Scale; ACB – Anticholinergic Cognitive Burden Scale; DBI – Drug Burden Index

### 4.3. Outcomes anticolinérgicos adversos

No que diz respeito aos *outcomes* anticolinérgicos adversos da população em estudo, a boca seca (avaliada pela técnica de *swab*), a capacidade funcional (avaliada pelo Índice de Barthel) e a função cognitiva (avaliada pelo MMSE) apresentaram uma distribuição não normal. Um total de 148 doentes (59,2%) apresentaram boca seca (resultados técnica *swab* com valores inferiores a 0,1 ml/min); 141 doentes (56,4%) foram identificados como apresentando declínio funcional (*score* Índice de Barthel  $\leq 90$ ); e 219 doentes (87,6%) apresentaram função cognitiva comprometida. A Tabela 12 apresenta as características descritivas dos referidos *outcomes*. Em relação às quedas, 44 doentes tinham história de quedas nos 6 meses anteriores (17,6%) e 85 doentes (34%) apresentaram olho seco, de acordo com o teste de Schirmer.

**Tabela 12** - Características descritivas dos testes que avaliam os *outcomes* boca seca, declínio funcional e função cognitiva.

<b>Outcomes</b>	<b>Mediana</b>	<b>IQR</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>Teste Swab</b>	0,08	0,07	0,01	0,8
<b>Índice de Barthel</b>	90	60	0	100
<b>MMSE</b>	19	11	5	30

IQR – Interquartil range; MMSE – Mini-Mental State Examination

O teste não-paramétrico de Mann-Whitney, teste típico para avaliar a significância da hipótese nula, foi utilizado para avaliar as diferenças nos *scores* obtidos nas escalas e DBI entre os doentes que apresentaram e não apresentaram os *outcomes* anticolinérgicos em análise. Foi identificada significância estatística para a maioria das associações estudadas (Tabela 13). As exceções foram encontradas para a associação entre quedas e as escalas ADS, ACB e DBI e para a associação entre comprometimento cognitivo e as escalas ADS e ACB (Tabela 13). No entanto, quando se traduzem estas associações baseadas em valores-p para medidas de efeito baseadas no valor *d* de Cohen, são apenas encontradas medidas de efeito grandes ( $d > 0,8$ ) para as associações entre boca seca e a escala ARS, entre a boca seca e o DBI e entre o olho seco e a escala ARS (Tabela 13).



**Tabela 13** - Diferenças entre as distribuições dos scores das escalas e DBI e a ocorrência de *outcomes* anticolinérgicos adversos.

<i>Outcome</i>	Escala	Mediana	IQR	Mediana	IQR	p-value*	Cohen's d
Boca seca		<b>Sim (n=148)</b>		<b>Não (n=102)</b>			
	ADS	2	1-3,75	1,5	0-2	<0,001	0,498
	ARS	1	0-2	0	0-0	<0,001	0,876
	ACB	2	1-4	1	0-2	<0,001	0,728
	DBI	0,750	0,400-1,539	0,125	0-0,667	<0,001	0,803
Olho seco		<b>Sim (n=85)</b>		<b>Não (n=165)</b>			
	ADS	2	1-4	2	1-3	0,020	0,291
	ARS	1	0-2	0	0-0	<0,001	0,819
	ACB	3	1-5	1	0-2	<0,001	0,665
	DBI	0,964	0,450-1,640	0,500	0-0,982	<0,001	0,562
Declínio funcional		<b>Sim (n=141)</b>		<b>Não (n=109)</b>			
	ADS	2	1-3	1	0,5-2,5	0,002	0,389
	ARS	1	0-2	0	0-0	<0,001	0,629
	ACB	2	1-4	1	0-2	0,002	0,390
	DBI	0,714	0,400-1,467	0,400	0-0,690	<0,001	0,616
Quedas		<b>Sim (n=44)</b>		<b>Não (n=206)</b>			
	ADS	2	1-3	2	1-3	0,567	0,071
	ARS	1	0-2	0	0-1	0,029	0,242
	ACB	1,5	1-3,75	2	1-3	0,617	0,062
	DBI	0,690	0,100-1,304	0,500	0-1,117	0,142	0,183
Comprometimento cognitivo		<b>Sim (n=219)</b>		<b>Não (n=31)</b>			
	ADS	2	1-3	1	0-3	0,121	0,193
	ARS	0	0-1	0	0-0	0,018	0,263
	ACB	2	1-3	1	0-3	0,092	0,210
	DBI	0,571	0-1,250	0,400	0-0,750	0,030	0,272
*Teste Mann-Whitney Anticholinergic Drug Scale (ADS), Anticholinergic Risk Scale (ARS), Anticholinergic Cognitive Burden (ACB) scale; Drug Burden Index (DBI)							

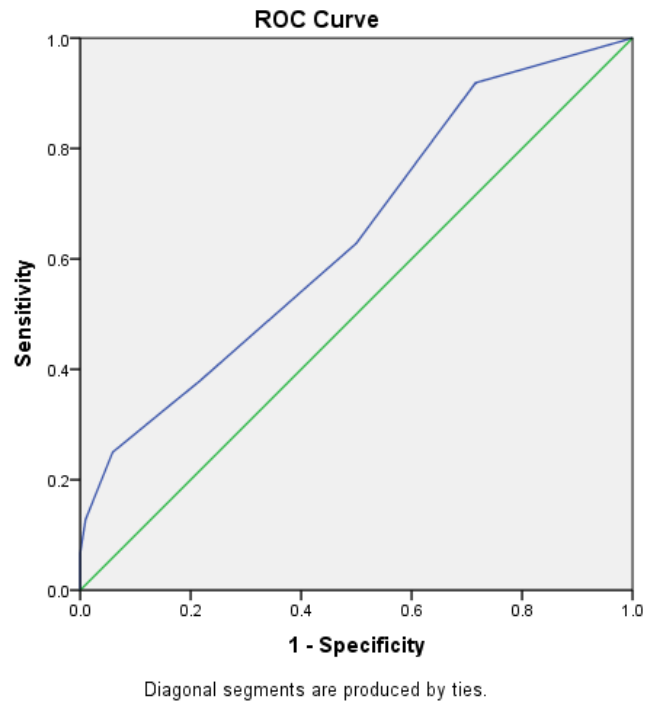
Em relação à associação entre os scores das escalas e do DBI e os *outcomes* anticolinérgicos adversos, utilizando-se a AUC das curvas ROC como medidas de efeito, os resultados variaram de fracos (AUC: 0,5-0,6) a razoáveis (AUC: 0,7-0,8). O valor de AUC mais baixo (0,524; 95%CI 0,428-0,619) foi encontrado para a associação entre quedas e a escala ACB, enquanto o resultado da AUC mais elevado foi encontrado para a associação entre a escala ARS e o *outcome* boca seca (0,736; 95%CI 0,675-0,797) (Tabela 14).

**Tabela 14** - Medidas de efeito (avaliadas como áreas sob a curva) da associação entre os scores das escalas e do DBI e a ocorrência de *outcomes* anticolinérgicos adversos.

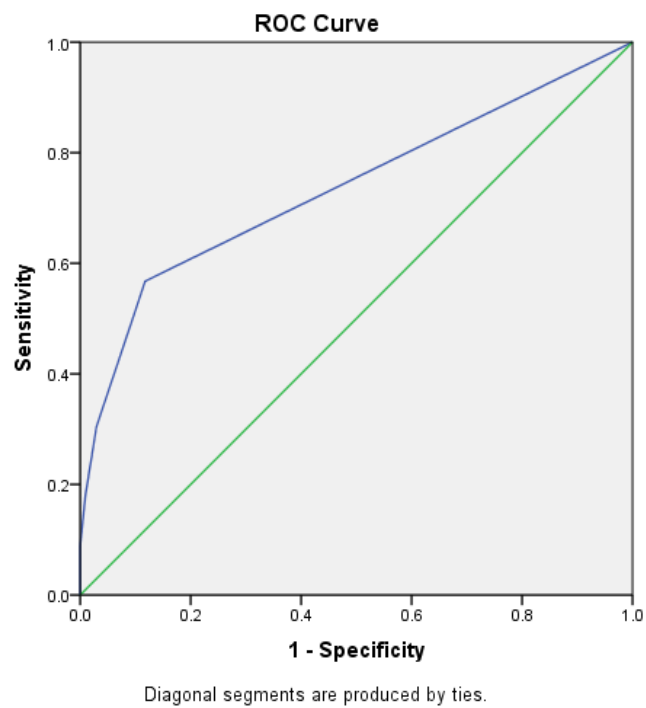
	<b>Escala</b>	<b>AUC</b>	<b>95%CI</b>	<b>p-value</b>
Boca seca	ADS	0,642	0,574-0,711	<0,001
	ARS	0,736	0,675-0,797	<0,001
	ACB	0,701	0,638-0,765	<0,001
	DBI	0,719	0,656-0,782	<0,001
Olho seco	ADS	0,588	0,511-0,665	0,023
	ARS	0,731	0,663-0,800	<0,001
	ACB	0,693	0,621-0,764	<0,001
	DBI	0,665	0,593-0,737	<0,001
Declínio funcional	ADS	0,611	0,541-0,682	0,003
	ARS	0,675	0,609-0,741	<0,001
	ACB	0,612	0,542-0,681	0,002
	DBI	0,672	0,605-0,739	<0,001
Quedas	ADS	0,527	0,434-0,620	0,575
	ARS	0,591	0,496-0,687	0,058
	ACB	0,524	0,428-0,619	0,624
	DBI	0,569	0,477-0,662	0,150
Comprometimento cognitivo	ADS	0,584	0,461-0,707	0,129
	ARS	0,614	0,513-0,716	0,039
	ACB	0,592	0,482-0,702	0,099
	DBI	0,618	0,516-0,721	0,033
Anticholinergic Drug Scale (ADS); Anticholinergic Risk Scale (ARS); Anticholinergic Cognitive Burden (ACB) scale; Drug Burden Index (DBI); Area under curve (AUC); Confidence Interval (CI)				

De seguida, apresentam-se as curvas ROC da associação entre cada um dos *outcomes* em análise (boca seca, olho seco, declínio funcional, quedas e comprometimento cognitivo) e as escalas ADS, ARS, ACB e a equação DBI.

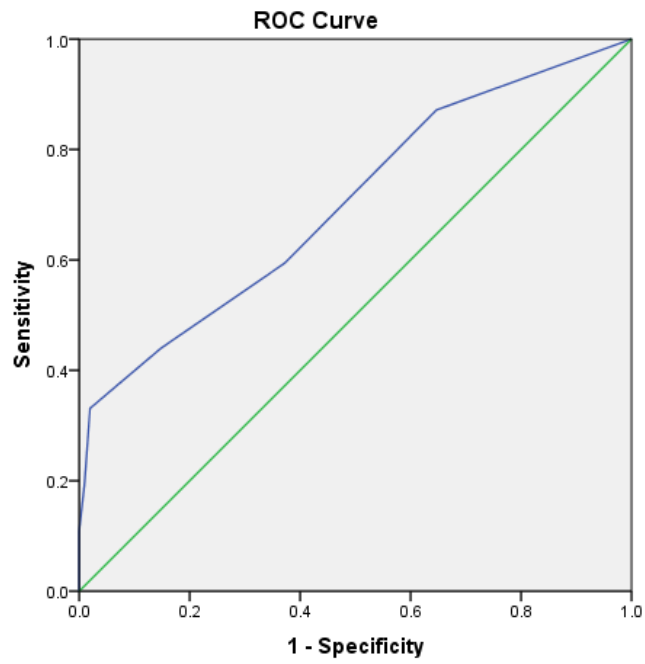
## Boca seca



**Figura 1** - Curva ROC da associação entre os scores da escala ADS e o *outcome* boca seca.

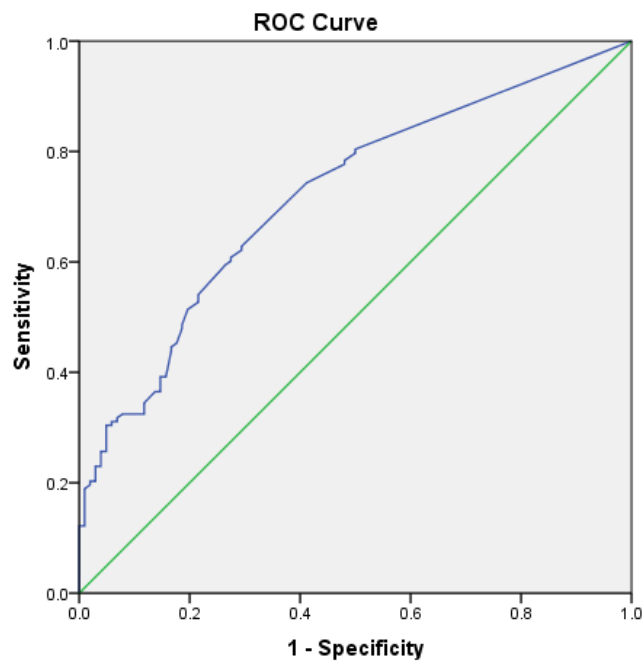


**Figura 2** - Curva ROC da associação entre os scores da escala ARS e o *outcome* boca seca.



Diagonal segments are produced by ties.

**Figura 3** - Curva ROC da associação entre os scores da escala ACB e o *outcome* boca seca.



**Figura 4** - Curva ROC da associação entre os scores do DBI e o *outcome* boca seca.

## Olho seco

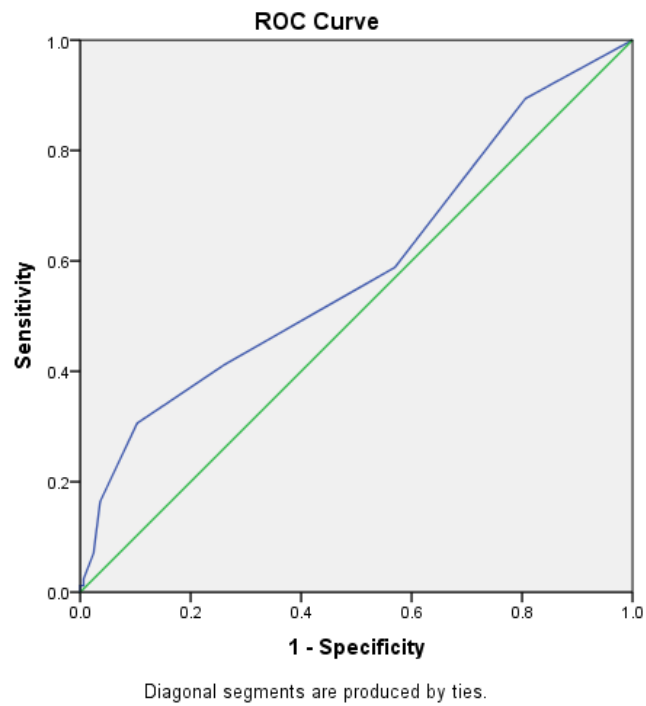


Figura 5 - Curva ROC da associação entre os scores da escala ADS e o *outcome* olho seco.

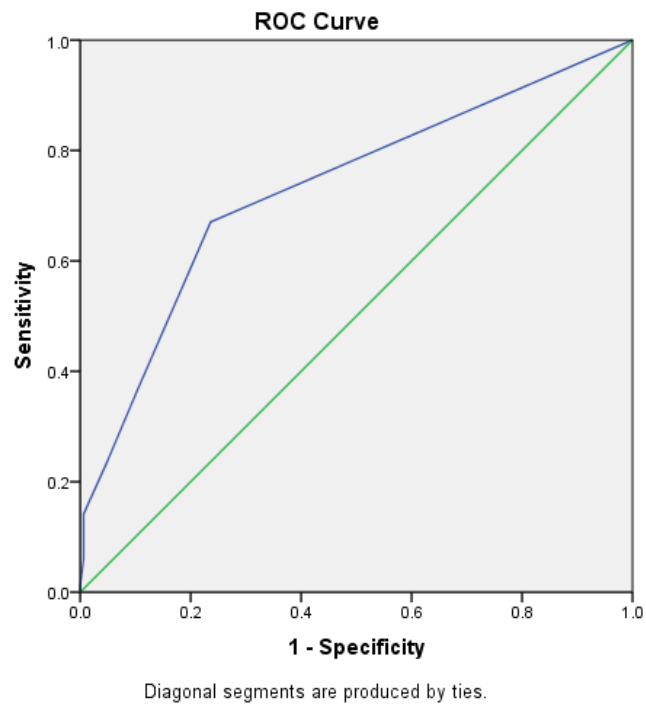
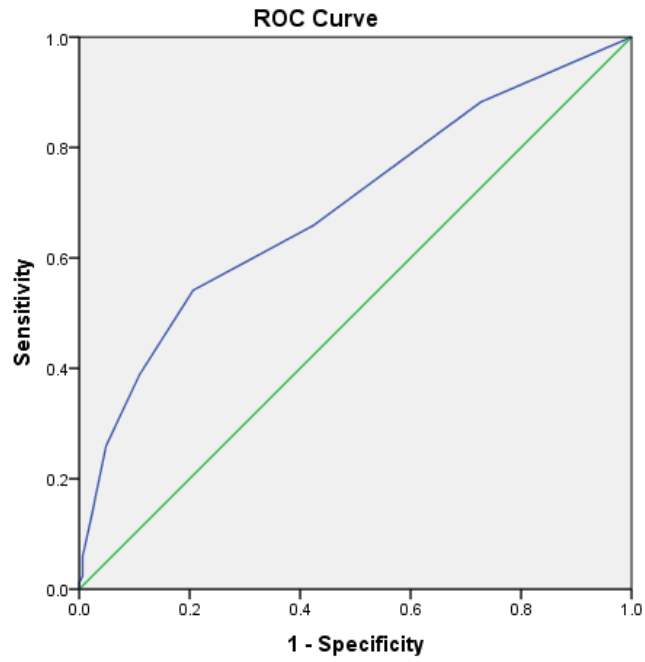
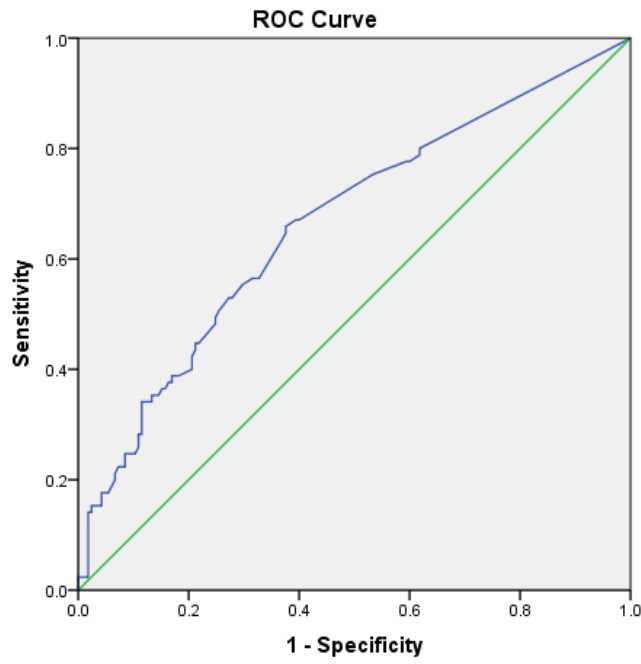


Figura 6 - Curva ROC da associação entre os scores da escala ARS e o *outcome* olho seco.



Diagonal segments are produced by ties.

**Figura 7** - Curva ROC da associação entre os scores da escala ACB e o *outcome* olho seco.



Diagonal segments are produced by ties.

**Figura 8** - Curva ROC da associação entre os scores do DBI e o *outcome* olho seco.

## Declínio funcional

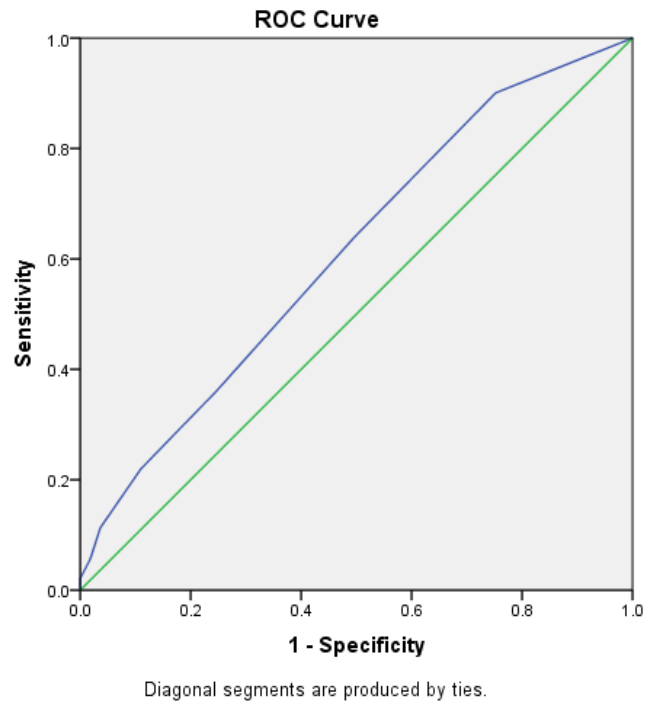


Figura 9 - Curva ROC da associação entre os scores da escala ADS e o *outcome* declínio funcional.

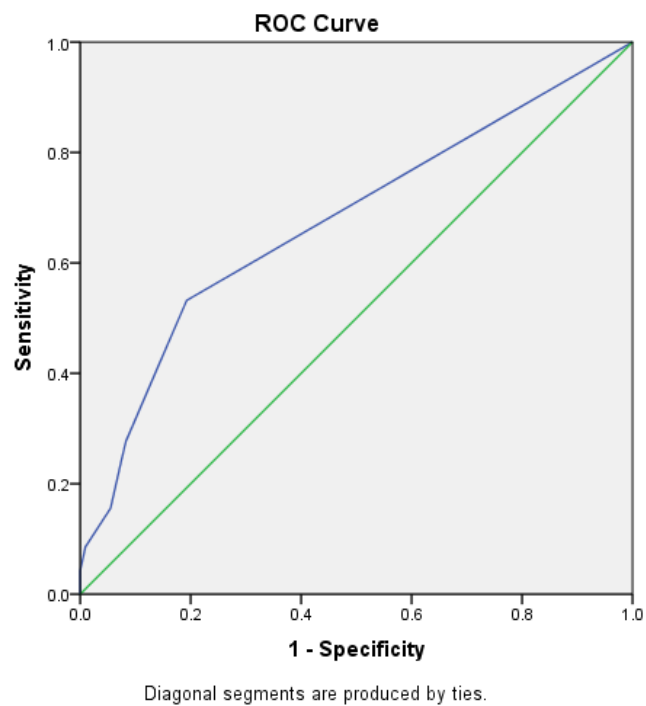
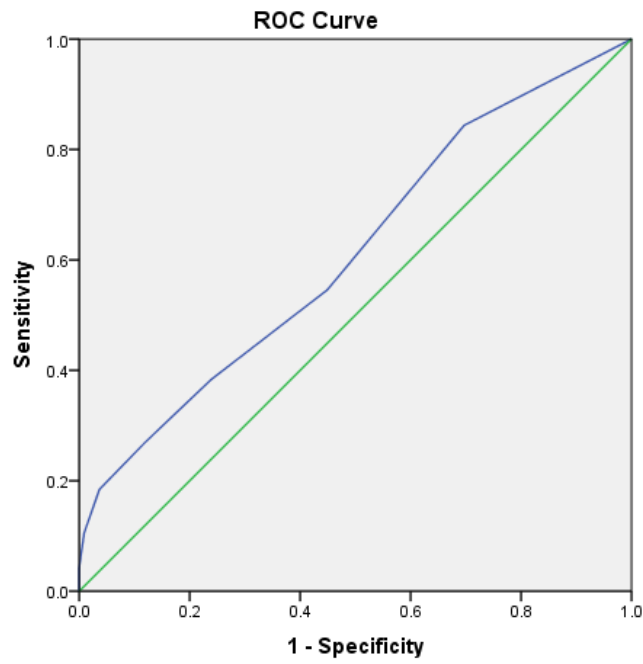
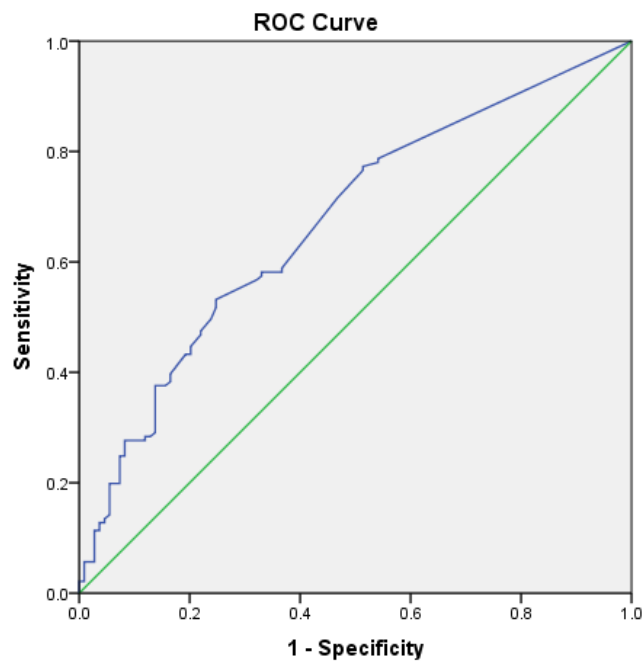


Figura 10 - Curva ROC da associação entre os scores da escala ARS e o *outcome* declínio funcional.



Diagonal segments are produced by ties.

**Figura 11** - Curva ROC da associação entre os scores da escala ACB e o *outcome* declínio funcional.

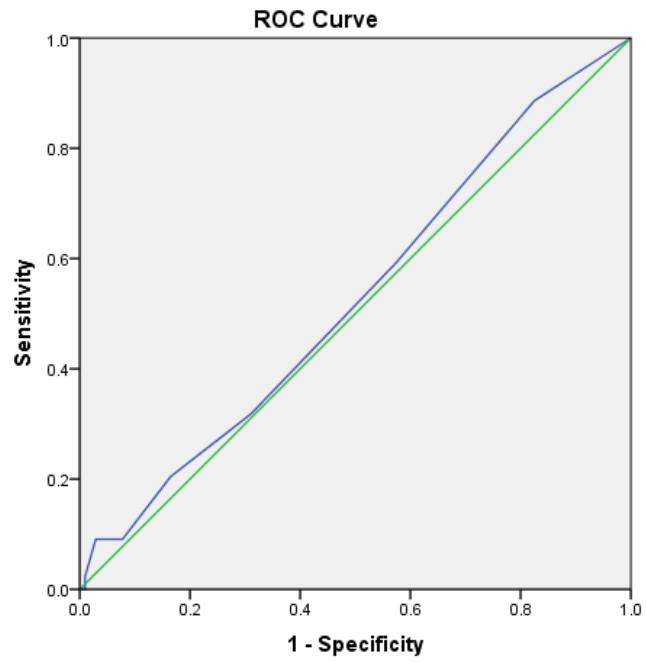


Diagonal segments are produced by ties.

**Figura 12** - Curva ROC da associação entre os scores do DBI e o *outcome* declínio funcional.

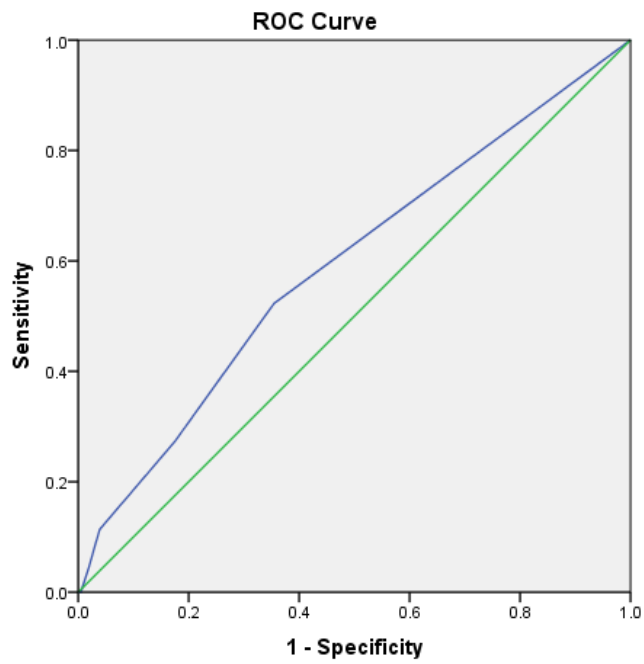


## Quedas



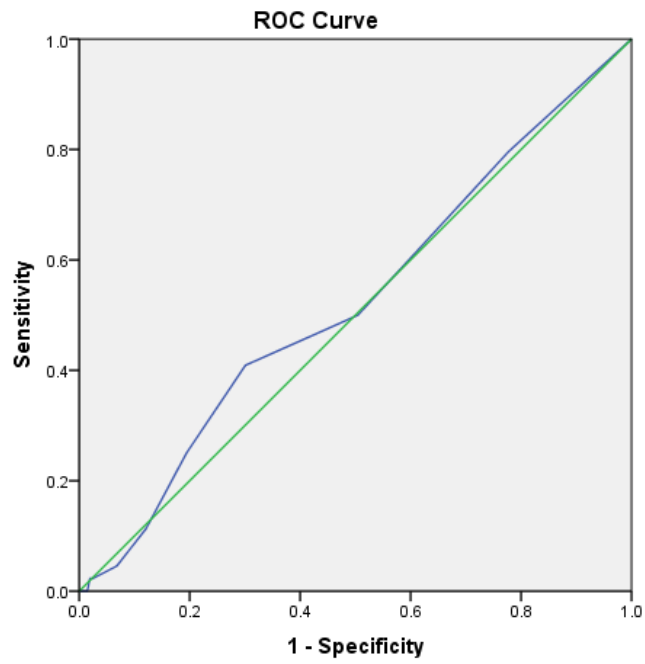
Diagonal segments are produced by ties.

**Figura 13** - Curva ROC da associação entre os scores da escala ADS e o *outcome* quedas.



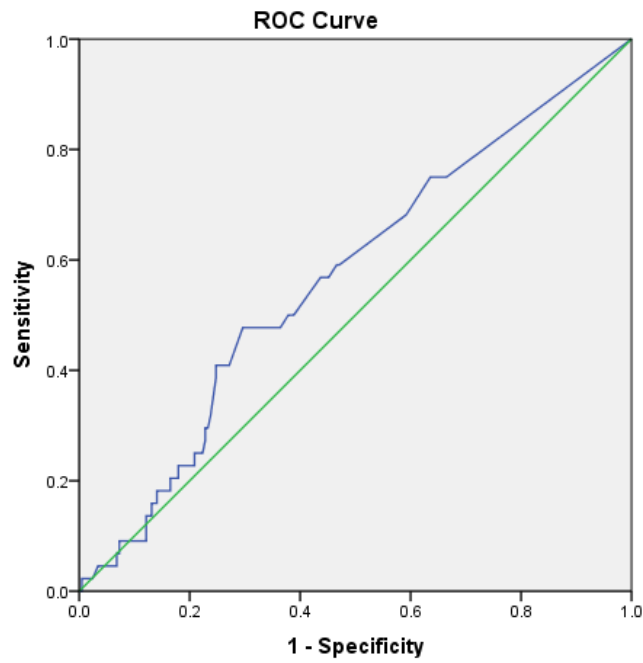
Diagonal segments are produced by ties.

**Figura 14** - Curva ROC da associação entre os scores da escala ARS e o *outcome* quedas.



Diagonal segments are produced by ties.

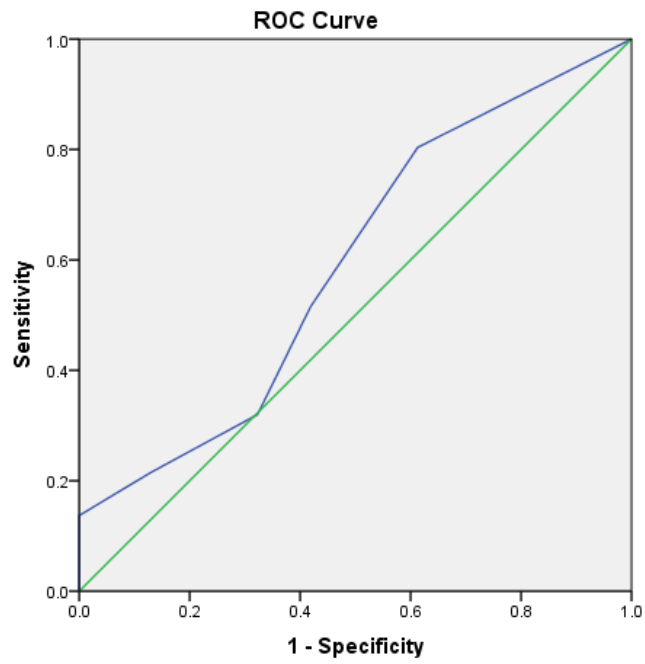
**Figura 15** - Curva ROC da associação entre os scores da escala ACB e o *outcome* quedas.



Diagonal segments are produced by ties.

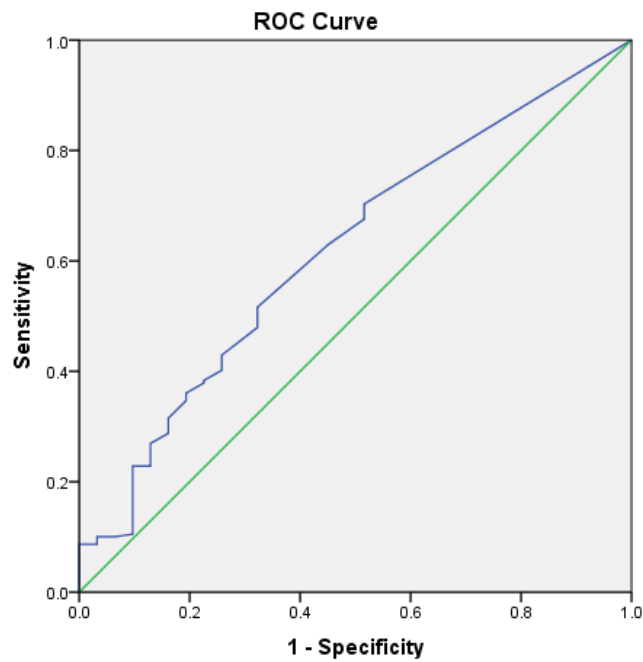
**Figura 16** - Curva ROC da associação entre os scores do DBI e o *outcome* quedas.





Diagonal segments are produced by ties.

**Figura 19** - Curva ROC da associação entre os scores da escala ACB e o *outcome* comprometimento cognitivo.



Diagonal segments are produced by ties.

**Figura 20** - Curva ROC da associação entre os scores do DBI e o *outcome* comprometimento cognitivo.

Em relação à análise multivariada, desenvolvida com o objetivo de identificar a potencial influência das características individuais dos doentes e das suas comorbilidades como fatores de confundimento na associação entre a carga anticolinérgica e os *outcomes* em análise, foram detetadas diferenças estatisticamente significativas entre os *scores* de todas as escalas e do DBI para todos os *outcomes* em análise, exceto para as quedas. O fator idade apresentou associação com a boca seca, declínio funcional e comprometimento cognitivo, mas não com o olho seco. Já o declínio funcional, avaliado através do questionário Índice de Barthel, apresentou também associação com o fator “outras condições clínicas”. As Tabelas 15, 16, 17, 18 e 19 apresentam os resultados da análise multivariada para cada um dos *outcomes* anticolinérgicos em análise.

**Tabela 15** - Análise multivariada da associação entre os *scores* das escalas e equação de quantificação da carga anticolinérgica e o *outcome* boca seca.

BOCA SECA						
Escala		p-value	Odds ratio	95%CI		
				Inferior	Superior	
ADS	<b>Idade</b>	<b>0,021</b>	1,043	1,006	1,081	Nagelkerke R Square = 0,147  Hosmer and Lemeshow p=0,882
	Sexo (feminino)	0,741	1,098	0,631	1,912	
	Diabetes	0,375	1,283	0,740	2,222	
	Doenças auto-ímmunes	0,744	0,755	0,140	4,077	
	Outras condições	0,442	1,555	0,504	4,791	
	<b>ADS_score</b>	<b>&lt;0,001</b>	1,482	1,215	1,807	
	Constante	0,007	0,018			
ARS	<b>Idade</b>	<b>0,016</b>	1,048	1,009	1,089	Nagelkerke R Square = 0,318  Hosmer and Lemeshow p=0,637
	Sexo (feminino)	0,906	1,036	0,576	1,862	
	Diabetes	0,904	1,037	0,572	1,879	
	Doenças auto-ímmunes	0,762	1,302	0,235	7,209	
	Outras condições	0,345	0,517	0,132	2,032	
	<b>ARS_score</b>	<b>&lt;0,001</b>	4,177	2,436	7,161	
	Constante	0,009	0,016			
ACB	<b>Idade</b>	<b>0,015</b>	1,047	1,009	1,086	Nagelkerke R Square = 0,238  Hosmer and Lemeshow p=0,411
	Sexo (feminino)	0,690	1,122	0,638	1,973	
	Diabetes	0,249	1,402	0,790	2,489	
	Doenças auto-ímmunes	0,967	0,965	0,180	5,169	
	Outras condições	0,650	1,312	0,406	4,233	
	<b>ACB_score</b>	<b>&lt;0,001</b>	1,706	1,394	2,089	
	Constante	0,003	0,010			
DBI	<b>Idade</b>	<b>0,005</b>	1,054	1,016	1,093	Nagelkerke R Square = 0,236  Hosmer and Lemeshow p=0,617
	Sexo (feminino)	0,776	0,919	0,515	1,641	
	Diabetes	0,818	1,070	0,604	1,893	
	Doenças auto-ímmunes	0,915	1,099	0,194	6,234	
	Outras condições	0,613	1,343	0,428	4,216	
	<b>DBI_score</b>	<b>&lt;0,001</b>	3,815	2,328	6,253	
	Constante	0,002	0,008			

Anticholinergic Drug Scale (ADS), Anticholinergic Risk Scale (ARS), Anticholinergic Cognitive Burden (ACB) scale; Drug Burden Index (DBI); Confidence Interval (CI)

**Tabela 16** - Análise multivariada da associação entre os scores das escalas e equação de quantificação da carga anticolinérgica e o *outcome* olho seco.

OLHO SECO						
Escala		p-value	Odds ratio	95%CI		
				Inferior	Superior	
ADS	Idade	0,326	1,018	0,982	1,055	Nagelkerke R Square = 0,066 Hosmer and Lemeshow p=0,614
	Sexo (feminino)	0,557	1,183	0,676	2,070	
	Diabetes	0,993	1,002	0,574	1,750	
	Doenças autoimunes	0,348	2,213	0,422	11,613	
	Outras condições	0,389	1,542	0,576	4,124	
	<b>ADS_score</b>	<b>0,010</b>	1,254	1,056	1,488	
	Constante	0,066	0,064			
ARS	Idade	0,225	1,025	0,985	1,066	Nagelkerke R Square = 0,235 Hosmer and Lemeshow p= 0,220
	Sexo (feminino)	0,797	1,081	0,598	1,953	
	Diabetes	0,755	0,908	0,494	1,668	
	Doenças autoimunes	0,123	3,733	0,700	19,900	
	Outras condições	0,549	0,706	0,226	2,206	
	<b>ARS_score</b>	<b>&lt;0,001</b>	2,243	1,680	2,993	
	Constante	0,045	0,037			
ACB	Idade	0,285	1,021	0,983	1,060	Nagelkerke R Square = 0,179 Hosmer and Lemeshow p= 0,256
	Sexo (feminino)	0,719	1,112	0,624	1,980	
	Diabetes	0,803	1,078	0,599	1,940	
	Doenças autoimunes	0,206	2,949	0,553	15,725	
	Outras condições	0,631	1,289	0,458	3,629	
	<b>ACB_score</b>	<b>&lt;0,001</b>	1,495	1,274	1,754	
	Constante	0,033	0,034			
DBI	Idade	0,179	1,026	0,988	1,065	Nagelkerke R Square = 0,125 Hosmer and Lemeshow p= 0,572
	Sexo (feminino)	0,945	1,020	0,573	1,818	
	Diabetes	0,651	0,876	0,494	1,555	
	Doenças autoimunes	0,198	3,026	0,560	16,359	
	Outras condições	0,468	1,445	0,535	3,905	
	<b>DBI_score</b>	<b>&lt;0,001</b>	2,297	1,549	3,408	
	Constante	0,030	0,033			

Anticholinergic Drug Scale (ADS), Anticholinergic Risk Scale (ARS), Anticholinergic Cognitive Burden (ACB) scale; Drug Burden Index (DBI); Confidence Interval (CI)

**Tabela 17** - Análise multivariada da associação entre os scores das escalas e equação de quantificação da carga anticolinérgica e o *outcome* declínio funcional.

Declínio funcional (Índice de Barthel)						
Escala		p-value	Odds ratio	95%CI		
				Inferior	Superior	
ADS	<b>Idade</b>	<b>&lt;0,001</b>	1,113	1,069	1,159	Nagelkerke R Square = 0,263 Hosmer and Lemeshow p=0,164
	Sexo (feminino)	0,731	1,107	0,620	2,978	
	Diabetes	0,079	0,592	0,330	1,063	
	Doenças auto-imunes	0,171	0,203	0,021	1,991	
	<b>Outras condições</b>	<b>0,035</b>	4,313	1,112	16,723	
	<b>ADS_score</b>	<b>0,005</b>	1,315	1,086	1,593	
	Constante	<0,001	0,000			
ARS	<b>Idade</b>	<b>&lt;0,001</b>	1,124	1,077	1,172	Nagelkerke R Square = 0,326 Hosmer and Lemeshow p=0,578
	Sexo (feminino)	0,801	1,078	0,599	1,942	
	<b>Diabetes</b>	<b>0,026</b>	0,498	0,270	0,919	
	Doenças auto-imunes	0,333	0,329	0,035	3,118	
	Outras condições	0,134	3,095	0,706	13,567	
	<b>ARS_score</b>	<b>&lt;0,001</b>	2,038	1,462	2,842	
	Constante	0,045	0,000			
ACB	<b>Idade</b>	<b>&lt;0,001</b>	1,115	1,071	1,161	Nagelkerke R Square = 0,274 Hosmer and Lemeshow p=0,361
	Sexo (feminino)	0,552	1,189	0,672	2,104	
	Diabetes	0,087	0,598	0,331	1,079	
	Doenças auto-imunes	0,230	0,254	0,027	2,386	
	<b>Outras condições</b>	<b>0,036</b>	4,329	1,097	17,087	
	<b>ACB_score</b>	<b>0,002</b>	1,294	1,102	1,520	
	Constante	0,033	0,000			
DBI	<b>Idade</b>	<b>&lt;0,001</b>	1,129	1,129	1,178	Nagelkerke R Square = 0,332 Hosmer and Lemeshow p=0,579
	Sexo (feminino)	0,766	0,912	0,912	1,671	
	<b>Diabetes</b>	<b>0,019</b>	0,477	0,477	0,883	
	Doenças auto-imunes	0,286	0,292	0,292	2,805	
	<b>Outras condições</b>	<b>0,041</b>	4,307	4,307	17,464	
	<b>DBI_score</b>	<b>&lt;0,001</b>	2,981	2,981	4,760	
	Constante	<0,001	0,033			

*Anticholinergic Drug Scale (ADS), Anticholinergic Risk Scale (ARS), Anticholinergic Cognitive Burden (ACB) scale; Drug Burden Index (DBI); Confidence Interval (CI)*

**Tabela 18** - Análise multivariada da associação entre os scores das escalas e equação de quantificação da carga anticolinérgica e o *outcome* quedas.

Quedas						
Escala		p-value	Odds ratio	95%CI		
				Inferior	Superior	
ADS	Idade	0,191	1,030	0,986	1,076	Nagelkerke R Square = 0,017 Hosmer and Lemeshow p=0,296
	Sexo (feminino)	0,749	0,894	0,450	1,775	
	Diabetes	0,597	0,834	0,425	1,636	
	Doenças auto-imunes	0,939	1,090	0,122	9,765	
	Outras condições	0,762	1,199	0,370	3,889	
	ADS_score	0,461	1,081	0,879	1,329	
	Constante	0,032	0,019			
ARS	Idade	0,185	1,031	0,986	1,078	Nagelkerke R Square = 0,040 Hosmer and Lemeshow p=0,118
	Sexo (feminino)	0,658	0,859	0,438	1,685	
	Diabetes	0,577	0,824	0,417	1,628	
	Doenças auto-imunes	0,813	1,304	0,145	11,753	
	Outras condições	0,795	0,846	0,239	2,995	
	<b>ARS_score</b>	<b>0,039</b>	1,295	1,013	1,654	
	Constante	0,030	0,017			
ACB	Idade	0,195	1,029	0,985	1,076	Nagelkerke R Square = 0,014 Hosmer and Lemeshow p=0,117
	Sexo (feminino)	0,856	0,940	0,482	1,835	
	Diabetes	0,603	0,836	0,426	1,641	
	Doenças auto-imunes	0,918	1,122	0,125	10,056	
	Outras condições	0,718	1,242	0,383	4,027	
	ACB_score	0,733	1,030	0,870	1,219	
	Constante	0,033	0,021			
DBI	Idade	0,154	1,033	0,988	1,080	Nagelkerke R Square = 0,027 Hosmer and Lemeshow p=0,981
	Sexo (feminino)	0,596	0,830	0,416	1,655	
	Diabetes	0,501	0,792	0,401	1,563	
	Doenças auto-imunes	0,846	1,244	0,138	11,219	
	Outras condições	0,837	1,132	0,348	3,680	
	DBI_score	0,138	1,407	0,896	2,210	
	Constante	0,024	0,014			

*Anticholinergic Drug Scale (ADS), Anticholinergic Risk Scale (ARS), Anticholinergic Cognitive Burden (ACB) scale; Drug Burden Index (DBI); Confidence Interval (CI)*



**Tabela 19** - Análise multivariada da associação entre os scores das escalas e equação de quantificação da carga anticolinérgica e o *outcome* comprometimento cognitivo.

Comprometimento cognitivo						
Escala		p-value	Odds ratio	95%CI		
				Inferior	Superior	
ADS	<b>Idade</b>	<b>&lt;0,001</b>	1,143	1,078	1,213	Nagelkerke R Square = 0,227 Hosmer and Lemeshow p=0,044
	Sexo (feminino)	0,409	0,697	0,296	1,642	
	Diabetes	0,331	0,655	0,280	1,536	
	Doenças auto-imunes	0,989	388*10 <sup>6</sup>	0,000	-	
	Outras condições	0,998	234*10 <sup>6</sup>	0,000	-	
	ADS_score	0,436	1,109	0,855	1,437	
	Constante	0,000	0,000			
ARS	<b>Idade</b>	<b>&lt;0,001</b>	1,143	1,078	1,213	Nagelkerke R Square = 0,239 Hosmer and Lemeshow p=0,391
	Sexo (feminino)	0,318	0,644	0,272	1,528	
	Diabetes	0,298	0,637	0,272	1,488	
	Doenças auto-imunes	0,999	458*10 <sup>6</sup>	0,000	-	
	Outras condições	0,998	204*10 <sup>6</sup>	0,000	-	
	ARS_score	0,143	1,392	0,894	2,165	
	Constante	0,000	0,000			
ACB	<b>Idade</b>	<b>&lt;0,001</b>	1,143	1,078	1,213	Nagelkerke R Square = 0,241 Hosmer and Lemeshow p=0,040
	Sexo (feminino)	0,369	0,677	0,289	1,586	
	Diabetes	0,399	0,692	0,295	1,628	
	Doenças auto-imunes	0,999	424*10 <sup>6</sup>	0,000	-	
	Outras condições	0,998	216*10 <sup>6</sup>	0,000	-	
	ACB_score	0,120	1,220	0,949	1,567	
	Constante	0,000	0,000			
DBI	<b>Idade</b>	<b>&lt;0,001</b>	1,147	1,081	1,218	Nagelkerke R Square = 0,258 Hosmer and Lemeshow p=0,114
	Sexo (feminino)	0,205	0,566	0,234	1,366	
	Diabetes	0,241	0,597	0,252	1,414	
	Doenças auto-imunes	0,999	437*10 <sup>6</sup>	0,000	-	
	Outras condições	0,998	209*10 <sup>6</sup>	0,000	-	
	<b>DBI_score</b>	<b>0,030</b>	2,058	1,073	3,947	
	Constante	<0,001	0,000			

*Anticholinergic Drug Scale (ADS), Anticholinergic Risk Scale (ARS), Anticholinergic Cognitive Burden (ACB) scale; Drug Burden Index (DBI); Confidence Interval (CI)*

Relativamente à análise de sensibilidade, não houve qualquer melhoria na capacidade preditiva com nenhuma das variáveis compostas, isto é, quando consideradas as variáveis “mais do que 1” e “mais do que 2 *outcomes* anticolinérgicos”, comparando com o *outcome* que apresentou maiores valores de associação nas análises prévias, ou seja, com a boca seca (Tabela 20).

**Tabela 20** - Análise de sensibilidade usando duas variáveis compostas.

	<b>Boca seca</b>	<b>Mais do que 1 efeito*</b>	<b>Mais do que 2 efeitos*</b>
<b>Escala</b>	<b>AUC (95%CI)</b>	<b>AUC (95%CI)</b>	<b>AUC (95%CI)</b>
<b>ADS</b>	0,642 (0,574-0,711)	0,670 (0,591-0,748)	0,600 (0,530-0,670)
<b>ARS</b>	0,736 (0,675-0,797)	0,725 (0,661-0,788)	0,746 (0,685-0,807)
<b>ACB</b>	0,701 (0,638-0,765)	0,685 (0,614-0,757)	0,665 (0,598-0,731)
<b>DBI</b>	0,719 (0,656-0,782)	0,757 (0,691-0,822)	0,686 (0,621-0,752)

\*Efeitos considerados: boca seca, olho seco, declínio funcional, quedas, comprometimento cognitivo  
*Anticholinergic Drug Scale (ADS); Anticholinergic Risk Scale (ARS); Anticholinergic Cognitive Burden (ACB) scale; Drug Burden Index (DBI); Área sob a curva (AUC); Confidence Interval (CI)*

## 5. Discussão

Numa população de idosos admitidos em enfermarias de medicina interna, quase todas as associações entre os scores das escalas e equação de quantificação da carga anticolinérgica e os *outcomes* anticolinérgicos adversos foram estatisticamente significativas, de acordo com o teste estatístico Mann-Whitney. Contudo, as medidas de efeito dessas associações, avaliadas através do cálculo da AUC das curvas ROC, demonstraram que as associações variaram de fracas (valor mínimo de AUC = 0,524) a razoáveis (valor máximo de AUC = 0,736).

Vários estudos já reportaram a associação entre a carga anticolinérgica, medida por escalas e índices de quantificação, e *outcomes* anticolinérgicos adversos. De facto, 6 revisões sistemáticas compilaram a evidência existente sobre estas associações<sup>84, 88, 100, 102, 110, 111</sup> e todas mostraram que os diferentes instrumentos apresentam níveis de associação diferentes com os *outcomes* anticolinérgicos adversos. Estas discrepâncias podem ser resultado das diferentes metodologias usadas para a criação dos vários instrumentos, bem como dos diferentes métodos de validação utilizados no desenvolvimento dos mesmos. Este aspeto pode ser responsável pelas inconsistências encontradas, no que diz respeito à forma como os fármacos com efeitos anticolinérgicos foram identificados e classificados. Efetivamente, Salahudeen sublinhou a classificação subjetiva da atividade anticolinérgica por painéis de peritos, o que é altamente dependente do grau de conhecimento dos mesmos<sup>100</sup>. Além disso, as diferenças na seleção dos *outcomes*, as métricas utilizadas para os avaliar e a grande heterogeneidade dos contextos clínicos nos quais os *outcomes* foram validados contribuem também para as diferenças encontradas. Particularmente em relação à seleção dos *outcomes*, aqueles que são mais frequentemente reportados na literatura incluem *outcomes* cognitivos (comprometimento cognitivo, confusão, tonturas, *delirium*), *outcomes* funcionais e físicos (atividades básicas e instrumentais de vida diária, performance física, boca seca, obstipação), quedas, a SAA, hospitalização, tempo de internamento hospitalar e mortalidade.

Um elevado número de escalas e índices de quantificação anticolinérgica já foi desenvolvido. O trabalho publicado por Welsh e colaboradores, em 2018, consistiu numa *overview* das revisões

sistemáticas publicadas e identificou um total de 18 ferramentas <sup>110</sup>. Mais recentemente, a revisão sistemática desenvolvida por Lisibach identificou 19 ferramentas, tendo apresentado algumas escalas que o trabalho de Welsh não identificou <sup>111</sup>. Ainda assim, ambas as revisões sistemáticas demonstram que as ferramentas mais frequentemente validadas para a predição de *outcomes* anticolinérgicos são as escalas ADS, ARS, ACB e a equação DBI. Adicionalmente, são também as ferramentas que foram utilizadas num maior número de participantes, estando o DBI na posição cimeira, seguido pelas escalas ARS, ADS e ACB, respetivamente <sup>110</sup>.

A revisão desenvolvida por Welsh e colaboradores revela que a maioria dos estudos que avaliam os *outcomes* mortalidade, *delirium* e função física reportam uma associação com carga anticolinérgica elevada. Em relação aos estudos incluídos nesta revisão que se debruçaram na função cognitiva, embora a maior parte apresente associação com a carga anticolinérgica, aqueles que não encontraram associação envolveram um número superior de participantes. Nesta revisão, todos os estudos que foram validados para os *outcomes* quedas e hospitalização revelaram uma associação positiva com as escalas ARS e DBI e ADS, ARS e DBI, respetivamente.

É importante notar que grande parte da evidência existente sobre a associação entre os instrumentos de quantificação da carga anticolinérgica é baseada em valores p e na identificação de associações significativas. Contudo, a adoção desta abordagem estatística é alvo de debate pela comunidade científica. De facto, a *American Statistical Association* (ASA) publicou, recentemente, uma edição incluindo 43 artigos sobre valores p e significância estatística e outros tópicos relacionados, nomeadamente os testes estatísticos de hipótese nula, o tamanho da amostra e alternativas ao valor p <sup>204</sup>. Schreiber defende que reportar apenas os valores p e dicotomizar os resultados dos valores p em significativos ou não significativos não é suficiente para perceber os resultados na sua plenitude <sup>205</sup>. Alternativamente, reportar as medidas de efeito das associações tem sido encorajado, uma vez que, desse modo, revela-se a magnitude das diferenças encontradas e não apenas que a diferença existe <sup>206</sup>.

No nosso estudo, praticamente todas as associações entre as escalas e a equação DBI e os *outcomes* adversos demonstraram diferenças estatisticamente significativas, avaliando-se, para isso, os valores p obtidos. No entanto, a análise das AUC das curvas ROC demonstrou que nenhuma escala ou o DBI apresentaram associação considerada “boa” ou “excelente” na sua capacidade para prever os efeitos anticolinérgicos. De facto, a maioria das associações encontradas foi classificada como “fraca” ou “pobre”. Ainda assim, a escala ARS foi aquela que apresentou valores de medidas de efeito ligeiramente melhores, em relação aos outros três instrumentos em análise. Efetivamente, os criadores da escala ARS tiveram o objetivo de criar uma escala com capacidade preditiva tanto para os *outcomes* adversos periféricos, como para os centrais <sup>120</sup>. Deste modo, é expectável que tenha obtido os valores de AUC superiores para todos os *outcomes* analisados, à exceção do comprometimento cognitivo, em que a escala DBI apresentou uma medida de efeito ligeiramente

superior. Além deste aspeto, o estudo foi desenvolvido num contexto hospitalar e a literatura demonstra que a escala ARS é a mais frequentemente utilizada neste contexto clínico e também em lares <sup>110</sup>.

Em relação aos efeitos anticolinérgicos periféricos, a escala ARS foi a que demonstrou maior associação com todos os *outcomes* em estudo, seguida do DBI e da escala ACB, tendo sido a escala ADS a que revelou menor capacidade preditiva. A associação entre as ferramentas em análise e a existência de boca seca tinha sido apenas estudada para as escalas ARS e ADS, sendo que tanto uma como outra demonstraram uma associação positiva <sup>120, 154</sup>. A associação com olhos secos foi apenas estudada para a escala ARS <sup>120</sup>, que foi também a escala que revelou os melhores resultados no presente estudo. A pior performance da escala ADS no que diz respeito à associação com os efeitos periféricos é, de certa forma, surpreendente. Efetivamente, a escala foi validada tendo em conta o ensaio de determinação da SAA, um parâmetro laboratorial que avalia a atividade anticolinérgica periférica. Além disso, não está de acordo com o estudo previamente realizado por Kersten e colaboradores.

A revisão sistemática desenvolvida por Villalba-Moreno que avaliou o uso das escalas e índices e a sua associação com *outcomes* adversos em idosos com multimorbilidade revelou que o aumento da carga anticolinérgica, medida pelas ferramentas em análise, estava associado a um declínio funcional <sup>102</sup>. Também Wouters e colaboradores revelaram, num estudo de revisão, que *scores* de DBI elevados estavam consistentemente associados a comprometimento da capacidade funcional <sup>207</sup>. No presente estudo, os efeitos do declínio funcional, avaliados através da aplicação do Índice de Barthel, apresentaram uma associação maior com os *scores* da escala ARS e com os *scores* do DBI, o que está de acordo com a literatura <sup>110</sup>.

Em relação ao declínio cognitivo, ele constitui provavelmente um dos *outcomes* mais difíceis de avaliar. Whalley e colaboradores desenvolveram um estudo que confirmou dados previamente publicados sobre a associação positiva entre o uso de fármacos com atividade anticolinérgica e o comprometimento cognitivo. Contudo, este estudo demonstrou que estes doentes não progrediam para estados demenciais. Assim, a exclusão dos doentes com diagnóstico de demência não deverá influenciar as análises de associação no nosso estudo <sup>127</sup>. No presente estudo, a equação DBI e a escala ARS foram as ferramentas que apresentaram uma maior associação com comprometimento cognitivo, sendo a escala ADS a que revelou uma magnitude de efeito mais pobre. Em relação à escala ADS, ao contrário do que aconteceu para os efeitos adversos periféricos, esta baixa capacidade preditiva é mais expectável e pode ser explicada pelo facto de esta escala ter sido desenvolvida com base na determinação da SAA, sem se ter focado nos efeitos cognitivos dos fármacos <sup>117</sup>. No que diz respeito à escala ACB, ela foi especificamente desenvolvida para identificar a severidade dos fármacos com propriedades anticolinérgicas nos efeitos cognitivos. No entanto, no nosso estudo, a escala apresentou uma associação fraca, com um valor de AUC de 0,592. Quanto

ao DBI, foi o instrumento que revelou uma maior magnitude de efeito em relação ao comprometimento cognitivo. Contudo, a literatura apresenta dados pouco consistentes no que diz respeito à associação entre este instrumento e a função cognitiva <sup>119, 163, 169</sup>.

As quedas constituem o *outcome* que apresentou o nível de associação mais baixo com as ferramentas em análise. Os testes probabilísticos baseados na hipótese nula revelaram não existir associação significativa com as escalas ADS, ACB e o instrumento DBI. Quando nos debruçamos sobre os resultados da AUC das curvas ROC, todos eles se encaixam na gama de valores com capacidade preditiva fraca, tendo sido 0,527, 0,591, 0,524, e 0,569 para as escalas ADS, ARS, ACB e DBI, respetivamente, o que representa uma associação quase nula. Um estudo recente, que se baseou numa base de dados de grandes dimensões (EPIC-Norfolk), demonstrou uma associação ligeira a moderada entre a hospitalização por quedas e o uso de fármacos anticolinérgicos, durante um período de 19 anos de *follow-up*, sendo essa associação ainda mais fraca para indivíduos com mais de 60 anos. Contudo, este estudo não mostrou nenhuma explicação para o facto de a população idosa apresentar um decréscimo na associação descrita <sup>180</sup>.

As escalas de quantificação da carga anticolinérgica analisadas categorizam os fármacos com base na sua potência anticolinérgica hipotética, sendo que as diferentes escalas compilam fármacos diferentes e com *scores* que revelam, por vezes, uma heterogeneidade considerável. Um exemplo claro destas inconsistências na seleção dos fármacos com atividade anticolinérgica que fazem parte das escalas é a ausência de fármacos cujo mecanismo de ação primário é, precisamente, o antagonismo dos recetores muscarínicos, como por exemplo o brometo de ipratrópio, brometo de tiotrópio ou o biperideno.

A *performance* limitada que a escala ADS demonstrou poderá estar relacionada com o seu processo de desenvolvimento. Efetivamente, esta escala resultou de um trabalho no qual um painel de peritos avaliou e classificou fármacos, tendo como base valores de SAA e não considerando a capacidade para atravessar a BHE, aspeto fundamental para o desenvolvimento de efeitos anticolinérgicos centrais <sup>101, 154</sup>. Pelo contrário, a escala ARS apresentou os melhores resultados quanto à associação com os *outcomes* anticolinérgicos. De facto, a criação desta escala conciliou a análise da constante de dissociação para os recetores muscarínicos com a prevalência dos efeitos anticolinérgicos adversos reportados na Micromedex <sup>120</sup>. Além disso, foi validada tendo em conta a prevalência de *outcomes* periféricos e centrais.

Todas as escalas têm em comum o facto de não considerarem as doses dos fármacos no cálculo da carga anticolinérgica, o que representa uma limitação importante. Por outro lado, a equação DBI adota uma abordagem diferente, que se baseia em princípios dose/resposta, embora utilize uma lista subjetiva de fármacos com propriedades anticolinérgicas. No presente estudo, foi considerada a lista original aplicada por Hilmer e colaboradores, o que pode ter resultado na não inclusão de

fármacos com propriedades anticolinérgicas que estão comercializados no nosso país. Efetivamente, são necessários mais estudos que discutam a influência de usar listas diferentes no cálculo do DBI.

Além deste facto, as escalas e o DBI não consideram a duração do uso dos fármacos. Efetivamente, para alguns fármacos, a influência da duração do uso e o início dos efeitos pode ser diferente. Além destes aspetos, as características individuais também podem condicionar uma maior suscetibilidade aos efeitos dos fármacos, nomeadamente a função renal, as comorbilidades ou a polimedicação. Todos estes aspetos podem afetar a capacidade preditiva das ferramentas de avaliação da carga anticolinérgica. Deste modo, o uso destes instrumentos como ferramentas que guiam as práticas de prescrição deve ser cuidadoso.

O nosso estudo não teve como objetivo a criação de um modelo preditivo baseado nestas ferramentas, mas sim a avaliação da associação das mesmas com os *outcomes* em análise. Um modelo preditivo deve não só discriminar os doentes em risco de desenvolver o evento adverso daqueles que não o farão, mas também calibrar as estimativas de risco <sup>208</sup>. No entanto, uma importante implicação para a prática clínica do presente estudo reside no facto de estes instrumentos serem recomendados como critérios explícitos para usar em procedimentos de revisão da medicação <sup>20</sup>. Ao projetar uma recomendação num serviço de revisão da medicação para idosos, o uso de medicamentos com atividade anticolinérgica e, conseqüentemente, a carga anticolinérgica, é provavelmente o único fator de risco modificável que os profissionais de saúde podem considerar para evitar a ocorrência de eventos adversos anticolinérgicos. Neste contexto, as medidas de efeito da associação entre os scores dessas ferramentas e o evento adverso anticolinérgico representam, no fundo, a capacidade de prevenir os resultados negativos dos doentes.

### 5.1. Limitações

O presente estudo tem algumas limitações. Efetivamente, os resultados que obtivemos estão limitados aos idosos admitidos em enfermarias de medicina interna. Estes idosos poderão apresentar condições e determinantes específicos que podem influenciar a generalização dos nossos resultados. Além deste aspeto, os fármacos utilizados no hospital não foram incluídos no nosso estudo. No entanto, a avaliação dos *outcomes* em análise foi feita nas primeiras 48 horas após a admissão dos doentes, o que significa que a potencial influência dos efeitos anticolinérgicos dos fármacos hospitalares é muito limitada. Adicionalmente, a avaliação das quedas foi feita através do autorrelato dos doentes incluídos ou por confirmação nos processos clínicos hospitalares e no Registo de Saúde Eletrónico, o que poderá, em alguns casos, ser impreciso. Finalmente, o cálculo do DBI foi feito através da lista de fármacos considerada na publicação original desenvolvida por Hilmer e colaboradores. Isto significa que alguns fármacos com propriedades anticolinérgicas comercializados no nosso país podem não ter sido incluídos. São necessárias mais análises para explorar a influência de se usar diferentes listas de fármacos para o cálculo do DBI.

## 6. Conclusão

O presente estudo demonstrou que, embora possam existir diferenças estatisticamente significativas nos *scores* das ferramentas de avaliação da carga anticolinérgica entre indivíduos com e sem *outcomes* anticolinérgicos adversos, as medidas de efeito dessas associações variaram de “fracas” a “razoáveis”. Estes resultados indicam que a utilidade das escalas e índices em intervenções por farmacêuticos clínicos que visem reduzir os eventos anticolinérgicos adversos pode ser limitada. Adicionalmente, os nossos resultados também reforçam a ideia de que os estudos deverão fornecer sempre testes significativos de hipótese nula e medidas de efeito para interpretar corretamente as associações com fatores de risco.





## V. Utilização de listas diferentes para o cálculo do DBI, scores das escalas ou número de fármacos com efeitos anticolinérgicos: impacto na associação com *outcomes* adversos

O conteúdo deste capítulo foi parcialmente apresentado na seguinte conferência:

### Poster em conferência

- Marta Lavrador, Ana C. Cabral, Isabel V. Figueiredo, Manuel T. Veríssimo, M. Margarida Castel-Branco, Fernando Fernandez-Llimos. Using different anticholinergic lists for DBI calculation: effects on anticholinergic outcome prediction". **7<sup>th</sup> Working Symposium of the Pharmaceutical Care Network Europe**. Egmond aan Zee/Holanda, 7-8 de fevereiro de 2020.

### Resumo publicado

- Marta Lavrador, Ana C. Cabral, Isabel V. Figueiredo, Manuel T. Veríssimo, M. Margarida Castel-Branco, Fernando Fernandez-Llimos. Using different anticholinergic lists for DBI calculation: effects on anticholinergic outcome prediction. **International Journal of Clinical Pharmacy**. 42 (2020) 816.



## I. Introdução

O elevado número de escalas e índices de avaliação da carga anticolinérgica em idosos que têm sido publicados nas últimas décadas é a prova do grande interesse que a comunidade científica tem em apostar no desenvolvimento de ferramentas que apoiem a prática clínica e que contribuam para a melhoria da farmacoterapia na população geriátrica.

Contudo, a literatura demonstra que estes instrumentos têm limitações importantes, muito relacionadas com a respetiva metodologia de desenvolvimento, e que a sua associação com *outcomes* anticolinérgicos adversos não está de todo bem estabelecida.

A *overview* das revisões sistemáticas publicada por Welsh e colaboradores identificou um total de 18 escalas ou índices de quantificação da carga anticolinérgica <sup>110</sup>. A grande maioria das escalas categoriza os fármacos com efeitos anticolinérgicos, tendo em conta a sua potência anticolinérgica expectável, em scores que variam entre 0 e 5, consoante as escalas em análise <sup>143</sup>. Exceções a esta abordagem são encontradas para o cálculo do DBI <sup>119</sup> e para os instrumentos desenvolvidos por Minzenberg, isto é, o *Clinical Index (CI)* e o *Pharmacological Index (PI)* <sup>116</sup>. De facto, o DBI consiste numa equação baseada em princípios dose/resposta, enquanto o CI e o PI apresentam os seus scores em equivalentes de benztropina, uma abordagem inovadora e não comparável às demais ferramentas.

Os fármacos incluídos nas diversas escalas são muito diferentes, bem como os respetivos scores que representam a potência dos fármacos <sup>83, 100</sup>. De facto, os diferentes instrumentos foram desenvolvidos e validados para capturar diferentes componentes da atividade anticolinérgica <sup>143</sup>, sendo que algumas ferramentas foram especificamente desenvolvidas para a predição de efeitos centrais, nomeadamente a escala ACB ou a AEC <sup>121, 132</sup>. Ora, o primeiro passo para calcular a carga anticolinérgica é a identificação dos fármacos utilizados pelos doentes que estão presentes nas diferentes escalas. No entanto, a maioria dos fármacos incluídos nas escalas foram selecionados com base em revisões da literatura efetuadas por painéis de peritos com experiências clínicas e níveis de *expertise* distintos <sup>84</sup>. Este importante fator, que no fundo constitui um aspeto basilar na criação das escalas, origina automaticamente uma grande heterogeneidade entre as listas de fármacos consideradas.

A par da heterogeneidade dos fármacos incluídos, também os scores atribuídos aos mesmos fármacos são muito diferentes entre as escalas, havendo fármacos que são classificados como tendo baixa atividade anticolinérgica em determinadas escalas e sendo categorizados com alta atividade por outras. Além disso, as escalas assumem que a carga anticolinérgica é aditiva e linear, somando-se os scores para obter a pontuação final. Ora, tendo em conta o número finito de recetores muscarínicos, as diferentes afinidades dos fármacos para esses recetores, a respetiva potência e a

possível existência de mecanismos sinérgicos entre os fármacos, é pouco provável que a soma dos scores para a obtenção da carga anticolinérgica cumpra essa premissa. Deste modo, coloca-se a hipótese se serão os scores das escalas e a respetiva soma para o cálculo da carga anticolinérgica a abordagem mais apropriada para a estratificação do risco dos doentes ou se será mais adequada a identificação do número de fármacos, independentemente do score das escalas.

Efetivamente, não existe nenhuma lista consistente ou classificações padronizadas para medir a carga anticolinérgica, uma vez que não existe nenhum instrumento ótimo que seja adequado para todos os contextos clínicos e populações. Do mesmo modo, nenhum deles se pode adequar a todos os potenciais *outcomes* adversos <sup>143</sup>.

O componente anticolinérgico do DBI, por sua vez, fornece a possibilidade de se considerarem diferentes listas no seu cálculo. Efetivamente, ao contrário das escalas, este instrumento não apresenta uma lista fixa de fármacos com os respetivos scores, baseando-se em parâmetros relacionados com a dose dos fármacos. Contudo, não havendo uma lista universal de fármacos com efeitos anticolinérgicos, os resultados obtidos a partir do cálculo do DBI são altamente dependentes da lista de fármacos considerada. A maioria das vezes, as listas utilizadas refletem os mercados nacionais e, por isso, são específicas dos países, o que limita a extrapolação dos resultados ao nível internacional. No entanto, a influência da utilização de diferentes listas não foi ainda estudada.

## 2. Objetivo

O objetivo deste estudo foi avaliar o valor preditivo dos instrumentos de quantificação da carga anticolinérgica para a ocorrência de *outcomes* adversos, comparando-se o seguinte:

- as associações entre os scores cumulativos da carga anticolinérgica das diferentes escalas e os *outcomes* adversos;
- as associações entre o número de fármacos anticolinérgicos presentes em cada uma das escalas e os *outcomes* adversos;
- as associações entre os scores da equação DBI, utilizando-se para o seu cálculo as listas de fármacos contempladas nas escalas anteriormente indicadas.

## 3. Métodos

### 3.1. População

A população na qual foi desenvolvido o presente estudo foi apresentada no capítulo anterior.

### 3.2. Instrumentos

O ponto de partida para a execução deste trabalho foi a overview das revisões sistemáticas desenvolvida por Welsh e colaboradores <sup>110</sup>. Este estudo identificou um total de 18 escalas e índices de quantificação da carga anticolinérgica. No entanto, duas dessas escalas – a escala de Whalley <sup>127</sup> e a escala de Aizenberg <sup>115</sup> – não disponibilizam as suas listas de fármacos e respetivos scores, pelo que foram excluídas deste estudo. Também o DBI-WHO <sup>128</sup>, desenvolvido por Dauphinot e colaboradores, foi identificado neste trabalho de Welsh. Contudo, não apresenta uma lista pré-definida de fármacos, tendo-se baseado apenas na sugestão da substituição da dose mínima recomendada pela Dose Diária Definida, recomendada pela WHO, numa tentativa de maximizar a relevância internacional do DBI original.

Assim, foram considerados os seguintes instrumentos, aplicados à medicação crónica utilizada pelos participantes do estudo: *Drug Burden Index (DBI)* <sup>119</sup>, *Anticholinergic Drug Scale (ADS)* <sup>117</sup>, *Anticholinergic Risk Scale (ARS)* <sup>120</sup>, *Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB)* <sup>193</sup>, *Anticholinergic Activity Scale (AAS)* <sup>125</sup>, *Anticholinergic Burden Classification (ABC)* <sup>118</sup>, *Anticholinergic Loading Scale (ACL)* <sup>126</sup>, *Cancelli's Anticholinergic Burden Scale* <sup>123</sup>, *Chew's list* <sup>32</sup>, *Clinician-Rated Anticholinergic Score (CrAS)* <sup>114</sup>, *Summers' Drug risk number (Summers' DRN)* <sup>113</sup>, *Clinical Index e Pharmacological Index* <sup>116</sup>, *Durán's Anticholinergic Burden Scale* <sup>83</sup> e *Salahudeen's Anticholinergic Burden Scale* <sup>100</sup>.

Em relação ao DBI, foi considerado apenas o componente anticolinérgico, de acordo com a equação:

$$\text{Drug Burden Index} = \sum D / (\delta + D),$$

em que D corresponde à dose diária do fármaco usada pelo doente e  $\delta$  corresponde à dose diária mínima recomendada, como uma estimativa da dose necessária para atingir 50% do efeito anticolinérgico máximo ( $DR_{50}$ ).

A dose mínima recomendada foi definida de acordo com o BNF, considerando-se a dose mínima usada para as indicações mais comuns. Para os fármacos com propriedades anticolinérgicas não contemplados no BNF, foram utilizados os respetivos RCM, aprovados em Portugal.

No que diz respeito às escalas ADS, ARS, ACB, AAS, ABC, ACL, CrAS, *Cancelli's Scale*, *Chew's list* e *Summers' DRN*, todas usam uma abordagem segundo a qual a carga anticolinérgica é aditiva e linear, pelo que o cálculo da mesma se baseia na soma dos scores dos fármacos presentes nas diferentes escalas.

Já o instrumento desenvolvido por Minzenberg e colaboradores apresenta dois scores distintos – o *Clinical Index (CI)* e o *Pharmacological Index (PI)* – que adotam uma classificação que não é comparável à das demais ferramentas. Efetivamente, os autores classificam os fármacos em equivalentes de benzatropina, pelo que os scores dos fármacos variam entre 1-228, no CI, e 0,7-1 470, no PI. Assim, para efeitos do presente estudo, apenas foi considerada a lista dos fármacos

incluídos nestes instrumentos, não sendo possível calcular a respetiva carga anticolinérgica cumulativa à semelhança do que é feito com as escalas anteriores.

Em relação às escalas desenvolvidas por Durán e Salahudeen, elas correspondem a escalas criadas através da combinação de escalas pré-existentes. Assim, ao contrário das anteriores, estas não fornecem um sistema de classificação por *scores*, dividindo os fármacos em baixa e alta potência anticolinérgica (escala Durán) ou em baixa, moderada e alta potência anticolinérgica (escala de Salahudeen). Deste modo, também com estas escalas serão apenas consideradas as listas dos fármacos nelas incluídos, não sendo possível calcular a carga anticolinérgica cumulativa através da soma de *scores*, ao contrário das ferramentas mencionadas anteriormente.

Foram feitas três análises distintas a cada uma das ferramentas em análise.

Primeiro, foram calculados os *scores* do DBI para cada doente, considerando-se para o seu cálculo as diferentes listas de fármacos com efeitos anticolinérgicos fornecidas por cada escala em análise. A lista dos fármacos com efeitos anticolinérgicos considerados na publicação original do DBI foi considerada para calcular aquele que denominámos “DBI original”. Para efeitos desta análise, todas as escalas incluídas no estudo foram consideradas.

A análise seguinte teve em conta o número de fármacos com efeitos anticolinérgicos que cada doente tomava, de acordo com as diferentes escalas. Assim, nesta etapa não foram considerados os *scores* dos fármacos, mas apenas quantos fármacos com propriedades anticolinérgicas estavam a ser utilizados.

A terceira análise correspondeu ao cálculo da carga anticolinérgica cumulativa, através da soma dos *scores* dos fármacos incluídos nas diferentes escalas em investigação. Para esta análise, não foram incluídas as escalas de Minzenberg, Durán e Salahudeen, pelas razões explicadas anteriormente. De facto, para estas três ferramentas só foi possível calcular os *scores* de DBI e considerar o número de fármacos com efeitos anticolinérgicos.

### 3.3. *Outcomes* anticolinérgicos adversos

Os *outcomes* anticolinérgicos adversos avaliados foram a boca seca, olho seco, declínio funcional, quedas e comprometimento cognitivo. Os testes usados para determinar cada um destes *outcomes* foram explicados em detalhe no capítulo anterior. Assim, sumariza-se de seguida as metodologias utilizadas:

- **Boca seca:** Técnica de *swab*;
- **Olho seco:** Teste de Schirmer;
- **Declínio funcional:** Índice de Barthel;
- **Quedas:** entrevista e consulta dos processos clínicos;

- **Comprometimento cognitivo: MMSE.**

### 3.4. Análise dos dados

A análise descritiva da população em estudo foi feita através do cálculo das médias e desvios-padrão (DP) ou medianas e amplitudes interquartil (em inglês, *interquartil ranges* – IQR) para as variáveis contínuas. Para as variáveis categóricas, foram utilizados os números absolutos e as respetivas percentagens. O teste *Shapiro-Wilk* (SW) foi usado para avaliar a normalidade da distribuição dos *scores* das escalas anticolinérgicas e do DBI.

De forma a comparar os diferentes níveis de associação entre os *scores* do DBI, o número de fármacos anticolinérgicos, a carga anticolinérgica cumulativa e os *outcomes* anticolinérgicos adversos, foram calculadas as áreas sob a curva (AUC) das curvas ROC como medidas de efeito para cada um dos *outcomes* em análise.

As curvas ROC permitem estimar o risco de desenvolver um determinado *outcome*, tendo em conta o perfil de risco dos doentes. Neste estudo em particular, os “*outcomes*” são todos os eventos adversos anticolinérgicos mencionados (boca seca, olho seco, declínio funcional, quedas, comprometimento cognitivo) e o “perfil de risco dos doentes” consiste na carga anticolinérgica medida pelos *scores* do DBI, ou no número de fármacos com efeitos anticolinérgicos de acordo com as diferentes escalas, ou na carga anticolinérgica cumulativa calculada pela soma dos *scores* das escalas. De facto, a AUC das curvas ROC constitui uma medida efetiva de precisão que permite determinar a capacidade de uma escala contínua para discriminar entre indivíduos que têm ou não têm o *outcome* anticolinérgico, combinando medidas de sensibilidade e especificidade.

Um valor de AUC das curvas ROC de 1 representa uma capacidade perfeita para prever a ocorrência do *outcome* anticolinérgico. Os seguintes intervalos de valores são classificados da seguinte forma:

- **0,9-1:** excelente
- **0,8-0,9:** bom
- **0,7-0,8:** razoável
- **0,6-0,7:** pobre
- **0,5-0,6:** fraco.

## 4. Resultados

As características descritivas da população em estudo, bem como dos *outcomes* anticolinérgicos adversos foram apresentados no capítulo anterior.

A Tabela 21 apresenta a análise descritiva das diferentes escalas e DBI, de acordo com as três abordagens em estudo (score do DBI, número de fármacos e carga anticolinérgica cumulativa).

**Tabela 21** - Análise descritiva das diferentes escalas, de acordo com as três abordagens.

Escala	DBI score		Número de fármacos anticolinérgicos		Carga anticolinérgica cumulativa (escalas)	
	Mediana	IQR	Mediana	IQR	Mediana	IQR
<b>DBI lista original</b>	0,5	0,00-1,21	1,00	0,00-2,00	-	-
<b>ADS</b>	1,07	0,50-1,66	2,00	1,00-3,00	2,00	1,00-3,00
<b>ARS</b>	0	0,00-0,50	0,00	0,00-1,00	0,00	0,00-1,00
<b>ACB</b>	0,8	0,40-1,3	1,00	1,00-2,00	2,00	1,00-3,00
<b>AAS</b>	0,67	0,00-0,80	1,00	0,00-1,00	1,00	0,00-2,00
<b>ABC</b>	0,67	0,00-0,92	1,00	0,00-2,00	3,00	0,00-6,00
<b>ACL</b>	0,5	0,00-0,90	1,00	0,00-2,00	1,00	0,00-2,00
<b>Cancelli</b>	0,67	0,00-0,75	1,00	0,00-1,00	2,00	0,00-2,00
<b>Chew's list</b>	0,67	0,50-1,23	1,00	1,00-2,00	1,00	1,00-3,00
<b>CrAS</b>	0,4	0,00-0,76	1,00	0,00-2,00	1,00	0,00-2,00
<b>Summer's DRN</b>	0	0,00-0,57	0,00	0,00-1,00	0,00	0,00-2,00
<b>Minzenberg</b>	0	0,00-0,25	0,00	0,00-1,00	-	-
<b>Durán</b>	0	0,00-0,67	0,00	0,00-1,00	-	-
<b>Salahudeen</b>	1,38	0,75-2,26	2,00	1,00-4,00	-	-

#### 4.1. Associação com *outcomes* adversos

Os resultados obtidos em relação à capacidade preditiva dos instrumentos para detetar os *outcomes* anticolinérgicos variaram de “fracos” (AUC das curvas ROC entre 0,5 e 0,6) a “razoáveis” (AUC das curvas ROC entre 0,7 e 0,8), sendo que nenhuma escala ou índice, independentemente da abordagem utilizada (scores de DBI, número de fármacos ou scores cumulativos das escalas), obteve resultados de AUC bons ou excelentes.

Em relação à boca seca, o valor de AUC mais elevado foi obtido para o score de DBI calculado tendo em conta a lista de fármacos da escala ARS (0,739; 95%CI: 0,678-0,800), enquanto o valor mais baixo foi obtido para o número de fármacos com efeitos anticolinérgicos de acordo com a escala *Summers' Drug risk Number* (0,556; 95%CI 0,484-0,627). Analisando as diferentes ferramentas individualmente, verifica-se que os valores de AUC são bastante semelhantes para cada ferramenta, independentemente da abordagem considerada, isto é, considerando os scores do DBI, o número de fármacos segundo a escala e o valor de carga anticolinérgica cumulativa. Apenas a escala ACB e a *Chew's list* apresentam diferenças quanto à classificação das associações encontradas, ainda que muito ligeiras. Efetivamente, para a escala ACB, os resultados da AUC passam de “pobres”, quando o perfil de risco é baseado nos scores do DBI e no número de fármacos (AUC de 0,659 e 0,660,



respetivamente), para “razoáveis” quando se considera a carga anticolinérgica cumulativa (AUC= 0,701). Com a *Chew’s list*, verifica-se uma situação semelhante, com os valores de AUC a demonstrarem alterações no mesmo sentido. A Tabela 22 apresenta todos os resultados obtidos para o *outcome* boca seca.

**Tabela 22** - Resultados das AUC das curvas ROC para o *outcome* boca seca, de acordo com as três abordagens em análise.

BOCA SECA									
Escala	DBI score			Número de fármacos anticolinérgicos			Carga anticolinérgica cumulativa (escalas)		
	AUC	95%CI	p-value	AUC	95%CI	p-value	AUC	95%CI	p-value
<b>DBI lista original</b>	0,719	0,656-0,782	<0,001	0,705	0,641-0,769	<0,001	-	-	-
<b>ADS</b>	0,634	0,565-0,704	<0,001	0,631	0,561-0,701	<0,001	0,642	0,574-0,711	<0,001
<b>ARS</b>	<b>0,739</b>	0,678-0,800	<0,001	0,733	0,672-0,795	<0,001	0,736	0,675-0,797	<0,001
<b>ACB</b>	0,659	0,590-0,728	<0,001	0,660	0,592-0,728	<0,001	0,701	0,638-0,765	<0,001
<b>AAS</b>	0,614	0,544-0,684	0,002	0,634	0,565-0,702	<0,001	0,668	0,602-0,733	<0,001
<b>ABC</b>	0,598	0,527-0,669	0,008	0,592	0,521-0,664	0,013	0,594	0,523-0,665	0,012
<b>ACL</b>	0,603	0,531-0,674	0,006	0,611	0,541-0,681	0,003	0,625	0,555-0,694	0,001
<b>Cancelli</b>	0,574	0,501-0,648	0,047	0,591	0,518-0,664	0,015	0,597	0,525-0,669	0,009
<b>Chew’s list</b>	0,613	0,543-0,684	0,002	0,640	0,571-0,709	<0,001	0,701	0,637-0,765	0,001
<b>CrAS</b>	0,682	0,616-0,748	<0,001	0,683	0,617-0,748	0,001	0,692	0,628-0,757	<0,001
<b>Summers’ Drug risk number</b>	0,558	0,486-0,629	0,122	<b>0,556</b>	0,484-0,627	0,134	0,563	0,492-0,634	0,091
<b>Minzenberg</b>	0,666	0,600-0,732	<0,001	0,668	0,602-0,734	<0,001	-	-	-
<b>Durán</b>	0,715	0,651-0,779	<0,001	0,719	0,656-0,782	<0,001	-	-	-
<b>Salahudeen</b>	0,685	0,618-0,752	<0,001	0,689	0,623-0,755	<0,001	-	-	-

Relativamente ao olho seco, os valores de AUC mais elevados foram obtidos para a escala ARS tanto para o número de fármacos anticolinérgicos como para a carga anticolinérgica cumulativa (AUC 0,731; 95%CI 0,663-0,800). Pelo contrário, o valor mais baixo de AUC foi obtido para a escala de Cancelli (0,546; 95%CI: 0,471-0,621). À semelhança da boca seca, também aqui os valores de AUC obtidos para cada uma das escalas foram muito semelhantes para as três abordagens consideradas, à exceção da escala AAS e da lista Chew (Tabela 23).

**Tabela 23** - Resultados das AUC das curvas ROC para o *outcome* olho seco, de acordo com as três abordagens em análise.

OLHO SECO									
Escala	DBI score			Número de fármacos anticolinérgicos			Carga anticolinérgica cumulativa (escalas)		
	AUC	95%CI	p-value	AUC	95%CI	p-value	AUC	95%CI	p-value
<b>DBI lista original</b>	0,665	0,593-0,737	<0,001	0,671	0,597-0,744	<0,001	-	-	-
<b>ADS</b>	0,552	0,475-0,628	0,182	0,571	0,495-0,647	0,066	0,588	0,511-0,665	0,023
<b>ARS</b>	0,725	0,656-0,794	<0,001	<b>0,731</b>	0,663-0,800	<0,001	<b>0,731</b>	0,663-0,800	<0,001
<b>ACB</b>	0,651	0,579-0,723	<0,001	0,675	0,604-0,747	<0,001	0,693	0,621-0,764	<0,001
<b>AAS</b>	0,590	0,515-0,665	0,020	0,623	0,548-0,698	0,001	0,643	0,568-0,718	<0,001
<b>ABC</b>	0,575	0,500-0,649	0,053	0,585	0,510-0,659	0,028	0,587	0,513-0,661	0,024
<b>ACL</b>	0,605	0,530-0,679	0,007	0,612	0,536-0,687	0,004	0,624	0,549-0,699	0,001
<b>Cancelli</b>	0,546	0,471-0,621	0,235	0,569	0,493-0,644	0,075	0,578	0,502-0,654	0,043
<b>Chew's list</b>	0,614	0,541-0,686	0,003	0,655	0,585-0,725	<0,001	0,711	0,643-0,779	<0,001
<b>CrAS</b>	0,658	0,585-0,732	<0,001	0,664	0,590-0,737	<0,001	0,673	0,600-0,747	<0,001
<b>Summers' Drug risk number</b>	0,547	0,470-0,624	0,224	0,556	0,479-0,633	0,145	0,561	0,484-0,639	0,113
<b>Minzenberg</b>	0,629	0,553-0,704	0,001	0,633	0,557-0,710	0,001	-	-	-
<b>Durán</b>	0,673	0,602-0,745	<0,001	0,693	0,621-0,764	<0,001	-	-	-
<b>Salahudeen</b>	0,632	0,560-0,704	0,001	0,659	0,587-0,730	<0,001	-	-	-

Quanto ao declínio funcional, os valores de AUC variaram de 0,493 (95%CI: 0,421-0,565), correspondente ao DBI calculado com a lista de fármacos do *Summers' Drug Risk Number*, a 0,684 (95%CI: 0,619-0,750) para o número de fármacos anticolinérgicos segundo a escala ARS. As maiores diferenças na capacidade preditiva foram detetadas nas escalas ACL e *Summers' Drug Risk Number*. A primeira escala apresentou valores correspondentes a capacidade discriminatória “fraca” a “pobre”, enquanto a segunda apresentou capacidade discriminatória nula quando se consideraram o score do DBI e o número de fármacos, apresentando uma ligeira melhoria do valor da carga anticolinérgica (Tabela 24).

**Tabela 24** - Resultados das AUC das curvas ROC para o *outcome* declínio funcional, de acordo com as três abordagens em análise.

DECLÍNIO FUNCIONAL									
Escala	DBI score			Número de fármacos anticolinérgicos			Carga anticolinérgica cumulativa (escalas)		
	AUC	95%CI	p-value	AUC	95%CI	p-value	AUC	95%CI	p-value
<i>DBI lista original</i>	0,672	0,605-0,739	<0,001	0,655	0,587-0,722	<0,001	-	-	-
<i>ADS</i>	0,622	0,552-0,693	0,001	0,612	0,542-0,683	0,002	0,611	0,541-0,682	0,003
<i>ARS</i>	0,680	0,614-0,746	<0,001	<b>0,684</b>	0,619-0,750	<0,001	0,675	0,609-0,741	<0,001
<i>ACB</i>	0,600	0,529-0,671	0,007	0,602	0,531-0,672	0,006	0,612	0,542-0,681	0,002
<i>AAS</i>	0,624	0,555	0,693	0,618	0,549-0,687	0,001	0,624	0,555-0,693	0,001
<i>ABC</i>	0,573	0,501-0,646	0,047	0,563	0,490-0,635	0,090	0,563	0,490-0,635	0,090
<i>ACL</i>	0,583	0,512-0,654	0,024	0,607	0,537-0,677	0,004	0,602	0,532-0,672	0,006
<i>Cancelli</i>	0,575	0,502-0,647	0,043	0,563	0,491-0,636	0,086	0,563	0,490-0,635	0,090
<i>Chew's list</i>	0,614	0,544-0,685	0,002	0,620	0,550-0,690	0,001	0,642	0,574-0,711	<0,001
<i>CrAS</i>	0,635	0,567-0,703	<0,001	0,645	0,577-0,713	<0,001	0,646	0,578-0,713	<0,001
<i>Summers' Drug risk number</i>	<b>0,493</b>	0,421-0,565	0,850	0,499	0,427-0,571	0,984	0,502	0,430-0,574	0,962
<i>Minzenberg</i>	0,615	0,546-0,684	0,002	0,616	0,547-0,685	0,002	-	-	-
<i>Durán</i>	0,646	0,577-0,714	<0,001	0,660	0,593-0,727	<0,001	-	-	-
<i>Salahudeen</i>	0,673	0,605-0,740	<0,001	0,674	0,608-0,741	<0,001	-	-	-

No que diz respeito ao *outcome* quedas, todas as ferramentas, independentemente da abordagem considerada, atingiram, no máximo, capacidade preditiva considerada “fraca”. As escalas ACB, AAS, ABC, Cancelli’s e *Summers’ Drug Risk Number* apresentaram valores de AUC inferiores a 0,5. O valor de AUC mais elevado (0,591; 95%CI: 0,496-0,687) foi encontrado para a carga anticolinérgica cumulativa medida pela escala ARS. Contudo, mais uma vez, verifica-se que, dentro da mesma escala, os resultados obtidos são semelhantes (Tabela 25).

**Tabela 25** - Resultados das AUC das curvas ROC para o *outcome* quedas, de acordo com as três abordagens em análise.

QUEDAS									
Escala	DBI score			Número de fármacos anticolinérgicos			Carga anticolinérgica cumulativa (escalas)		
	AUC	95%CI	p-value	AUC	95%CI	p-value	AUC	95%CI	p-value
<i>DBI lista original</i>	0,569	0,477-0,662	0,150	0,561	0,468-0,655	0,201	-	-	-
<i>ADS</i>	0,513	0,422-0,604	0,792	0,506	0,418-0,595	0,893	0,527	0,434-0,620	0,575
<i>ARS</i>	0,569	0,477-0,660	0,153	0,568	0,476-0,660	0,156	<b>0,591</b>	0,496-0,687	0,058
<i>ACB</i>	0,479	0,385-0,573	0,663	0,499	0,405-0,593	0,986	0,524	0,428-0,619	0,624
<i>AAS</i>	0,458	0,365-0,551	0,380	0,465	0,371-0,559	0,468	0,488	0,389-0,586	0,798
<i>ABC</i>	0,462	0,372-0,552	0,429	0,475	0,383-0,566	0,597	0,476	0,385-0,568	0,621
<i>ACL</i>	0,541	0,454-0,629	0,388	0,547	0,460-0,635	0,323	0,546	0,457-0,635	0,341
<i>Cancelli</i>	0,483	0,391-0,575	0,718	0,501	0,408-0,594	0,982	0,510	0,415-0,604	0,840
<i>Chew’s list</i>	0,501	0,408-0,595	0,976	0,516	0,424-0,607	0,747	0,551	0,457-0,645	0,291
<i>CrAS</i>	0,512	0,421-0,604	0,795	0,518	0,425-0,611	0,707	0,516	0,423-0,609	0,736
<i>Summers’ Drug risk number</i>	0,470	0,381-0,559	0,530	0,488	0,396-0,580	0,804	0,479	0,388-0,570	0,663
<i>Minzenberg</i>	0,531	0,435-0,628	0,515	0,527	0,432-0,623	0,569	-	-	-
<i>Durán</i>	0,547	0,455-0,639	0,330	0,555	0,462-0,648	0,254	-	-	-
<i>Salahudeen</i>	0,561	0,477-0,645	0,207	0,560	0,474-0,645	0,214	-	-	-

Finalmente, os resultados da AUC obtidos para o comprometimento cognitivo variaram de 0,440 (95%CI: 0,329-0,552), com o DBI calculado a partir da lista de *Summers' Drug Risk Number*, e 0,707 (95%CI: 0,613-0,801), com o score de DBI calculado a partir da lista AAS. À semelhança dos *outcomes* anteriores, todos os valores de AUC foram similares dentro da mesma escala considerando as três abordagens. As classificações das capacidades preditivas obtidas para o DBI original e para as escalas ADS, ACB e AAS variaram consoante a abordagem considerada. No entanto, as diferenças encontradas são irrelevantes (Tabela 26).

**Tabela 26** - Resultados das AUC das curvas ROC para o *outcome* comprometimento cognitivo, de acordo com as três abordagens em análise.

<b>COMPROMETIMENTO COGNITIVO</b>									
<b>Escala</b>	<b>DBI score</b>			<b>Número de fármacos anticolinérgicos</b>			<b>Carga anticolinérgica cumulativa (escalas)</b>		
	<b>AUC</b>	<b>95%CI</b>	<b>p-value</b>	<b>AUC</b>	<b>95%CI</b>	<b>p-value</b>	<b>AUC</b>	<b>95%CI</b>	<b>p-value</b>
<b>DBI lista original</b>	0,618	0,516-0,721	0,033	0,600	0,501-0,700	0,071			
<b>ADS</b>	0,612	0,491-0,733	0,043	0,598	0,478-0,718	0,076	0,584	0,461-0,707	0,129
<b>ARS</b>	0,635	0,544-0,726	0,015	0,638	0,547-0,728	0,013	0,614	0,513-0,716	0,039
<b>ACB</b>	0,628	0,519-0,736	0,021	0,627	0,522-0,733	0,022	0,592	0,482-0,702	0,099
<b>AAS</b>	0,707	0,613-0,801	<0,001	0,682	0,583-0,782	0,001	0,656	0,545-0,766	0,005
<b>ABC</b>	0,658	0,557-0,758	0,005	0,631	0,525-0,737	0,018	0,634	0,530-0,738	0,016
<b>ACL</b>	0,518	0,406-0,630	0,742	0,545	0,439-0,650	0,421	0,538	0,430-0,646	0,496
<b>Cancelli</b>	0,680	0,579-0,781	0,001	0,665	0,559-0,772	0,003	0,659	0,551-0,768	0,004
<b>Chew's list</b>	0,666	0,562-0,770	0,003	0,675	0,574-0,776	0,002	0,678	0,576-0,779	0,001
<b>CrAS</b>	0,592	0,490-0,694	0,098	0,599	0,500-0,699	0,073	0,593	0,491-0,694	0,095
<b>Summers' Drug risk number</b>	0,440	0,329-0,552	0,282	0,454	0,346-0,562	0,407	0,458	0,351-0,565	0,451
<b>Minzenberg</b>	0,555	0,456-0,655	0,319	0,553	0,452-0,654	0,342			
<b>Durán</b>	0,559	0,450-0,667	0,290	0,570	0,465-0,675	0,207			
<b>Salahudeen</b>	0,640	0,531-0,749	0,012	0,642	0,537-0,747	0,010			

## 5. Discussão

A carga anticolinérgica calculada através dos *scores* do DBI, a carga anticolinérgica cumulativa de cada escala e o número de fármacos com efeitos anticolinérgicos identificado por cada ferramenta em análise revelaram capacidade preditiva semelhante no que diz respeito à respetiva associação com o desenvolvimento de *outcomes* clínicos negativos na população em estudo.

Este é o primeiro estudo que avalia, simultaneamente, o valor preditivo de 14 ferramentas de quantificação da carga anticolinérgica, considerando três abordagens diferentes quanto à determinação do perfil de risco dos doentes incluídos no estudo.

O DBI constitui uma das ferramentas de quantificação da carga anticolinérgica mais validada internacionalmente. Cardwel e colaboradores consideraram, inclusivamente, que este instrumento é o melhor para ser utilizado em estudos longitudinais em idosos com mais de 80 anos, uma vez que incorpora aqueles que os autores consideram ser os atributos-chave de uma ferramenta ideal<sup>88</sup>. De facto, uma das vantagens apontadas ao DBI tem que ver com o facto de a metodologia subjacente ao seu cálculo ser baseada em princípios farmacológicos que não se alteram com o tempo e que, conseqüentemente, não necessita de uma atualização permanente. Além desta característica, também o facto de poder ser utilizado internacionalmente, considerando listas de fármacos com efeitos anticolinérgicos que reflitam a realidade de cada país, é apontado como uma mais-valia. Contudo, não havendo uma lista universal e consensual de fármacos com efeitos anticolinérgicos, a extrapolação internacional dos resultados do cálculo do DBI pode ser incorreta.

Esta flexibilidade no que respeita à utilização de diferentes listas de fármacos com propriedades anticolinérgicas para o cálculo dos *scores* do DBI foi o ponto de partida para, então, considerarmos as listas de fármacos já publicadas e validadas das diferentes escalas. Efetivamente, tanto quanto é o nosso conhecimento até ao momento, este é o primeiro estudo a considerar esta abordagem.

Duas das listas de fármacos consideradas são baseadas nas escalas publicadas por Durán e Salahudeen, as ferramentas que resultaram de uma revisão sistemática da literatura e que foram desenvolvidas com o objetivo de criar uma lista uniforme de fármacos com propriedades anticolinérgicas. O presente trabalho é também o primeiro a relacionar estas escalas com o aparecimento de *outcomes* clínicos relevantes.

Os resultados que obtivemos demonstraram que a capacidade preditiva para os diferentes *outcomes* foi semelhante, considerando qualquer uma das três abordagens em análise. Estes dados sugerem que é indiferente utilizar a carga cumulativa, que considera a soma dos diferentes *scores*, os *scores* do DBI ou, simplesmente, o número de fármacos com efeitos anticolinérgicos. Estes resultados poderão significar que a potência (carga anticolinérgica cumulativa das escalas) ou a dose dos fármacos (DBI) não têm um papel significativo na capacidade preditiva das ferramentas em análise.

Efetivamente, as escalas e o DBI consideram que a carga anticolinérgica é aditiva e linear. Assim, no caso das escalas, a potência anticolinérgica expectável de cada fármaco é considerada, atribuindo-se scores que variam entre 0-3 ou 0-4, consoante a escala analisada. No entanto, a literatura demonstra que há diferenças substanciais entre as escalas no que diz respeito aos scores atribuídos aos mesmos fármacos. Além disso, são poucos os fármacos que aparecem em todas ou quase todas as escalas. Se, por exemplo, a amitriptilina é incluída em todas as escalas com scores que traduzem uma atividade anticolinérgica elevada, outros fármacos como a paroxetina, a olanzapina ou a oxibutinina têm scores que variam de baixa a elevada atividade anticolinérgica. De facto, estes fármacos estão presentes na maioria das escalas (exceção de 3 das 14), mas os scores variam entre 1 e 3 para os primeiros dois fármacos e 2 e 4 para o último. Esta disparidade não é surpreendente, uma vez que as metodologias utilizadas na criação das escalas variaram, sendo que a maioria não considerou a complexidade dos mecanismos farmacológicos inerentes ao antagonismo dos recetores muscarínicos, concretamente a possibilidade de desenvolvimento de efeitos sinérgicos ou antagonísticos entre os fármacos.

Woehrling e colaboradores desenvolveram um estudo que demonstra que a soma dos scores das escalas poderá não constituir a abordagem mais correta <sup>209</sup>. Efetivamente, os autores desenvolveram um modelo *in vitro* para a predição do risco de efeitos anticolinérgicos. Este modelo baseia-se na utilização de culturas celulares de neurónios e astrócitos humanos que expressam os recetores muscarínicos. Os autores avaliaram a capacidade de inibição da resposta a um agonista muscarínico (oxotremorina) de quatro fármacos com diferentes atividades anticolinérgicas (dicicloverina, amitriptilina, ciclobenzaprina e cimetidina), através da determinação dos valores de IC<sub>50</sub>. Foi avaliada, numa primeira fase, a capacidade inibitória individual e, posteriormente, a inibição promovida pela combinação dos fármacos dois a dois. O objetivo foi perceber qual o efeito da utilização concomitante dos fármacos, no sentido de avaliar as possíveis consequências da polimedicação, tão prevalente na população idosa. Os autores verificaram que o modelo originou valores inibitórios semelhantes à potência anticolinérgica dada pela escala ACB quando se tratavam dos fármacos individuais. Contudo, a avaliação dos fármacos em conjunto originou valores de inibição não sobreponíveis com aqueles que a escala ACB preconiza através da soma das pontuações atribuídas a cada um dos fármacos. Os autores concluíram que as escalas subestimam os efeitos da polimedicação, uma vez que consideram a carga anticolinérgica aditiva e linear, não tendo em conta os possíveis efeitos sinérgicos. Além disso, verificou-se que, por exemplo, o valor da inibição pela amitriptilina não teve diferenças significativas para a inibição decorrente da utilização concomitante de amitriptilina e cimetidina. Ora, sendo a cimetidina um fármaco de baixa atividade anticolinérgica, a sua capacidade de inibição dos recetores muscarínicos é ultrapassada pela amitriptilina, um fármaco com uma afinidade muito mais elevada para este tipo de recetores. Deste modo, a soma dos scores dos dois fármacos, de acordo com as escalas, não fará sentido, uma vez que a amitriptilina sozinha origina a mesma inibição do que na presença de cimetidina.

Um outro estudo desenvolvido por Mayer e colaboradores, que teve como objetivo analisar as limitações da metodologia de avaliação da SAA e das escalas baseadas neste procedimento, demonstrou que a atividade anticolinérgica é influenciada não só pela potência e dose dos fármacos, mas também por interações farmacológicas <sup>210</sup>. Efetivamente, neste estudo, a combinação da amitriptilina (antimuscarínico potente) com a pilocarpina (agonista muscarínico) mostrou efeitos sinérgicos. Pelo contrário, a utilização da furosemida (considerado um antimuscarínico fraco) sozinha em comparação com a utilização concomitante com a amitriptilina mostrou baixa afinidade para os recetores muscarínicos, o que indica que a combinação de um antagonista fraco com um antagonista potente pode não resultar necessariamente numa maior inibição da ligação do 3H-QNB e, por isso, poderá não resultar num aumento da carga anticolinérgica traduzida pela soma dos scores. Este estudo revelou, ainda, a atividade antimuscarínica de alguns metabolitos, sugerindo a inclusão dos mesmos nas escalas de quantificação da carga anticolinérgica. Ainda neste contexto, os autores recomendam especial atenção para os metabolitos cuja atividade anticolinérgica é muito diferente da dos respetivos fármacos ou cuja exposição possa aumentar ou diminuir extensamente em resultado de interações fármaco-fármaco.

Os nossos resultados sugerem também que a influência da potência e da soma dos scores para determinação da carga anticolinérgica não é substancial. Talvez seja mais importante identificar os fármacos com atividade anticolinérgica e, depois, considerar parâmetros individuais. Mayer e colaboradores propuseram um modelo segundo o qual, para valores de carga anticolinérgica elevada, os efeitos anticolinérgicos atingem um *plateau* finito, mesmo que a exposição aos fármacos (dose, biodisponibilidade e *clearance*) ou o número de fármacos com efeitos anticolinérgico aumentem <sup>84</sup>. Este “*plateau*” varia entre os diferentes indivíduos e é dependente da suscetibilidade individual, isto é, indivíduos que apresentem suscetibilidade elevada podem apresentar mais facilmente efeitos anticolinérgicos para valores de carga anticolinérgica baixa em comparação com outros que, embora apresentem uma carga anticolinérgica elevada, podem não ser tão suscetíveis ao desenvolvimento desses efeitos.

Um estudo recente desenvolvido por Attoh-Mensah e colaboradores também concluiu que administrar um fármaco com propriedades anticolinérgicas por dia, independentemente da carga anticolinérgica, mostrou associação com *outcomes* clínicos negativos, nomeadamente comprometimento na função executiva e na mobilidade, em indivíduos com mais de 55 anos <sup>211</sup>. Este estudo utilizou também a AUC das curvas ROC como medida de efeito da capacidade preditiva da escala ADS.

Paralelamente, o nosso estudo indicou que a determinação da carga anticolinérgica através do cálculo do DBI não ofereceu vantagem em termos de valor preditivo em comparação com as outras duas abordagens. Ora, uma das principais desvantagens atribuídas a este instrumento tem que ver com o facto de a sua utilização ser demorada e, por isso, não muito viável para utilizar na prática



clínica <sup>110</sup>. De facto, embora haja um *software* que faça o cálculo automático do DBI (*The Drug Burden Index Calculator*©), ele tem restrições de *copyright* para os profissionais de saúde australianos, situação que invalida a sua utilização internacional <sup>212</sup>. Assim, tendo em conta os resultados quase sobreponíveis obtidos para esta abordagem, podemos questionar se compensará a utilização de um instrumento mais complexo e com utilização menos *friendly*.

Em relação aos nossos resultados, verificamos que a escala ARS obteve os valores de AUC mais elevados em 4 dos 5 *outcomes* analisados. A exceção foi detetada para o comprometimento cognitivo com a melhor capacidade preditiva a pertencer ao *score* de DBI calculado a partir da escala AAS. Este resultado não é surpreendente, uma vez que a escala AAS foi desenvolvida num estudo que pretendeu avaliar a associação entre o uso de fármacos com efeitos anticolinérgicos e a função cognitiva <sup>125</sup>. Os resultados obtidos para a escala ARS são igualmente expectáveis, uma vez que os autores desta escala pretenderam medir tanto os efeitos periféricos como os centrais <sup>120</sup>.

Outro aspeto importante tem que ver com o *setting*, a população incluída no estudo e os testes utilizados para avaliar os *outcomes*. Efetivamente, as escalas e índices foram desenvolvidos tendo em conta circunstâncias diferentes e, conseqüentemente, é difícil que todas se adaptem a cenários tão distintos daqueles que estiveram na base do seu desenvolvimento e validação <sup>143</sup>.

Deste modo, ainda que não com resultados bons ou excelentes, os nossos resultados sugerem que a escala ARS constitui uma das melhores opções no que diz respeito à sua associação com *outcomes* clínicos relevantes. Esta capacidade pode ser resultado do facto de, na criação original da escala, os seus autores terem considerado a constante de dissociação para os recetores muscarínicos, conjugada com informações clínicas sobre efeitos adversos anticolinérgicos. Efetivamente, o aumento do conhecimento das características farmacológicas dos diferentes fármacos, nomeadamente informação objetiva sobre a sua afinidade, potência, capacidade de atravessar a BHE e influência da função renal, por exemplo, constituem fatores imprescindíveis para uma melhor caracterização do perfil de risco de cada idoso.

## 6. Conclusão

A capacidade preditiva das ferramentas em análise para o aparecimento de *outcomes* clínicos negativos foi semelhante, independentemente da abordagem considerada para estimar o perfil de risco dos indivíduos incluídos no estudo. Os valores de AUC para cada escala e DBI foram praticamente sobreponíveis em cada uma das abordagens adotadas. Estes resultados parecem sugerir que a potência dos fármacos e respetiva carga anticolinérgica cumulativa e a dose não melhoraram a capacidade preditiva das ferramentas, o que poderá significar que pode haver outros fatores importantes a considerar, nomeadamente fatores que modulem a exposição aos fármacos e a suscetibilidade individual. Além disso, poderá também sugerir que os *scores* atribuídos aos

fármacos podem não refletir de forma correta a potência expectável dos fármacos, o que é visível pela heterogeneidade de *scores* que os mesmos fármacos apresentam nas diferentes escalas. São necessários mais estudos que identifiquem claramente quais os fármacos com propriedades anticolinérgicas e a respetiva potência expectável, com base em critérios objetivos que não a opinião subjetiva de painéis de peritos.

## VI. Bases farmacológicas das escalas e índices de quantificação da carga anticolinérgica



## 1. Introdução

Nos capítulos anteriores, o presente trabalho demonstrou as lacunas das escalas e índices de quantificação da carga anticolinérgica. Efetivamente, sem uma base farmacológica sólida, os referidos instrumentos não poderão constituir ferramentas válidas que auxiliem nos processos de revisão da medicação. Como referido na parte introdutória, é importante que os instrumentos utilizados nestes procedimentos, cujo objetivo último é ser incorporados em sistemas informáticos, originem alertas válidos que tenham relevância clínica para os profissionais de saúde que os estejam a utilizar. Caso contrário, poderão ocorrer situações de “*alert fatigue*” que podem, em última análise, causar dano aos doentes, nomeadamente quando resultam de alertas com valor clínico reduzido ou que constituam alertas baseados em premissas incorretas. Outra possível consequência direta deste “*alert fatigue*” é os profissionais de saúde ignorarem alertas válidos pelo facto de serem constantemente confrontados com sinais irrelevantes <sup>213</sup>.

Há vários fatores que podem condicionar a resposta aos fármacos e que estão relacionados não só com aspetos farmacodinâmicos, especificamente o antagonismo dos recetores, mas também com processos farmacocinéticos. Efetivamente, importa conhecer a maior ou menor probabilidade de causar efeitos adversos centrais, aspeto relacionado não só com a capacidade de atravessar a BHE, mas também com outros fatores, nomeadamente com a glicoproteína-P. Além disso, a própria polimedicação e o estado clínico do doente poderão influenciar a resposta dos idosos aos fármacos.

Deste modo, e não sendo muitas vezes possível controlar todas as variáveis que condicionam as respostas aos fármacos, é imperativo melhorar o conhecimento farmacológico subjacente ao antagonismo dos cinco subtipos de recetores muscarínicos.

## 2. Objetivos

O objetivo deste capítulo é analisar, sob o ponto de vista farmacológico, os fármacos que estão incluídos nas diferentes escalas e índices de quantificação da carga anticolinérgica, nomeadamente qual a evidência existente sobre o antagonismo desses fármacos em relação aos diferentes subtipos de recetores muscarínicos.

Paralelamente, e tendo em conta a relevância dos efeitos anticolinérgicos centrais, um outro objetivo é identificar o potencial de cada fármaco atravessar a BHE.

### 3. Métodos

#### 3.1. Fármacos presentes nas escalas e índices

O primeiro passo foi a identificação de todos os fármacos incluídos nas várias escalas e índices de quantificação da carga anticolinérgica presentes na literatura.

Partindo da revisão sistemática publicada por Lisibach e colaboradores, em 2021 <sup>111</sup>, e do trabalho de revisão apresentado no capítulo III, identificaram-se um total de 23 escalas e índices que apresentam uma lista de fármacos com propriedades anticolinérgicas.

Além das escalas previamente apresentadas – ADS, ARS, ACB, AAS, ABC, ALS, Cancelli, *Chew's list*, Minzenberg, CrAS, *Summers' DRN*, MARANTE, AEC, *Anticholinergic Burden Score for German prescribers*, KABS, escala brasileira, *Durán's scale* e *Salahudeen's scale* – foram também incluídos os seguintes instrumentos, identificados na revisão sistemática referida: *Cao's scale* <sup>170</sup>, *Anticholinergic Impregnation Scale (AIS)* <sup>214</sup>, *Drug Delirium Scale (DDS)* <sup>215</sup>, *Delirogenic Risk Scale (DRS)* e *Anticholinergic Toxicity Score (ATS)* <sup>216</sup>.

Importa referir que o DBI não foi considerado nesta análise, uma vez que não contempla uma lista fixa de fármacos com propriedades anticolinérgicas.

##### 3.1.1. *Cao's scale*

A escala de Cao <sup>170</sup> é baseada na equação desenvolvida por Hilmer e colaboradores, isto é, no DBI. Publicada em 2008, os autores desta escala quiseram avaliar, segundo o modelo farmacodinâmico desenvolvido por Hilmer, a influência potencial dos fármacos com propriedades anticolinérgicas, sedativas e dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina no desempenho físico e cognitivo de indivíduos idosos. Para identificar os fármacos com propriedades anticolinérgicas, os autores consultaram o *Mosby's Drug Consult*. À semelhança do cálculo do DBI, os fármacos que apresentassem simultaneamente propriedades anticolinérgicas e sedativas foram classificados como anticolinérgicos. A lista de fármacos com efeitos anticolinérgicos incluiu um total de 27 fármacos.

##### 3.1.2. *Delirogenic Risk Scale (DRS)*

A escala DRS foi desenvolvida por Hefner e colaboradores, em 2015, na Alemanha. O objetivo dos autores desta escala foi desenvolver um instrumento que avaliasse as propriedades “deliriogénicas” dos fármacos, com particular foco em fármacos com características anticolinérgicas, e comparar os riscos teoricamente atribuídos a esses fármacos com a ocorrência de efeitos adversos em idosos internados numa enfermaria psiquiátrica. Os autores consideraram uma lista com a classificação das propriedades anticolinérgicas dos fármacos fornecida por um grupo de

farmacovigilância alemão e a lista de avaliação de PIMs designada como PRISCUS. Além destes fármacos, acrescentaram o fármaco biperideno que, embora não estivesse incluído nas fontes referidas, é um fármaco que os autores consideraram que devia ser abrangido pelo facto de ser muito utilizado na área da psiquiatria. Para a classificação dos fármacos, os autores consideraram a lista previamente publicada por Chew e colaboradores. Assim, as propriedades “deliriogénicas” dos fármacos foram categorizadas como mínimas (*score* 1), baixas (*score* 2), moderadas (*score* 3) e altas (*score* 4). À semelhança de outras escalas, a soma dos *scores* de cada fármaco da escala DRS fornece a carga anticolinérgica cumulativa. Foram incluídos 106 fármacos no total e os autores encontraram uma correlação significativa entre os *scores* da escala e o desenvolvimento de efeitos adversos relacionados com *delirium*.

### 3.1.3. *Anticholinergic Impregnation Scale (AIS)*

A AIS foi desenvolvida por Briet e colaboradores, em França, e publicada em 2017 <sup>214</sup>. Foi criada com o objetivo de obter uma escala adaptada à realidade daquele país, baseando-se na associação entre os fármacos com propriedades anticolinérgicas e o desenvolvimento de efeitos adversos periféricos (obstipação, boca seca e olho seco). Contudo, não foi desenvolvida especificamente para a população idosa. Uma lista de 128 fármacos foi, então, criada, baseando-se em escalas previamente publicadas (ADS, ARS, ACB, ABC, CrAS, AAS, ACL, *Durán’s scale* e *Salahudeen’s scale*), revisão da literatura e opinião de peritos. Nesta escala, os autores classificaram os fármacos nos seguintes níveis de *scores*, tendo em conta os *scores* previamente atribuídos por outras escalas: *score* 1 – efeito anticolinérgico limitado (incluindo dados sobre potencial anticolinérgico *in vitro*) ou moderado; *score* 2 – efeito anticolinérgico forte (incluindo fármacos com atividade anticolinérgica em altas doses); *score* 3 – efeito anticolinérgico muito forte (incluindo fármacos com provas de potencial anticolinérgico elevado). Para os fármacos sem classificação anterior, cinco peritos avaliaram de forma independente e atribuíram uma classificação. Para as situações de discrepância, foi utilizada a média das classificações atribuídas por cada um dos peritos. Dos 128 fármacos incluídos, 70 têm *score* 1; 23 têm *score* 2 e 35 têm *score* 3.

### 3.1.4. *Drug Delirium Scale (DDS)*

A DDS foi desenvolvida em 2017 por Nguyen e colaboradores, no Canadá <sup>215</sup>. É um instrumento que foi criado com o objetivo de avaliar fármacos que constituam fatores de risco para o desenvolvimento de *delirium*. Para a identificação dos fármacos com efeitos anticolinérgicos, os autores desenvolveram uma revisão sistemática da literatura, tendo excluído os estudos que apresentassem fármacos não disponíveis ou descontinuados no Canadá. Os autores selecionaram os fármacos presentes nas escalas ARS, ADS, ACB e os fármacos com propriedades anticolinérgicas apresentados nos critérios de Beers e nos critérios STOPP. Um painel de peritos, composto por 2

médicos geriatras e 2 farmacêuticos geriatras, decidiu quais os fármacos a incluir na lista, tendo em conta a sua potencial associação com o desenvolvimento de *delirium* e o grau de penetração no SNC. Os fármacos desprovidos de atividade anticolinérgica, que não atravessassem a BHE ou que não apresentassem associação com *delirium* foram excluídos. Os peritos atribuíram, ainda, uma pontuação 1 ou 2 aos fármacos incluídos, de acordo com os seguintes critérios:

Pontuação 1 – fármacos com atividade anticolinérgica baixa e baixa penetração no SNC; baixa atividade anticolinérgica e baixa afinidade para os recetores muscarínicos do SNC; fraca associação com *delirium* nos estudos presentes na literatura.

Pontuação 2 – fármacos com atividade anticolinérgica elevada e elevada penetração no SNC; atividade anticolinérgica elevada e elevada afinidade para os recetores muscarínicos do SNC; forte associação com *delirium*.

Foram avaliados 265 fármacos, tendo sido selecionados 96 para a lista DDS definitiva. Para o cálculo da carga anticolinérgica final de cada indivíduo, os autores elaboraram uma equação, que tem em conta a dose dos fármacos. Assim, o score DDS final é obtido da seguinte forma:

$$\text{DDS score} = \sum \text{score de cada fármaco}$$

Score de cada fármaco = pontuação (1 ou 2) x fator dose, sendo este último:

$$\text{Fator dose} = \text{dose diária} / (\text{dose diária} + \text{dose mínima geriátrica})$$

A dose mínima geriátrica foi obtida através do *Geriatric Dosage Handbook*.

### 3.1.5. Anticholinergic Toxicity Score (ATS)

A ATS foi desenvolvida por Xu e colaboradores, em 2017, nos EUA <sup>216</sup>. Esta escala adotou uma abordagem inovadora quanto à forma como classificou os fármacos com potencial atividade anticolinérgica. Efetivamente, os autores basearam-se num modelo computacional para avaliar o potencial anticolinérgico dos fármacos. Assim, como teste-piloto, selecionaram 25 fármacos, de acordo com os seguintes critérios: a) fármacos comumente prescritos; b) fármacos representativos de 8 classes farmacológicas principais (antidepressivos, anti-histamínicos, anti-parkinsonícos, antipsicóticos, benzodiazepinas, fármacos que atuam no trato gastrointestinal, relaxantes musculares e opioides); c) fármacos classificados de forma consistente pelas escalas ACB e ARS. Importa referir que a maioria dos fármacos selecionados não foram antimuscarínicos clássicos. A estrutura molecular das 25 moléculas foi retirada da base de dados *DrugBank Online* e introduzida numa base de dados de bioatividade – a ChEMBL21. Através desta base de dados, os autores investigaram quer a bioatividade conhecida de cada molécula para cada um dos cinco subtipos de recetores muscarínicos, quer interações *off-target* desconhecidas, através da avaliação das relações estrutura-bioatividade. Para inferir sobre esta atividade, os autores utilizaram o



algoritmo de Morgan, calculando a potencial inibição dos receptores muscarínicos através dos coeficientes de Tanimoto. Assim, a ATS fornece *scores* específicos para cada um dos cinco subtipos de receptores muscarínicos. Os *scores* são apresentados numa escala contínua e variam de 0 a 1. Um *score* ATS de 1 indica que o fármaco tem uma bioatividade conhecida para um determinado recetor muscarínico, enquanto o *score* 0 significa que aquele fármaco não tem atividade anticolinérgica conhecida ou que não foi inferida nenhuma interação, através da relação estrutura-bioatividade. Um *score* entre 0 e 1 significa que foi inferida uma determinada interação para cada subtipo de recetor. Os *scores* ATS de cada subtipo de recetor muscarínico são somados para se obter o *score* final de cada fármaco incluído.

Todos os fármacos identificados pelos 23 instrumentos de quantificação da carga anticolinérgica foram classificados segundo a classificação ATC.

### 3.2. Bases de dados consultadas

Depois de identificados todos os fármacos presentes nas 23 escalas e índices de quantificação da carga anticolinérgica, foi feita uma pesquisa na literatura sobre a evidência existente para cada um dos fármacos quanto ao seu potencial antagonismo dos receptores muscarínicos. Para isso, foram consultadas as seguintes bases de dados:

- *DrugBank Online*
- *IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology*
- *Psychoactive Drug Screening Program – Ki database*
- *Inxight: Drugs*

#### 3.2.1. *DrugBank Online*

O *DrugBank Online* é uma base de dados disponível *online*, de acesso gratuito, que contempla informação sobre fármacos e alvos farmacológicos<sup>217</sup>. Constitui um recurso baseado em princípios de bioinformática e quimioinformática, compilando informação detalhada sobre os fármacos (nomeadamente as suas estruturas químicas, características farmacológicas e aspetos farmacêuticos) e sobre os alvos farmacológicos (concretamente as respetivas sequências, estruturas e vias de sinalização).

Esta base de dados, disponibilizada pela Universidade de Alberta, no Canadá, é utilizada internacionalmente pela indústria farmacêutica, por químicos medicinais, por médicos, por farmacêuticos, por estudantes, mas também pelo público em geral.

A última versão do *DrugBank Online*, disponibilizada a 3 de janeiro de 2021, contém um total de 14 578 entradas, incluindo 2 700 fármacos aprovados, 1 498 fármacos biológicos, 132 nutracêuticos

e mais de 6 652 fármacos experimentais. Adicionalmente, apresenta 5 269 proteínas, nomeadamente proteínas que são alvos farmacológicos, enzimas e transportadores.

A informação que se obtém para cada fármaco, a partir da pesquisa nesta base de dados *online*, é ampla e inclui os seguintes tópicos:

- Identificação do fármaco
- Dados farmacológicos
  - Indicações clínicas; condições clínicas associadas; contraindicações; características farmacodinâmicas; mecanismo de ação; absorção; volume de distribuição; ligação às proteínas; metabolismo; excreção; tempo de semivida; *clearance*; efeitos adversos; toxicidade; efeitos farmacogenómicos.
- Interações farmacológicas
  - Interações fármaco-fármaco e fármaco-alimento
- Informações sobre a comercialização do produto
- Outras categorias
  - Códigos ATC
  - Taxonomia química
- Identificadores químicos
  - *UNII*; *CAS number*; *InChI Key*; *InChI*; *IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) Name*; *SMILES*
- Ensaios clínicos
- Aspectos farmacoeconómicos
- Propriedades
  - Estado físico; propriedades químicas e físicas; propriedades relacionadas com o sistema ADME
- Alvos
  - Alvos farmacológicos e interações *off-target*
- Enzimas de metabolização
- Transportadores.

A informação acerca do potencial antagonismo nos cinco subtipos de recetores muscarínicos é obtida na secção “alvos farmacológicos e interações *off-target*”. Efetivamente, nesta secção são apresentados os vários alvos com os quais determinado fármaco interage, apresentando-se, na maioria dos casos, o tipo de ação nesse alvo, isto é, se o fármaco constitui um agonista, agonista parcial, antagonista, inibidor ou se simplesmente se liga a esse recetor. Para alguns alvos, a ação é classificada como “desconhecida”.

No caso concreto do nosso estudo, avaliámos a interação com os recetores muscarínicos de todos os fármacos identificados nos instrumentos. Os recetores muscarínicos são apresentados, no *DrugBank*, da seguinte forma:

- *Muscarinic acetylcholine receptor* (sem especificar o subtipo)
- *Muscarinic acetylcholine receptor M1*
- *Muscarinic acetylcholine receptor M2*
- *Muscarinic acetylcholine receptor M3*
- *Muscarinic acetylcholine receptor M4*
- *Muscarinic acetylcholine receptor M5*

Para alguns fármacos, além da identificação da interação com os recetores muscarínicos, o *DrugBank Online* apresenta também algumas propriedades que caracterizam a ligação a esses recetores. Especificamente, para alguns fármacos, são apresentados parâmetros relacionados com a afinidade dos mesmos para os recetores muscarínicos, concretamente valores de constante de dissociação em equilíbrio ( $K_i$ ) ou  $pK_i$  (o logaritmo negativo de base 10 do  $K_i$ ), avaliados em ensaios de inibição; ou valores de constante de dissociação em equilíbrio ( $K_d$ ) ou  $pK_d$  (o logaritmo negativo de base 10 do  $K_d$ ), determinados diretamente em ensaios de ligação com o ligando marcado radioactivamente. Nalguns casos, são fornecidos parâmetros relacionados com a potência dos fármacos quanto à sua ligação aos recetores muscarínicos, nomeadamente através dos valores de  $IC_{50}$ .

Sempre que esta informação estava disponível, além da identificação da existência de interação com os cinco subtipos de recetores muscarínicos, os dados que caracterizam essa ligação foram também retirados.

### 3.2.2. *IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology*

A *International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR) / British Pharmacological Society (BPS) Guide to PHARMACOLOGY* é uma base de dados desenvolvida por peritos que apresenta as relações “ligando – atividade – alvo” obtidas, em grande parte, a partir de literatura sobre farmacologia e química medicinal de elevada qualidade <sup>218</sup>. Esta base de dados pretende constituir um portal único que incorpora informação farmacológica e que tem como principal objetivo fornecer uma plataforma facilmente pesquisável com informação quantitativa sobre os alvos dos fármacos, sobre os medicamentos aprovados que atuam nesses alvos, mas também sobre os fármacos experimentais.

A última versão da base de dados foi lançada no dia 2 de setembro de 2021, correspondendo à versão 2021.3. Esta versão contém um total de 1 596 alvos humanos com interações quantitativas

com ligandos; 11 025 ligandos, dos quais 8 161 apresentam interações quantitativas com alvos; 1 688 fármacos aprovados, dos quais 1 018 apresentam interações quantitativas.

Esta base de dados é desenvolvida dentro do *Centre for Discovery Brain Sciences*, na Universidade de Edimburgo.

À semelhança da base de dados anterior, também nesta foi feita uma pesquisa individual de cada fármaco identificado nas escalas e índices. De um modo geral, para cada fármaco, obtém-se a seguinte informação:

- Sumário sobre a substância
  - Identificação; sinónimos; classificação do fármaco; aprovação; se constitui um medicamento essencial para a OMS; nome IUPAC; Identificadores químicos (SMILES, InChI Key; InChI); parâmetros físico-químicos; *links* para outras bases de dados.
- Atividade biológica
  - Alvos onde os fármacos atuam, apresentando, em alguns casos, aquele que é considerado o alvo primário
  - Tipo de ação no alvo apresentado (agonismo, agonismo parcial, agonismo inverso, antagonismo, inibição, modulação alostérica, entre outros)
  - Parâmetros experimentais que caracterizam a ligação ( $EC_{50}$ ,  $IC_{50}$ ,  $K_B$ ,  $K_d$ ,  $K_i$ ,  $K_m$ ,  $pA_2$ ,  $pEC_{50}$ ,  $pIC_{50}$ ,  $pK_B$ ,  $pK_d$ ,  $pK_i$ ,  $pK_m$ )
- Dados clínicos
  - Indicações clínicas; mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos
- Algumas referências bibliográficas de suporte
- Ligandos semelhantes.

Especificamente em relação ao presente estudo, a informação acerca do possível antagonismo dos recetores muscarínicos de cada um dos fármacos em análise é retirada da secção "atividade biológica". Além da interação com estes recetores, sempre que disponível, foram também retirados os dados que caracterizam a ligação dos fármacos aos 5 subtipos de recetores muscarínicos ( $IC_{50}$ ,  $K_B$ ,  $K_d$ ,  $K_i$ ,  $pA_2$ ,  $pK_B$ ,  $pK_d$ ,  $pK_i$ ).

### 3.2.3. *Psychoactive Drug Screening Program – $K_i$ database*

A *Psychoactive Drug Screening Program –  $K_i$  database* (<https://pdsp.unc.edu/databases/kidb.php>) constitui um recurso de domínio público que fornece informações crescentes sobre a interação dos fármacos com múltiplos alvos moleculares. Esta base de dados, desenvolvida a partir da Universidade da Carolina do Norte, nos EUA, constitui um depósito de valores de  $K_i$ , obtidos quer através de dados previamente publicados, quer por investigação interna. Esta base incluiu valores

de  $K_i$  de um elevado número de fármacos aprovados e fármacos experimentais, tendo em conta a respetiva afinidade para um número crescente de alvos farmacológicos, nomeadamente recetores acoplados a proteínas G, canais iónicos, transportadores e enzimas. Atualmente, a base apresenta um total de 97 116 valores de  $K_i$ .

Nesta base em particular, introduz-se o nome do fármaco a investigar no campo “*Test ligand*”. A partir dessa pesquisa, aparecem todos os recetores com os quais aquele fármaco interage e o respetivo valor de  $K_i$  (em nM). Sempre que disponível, foi retirada essa informação para cada um dos subtipos de recetores muscarínicos. Por vezes, à semelhança do que se verifica na *DrugBank*, são apresentados os valores de  $K_i$  para a família de recetores muscarínicos (designados como “*Cholinergic, muscarinic*”), sem se especificar o subtipo envolvido. Assim, privilegiou-se sempre os dados que discriminavam a ligação para cada um dos subtipos M1, M2, M3, M4 e M5. Contudo, quando a única informação disponível apenas contemplava os recetores muscarínicos na sua globalidade, foram esses os dados considerados.

Quando nesta base era fornecido mais do que um valor de  $K_i$  para cada subtipo de recetor, calculou-se o seu valor médio.

#### 3.2.4. *Inxight: Drugs*

A base de dados *Inxight: Drugs* (<https://drugs.ncats.io/>), desenvolvida pelo *National Center for Advancing Translational Sciences*, pertencente ao Instituto Nacional de Saúde do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA, integra uma grande quantidade de dados sobre fármacos, incluindo 2 566 fármacos aprovados nos EUA, 6 242 fármacos comercializados e 9 684 fármacos experimentais. Os dados incorporados provêm de informação da FDA e de empresas privadas, fornecendo-se informação que vai desde o estado de comercialização e o estado regulatório de determinado fármaco até informação acerca da sua atividade biológica e uso clínico, entre outros.

Assim, mais uma vez, pesquisou-se individualmente cada fármaco identificado previamente. Para cada fármaco, é possível obter-se a seguinte informação:

- Características físico-químicas do fármaco
- Descrição geral do fármaco
  - Indicações clínicas; mecanismo de ação; aspetos farmacodinâmicos; ano de aprovação.
- Atividade no SNC
  - Atravessa a BHE; não atravessa a BHE
- Atividade biológica

- Alvos farmacológicos; ação farmacológica (agonista, agonista parcial, antagonista, entre outros); parâmetros de afinidade e potência ( $K_i$ ,  $pK_i$ ,  $K_d$ ,  $pK_d$ ,  $IC_{50}$ ,  $EC_{50}$ , entre outros).
- Parâmetros farmacocinéticos
  - Concentração máxima; AUC; tempo de semivida
- Efeitos adversos
- Aspectos toxicológicos
- Publicações associadas
- Aplicação do fármaco
  - *In vitro* e *in vivo*
- Nomes e sinónimos
- Classificação farmacológica
- Outros identificadores
- Substâncias relacionadas.

À semelhança das bases de dados anteriores, cada fármaco foi avaliado individualmente nesta plataforma, retirando-se a informação sobre o potencial antagonismo dos diferentes subtipos de recetores muscarínicos, bem como os parâmetros que caracterizam a ligação dos fármacos a esses recetores, sempre que disponível.

### 3.2.5. PubMed

A pesquisa na PubMed foi feita para salvaguardar a possibilidade de algum fármaco identificado pelas escalas de quantificação da carga anticolinérgica não estar incluído em alguma das bases de dados anteriores, para os casos em que a informação sobre algum fármaco presente nas bases de dados é escassa e incompleta, mas também para alargar a pesquisa dos parâmetros que caracterizam a ligação dos fármacos em estudo aos cinco subtipos de recetores muscarínicos.

Assim, foi utilizada a seguinte equação de pesquisa:

(ki[TIAB] OR pki[TIAB] OR ic50[TIAB] OR pic50[TIAB] OR kd[TIAB] OR pkd[TIAB] OR pa2[TIAB]) AND (muscarin\*[TIAB] OR antimuscarin\*[TIAB] OR cholinerg\*[TIAB] OR anticholine\*[TIAB] OR acetilcholi\*[TIAB] OR ach[TIAB]) AND FÁRMACO[TIAB]

### 3.3. Fármacos e barreira hematoencefálica

Um dos objetivos deste capítulo é analisar a capacidade de os fármacos com efeitos anticolinérgicos atravessarem a BHE e, conseqüentemente, poderem causar efeitos adversos ao nível central. Assim, na pesquisa feita nas bases de dados, tal como descrito anteriormente,

verificou-se que a *Inxight: Drugs* fornece também estes dados, nomeadamente se o fármaco atravessa ou não esta membrana biológica ou se é ou não ativo ao nível central. Além desta base de dados, também a *DrugBank Online* apresenta uma secção sobre a BHE. Contudo, esta é baseada num software informático – admetSAR (abreviatura de *absorption, distribution, metabolism, excretion, toxicity Structure Activity Relationship database*) – que constitui uma ferramenta preditiva de alguns parâmetros relacionados com a absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade dos fármacos <sup>219</sup>. Assim, para cada fármaco, esta base indica se o mesmo atravessa (símbolo +) ou não (símbolo -) a BHE, apresentando-se a probabilidade associada a essa predição.

Deste modo, para cada fármaco que terá afinidade para, pelo menos, um dos subtipos de recetores muscarínicos, foi retirada a informação acerca da possibilidade de atravessar a BHE a partir da base de dados *Inxight: Drugs*. Para os fármacos que não tinham disponível esta informação nesta base de dados, consultou-se a *DrugBank Online* para obter qual a probabilidade de atravessar a BHE, de acordo com o modelo preditivo admetSAR.

## 4. Resultados

### 4.1. Fármacos incluídos nas escalas

Foram identificados 304 fármacos ou elementos com propriedades anticolinérgicas, com scores variáveis tendo em conta o instrumento em análise. A Tabela 27 apresenta a distribuição dos fármacos, de acordo com a classificação ATC, bem como o intervalo de scores encontrado para cada grupo.

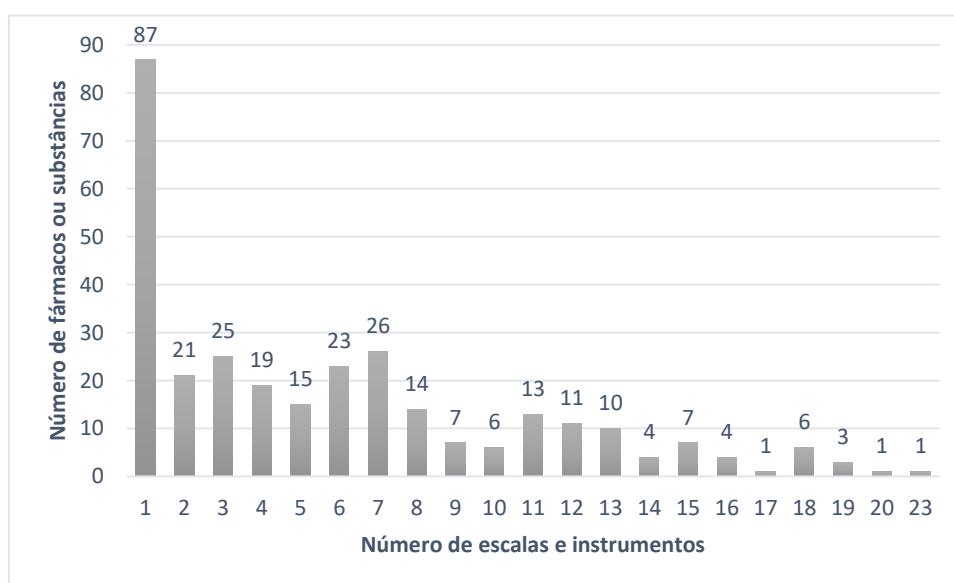
**Tabela 27** - Distribuição dos fármacos, de acordo com a classificação ATC, e respetivo intervalo de scores.

Classificação ATC	Nº fármacos	% (n=304)	Intervalo scores
<b>A - Trato alimentar e metabolismo</b>	30	9,87	1-5
<b>B - Sangue e órgãos formadores de sangue</b>	2	0,66	1-2
<b>C - Sistema cardiovascular</b>	27	8,88	1-3
<b>G - Sistema genito-urinário e hormonas sexuais</b>	9	2,96	1-4
<b>H - Preparações hormonais sistémicas, excluindo hormonas sexuais e insulinas</b>	7	2,30	1-2
<b>J - Antimicrobianos de uso sistémico</b>	14	4,61	1
<b>L - Agentes antineoplásicos e imunomoduladores</b>	3	0,99	1
<b>M - Sistema musculo-esquelético</b>	15	4,93	1-4
<b>N - Sistema Nervoso</b>	138	45,39	1-5
<b>R - Sistema Respiratório</b>	42	13,82	1-4
<b>S - Órgãos sensoriais</b>	9	2,96	1-3
<b>Sem classificação ATC</b>	8	2,63	1-3

Dos 304 fármacos ou substâncias identificados, 8 não têm código ATC atribuído:

- *Divalproex sodium*: sem código ATC atribuído;
- Isoproterenol: fármaco de aplicação oftálmica, sem código ATC atribuído;
- Homoclorociclizina: fármaco aprovado no Japão; sem código ATC atribuído;
- Imidafenacina: fármaco aprovado no Japão; sem código ATC atribuído;
- Isossorbida: 4 escalas não especificam se é mononitrato ou dinitrato de isossorbido;
- *Oxapium iodide*: fármaco comercializado na Coreia do Sul; sem código ATC atribuído;
- Extrato de *Scopolia*: não corresponde a um fármaco, mas a um extrato que contém várias substâncias, nomeadamente hiosciamina, atropina e escopolamina;
- Tiquizium: sem código ATC atribuído.

O número de escalas ou índices em que cada fármaco ou substância está incluído varia entre 1 e 23. Apenas a amitriptilina está incluída em todos os 23 instrumentos de quantificação da carga anticolinérgica, seguindo-se a imipramina, que surge em 20 escalas e a difenidramina, a nortriptilina e a oxibutinina, que surgem em 19 das 23 escalas e instrumentos em análise. No outro extremo, 87 fármacos ou substâncias aparecem apenas num dos instrumentos (Gráfico I).



**Gráfico I** - Distribuição do número de fármacos em função do número de instrumentos em que aparecem.

Na Tabela 28 encontram-se os 304 fármacos identificados pelos 23 instrumentos de quantificação da carga anticolinérgica, bem como os scores atribuídos pelas diferentes ferramentas. Importa referir que, para as escalas de Minzenberg e de Salahudeen, o algarismo 1 não indica um score propriamente dito, mas apenas que o fármaco está incluído nessas escalas. De facto, como explicado anteriormente, a escala de Minzenberg apresenta critérios de classificação não comparáveis aos demais (equivalentes de benztropina) e a escala de Salahudeen não dividiu os fármacos por scores, compilando apenas os fármacos identificados através de uma pesquisa sistemática de escalas previamente publicadas.



**Tabela 28** - Fármacos identificados pelos 23 instrumentos de quantificação da carga anticolinérgica e respectivos scores, de acordo com cada ferramenta em análise.

Medicamento	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	
Aceprometazina					3																	1	2	
Acepromazina					3																	1	2	
Acetazolamida											2													
Ácido acetilsalicílico											2													
Acidinium													1											
Aciclovir																		1						
Alimemazina			1		2							3			1							1	1	
Alprazolam	1		1		3	1				1			1	1	1			1		1		0.6	1	
Alverina			1		2										1							1		
Amiodarona													1											
Amitriptilina	3	3	3	4	3	3	3	4	1	3	3	2	3	3	3	3	3	3	1	2	4	5	1	2
Amantadina	1	2	2									1	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1
Anfotericina																				1				
Amisulprida															1									
Amoxapina			3		3				1						3	3							1	
Amoxicilina								1													1			
Ampicilina	1												1				1				1		1	
Amobarbital											3													

Medicamento	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	
Aripiprazol			1										1	1	1								1	
Asenapina			1											1										1
Astemizol																		1						
Atenolol			1							1				1	1	1							1	
Atropina	3	3	3		3	4				3	3	3	3	3	3	3	3	1	2	4	5	1	2	
Azatioprina	1													1	1	1							1	
Baclofenoo		2								2				1	1	2	2		2	1			1	1
Belladona			2		3					3					3	3	3					1	2	
Benazepril										1				1									1	
Benzatropina	3	3	3	4					1		3		3		3			1	2		5	1	2	
Betaxolol										1				1									1	
Biperideno							3		1		3				3	3	3			4				
Bisacodilo						1								1									1	
Blonanserin															1									
Bromazepam																			1	1				
Bromocriptina	1												1	1		1	1					1	1	
Bronfeniramina	3		3												3	3	3				3,11	1	2	
Bromperidol															1									
Brotizolam																				1				
Buclizina																								3

1: Anticholinergic Drug Scale; 2: Anticholinergic Risk Scale; 3: Anticholinergic Cognitive Burden Scale; 4: Anticholinergic Activity Scale; 5: Anticholinergic Burden Classification; 6: Anticholinergic Loading Scale; 7: Cancelli's Anticholinergic Burden Scale; 8: Chew's list; 9: Clinical Index and Pharmacological Index; 10: Clinician-rated Anticholinergic Score; 11: Summers' Drug Risk Number; 12: Muscarinic Acetylcholinergic Receptor Antagonist Exposure Scale; 13: Anticholinergic Effect on Cognition; 14: Anticholinergic Burden Score for German prescribers; 15: Korean Anticholinergic Burden Scale; 16: Anticholinergic Impregnation Scale; 17: Escala brasileira de medicamentos com atividade anticolinérgica; 18: Cao's scale; 19: Drug Delirium Scale; 20: Delirogenic Risk Scale; 21: Anticholinergic Toxicity Score; 22: Salahudeen's Composite rating scale; 23: Durán's list

Medicamento	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	
1: Anticholinergic Drug Scale; 2: Anticholinergic Risk Scale; 3: Anticholinergic Cognitive Burden Scale; 4: Anticholinergic Activity Scale; 5: Anticholinergic Burden Classification; 6: Anticholinergic Loading Scale; 7: Cancelli's Anticholinergic Burden Scale; 8: Chew's list; 9: Clinical Index and Pharmacological Index; 10: Clinician-rated Anticholinergic Score; 11: Summers' Drug Risk Number; 12: Muscarinic Acetylcholinergic Receptor Antagonist Exposure Scale; 13: Anticholinergic Effect on Cognition; 14: Anticholinergic Burden Score for German prescribers; 15: Korean Anticholinergic Burden Scale; 16: Anticholinergic Impregnation Scale; 17: Escala brasileira de medicamentos com atividade anticolinérgica; 18: Cao's scale; 19: Drug Delirium Scale; 20: Delirogenic Risk Scale; 21: Anticholinergic Toxicity Score; 22: Salahudeen's Composite rating scale; 23: Durán's list																								
Buprenorfina																								
Bupropion			1							1				1	1	1	1		1					1
Butilescopolamina															3		3							
Captopril	1		1											1		1	1			1				1
Carbamazepina	2		2							1		1	1	2	1	2	2	1		2				1
Carbidopa-levodopa			1			1				1				1		1	1							1
Carbinoxamina	3		3												3		3				3,25		1	2
Carisoprodo			3														3						1	
Cefamandol	1																							1
Cefoxitina	1															1	1							1
Celecoxib						1		1						1						1				1
Cefalotina	1																							1
Cefalexina								1													1			
Cetirizina		2	1			2				2		1		1	1	2	2						1	1
Clordiazepóxido	1									1				1	1	1	1		2	1			1	1
Chlorhydrate											2													
Clorfeniramina	3	3	3		3	3				3	3			3	3		3	1	1		5	1		
Clorfenamina												2				3				4			1	2
Clorpromazina	3	3	3				3	3	1	3	3		3		3	3	3		1		5	1		2

Medicamento	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23		
Clortalidona	1		1											1		1	1						1		
Clorprotixeno															3										
Cloroxazona																2									
Cimetidina	2	2	1									1		2	2	2	2		1	2			1	1	
Cimetropium															3										
Cinarizina															1										
Citalopram				2		1		2				1	1	1	1	1	1	1	1	2			1	1	
Clemastina	3		3									3	3	3	3		3	1		4		1	2		
Clidinium			1												2				1				1		
Clindamicina	1													1		1				1			1		
Clobazam																				1					
Clomipramina	3		3		3							2	3	3	3	3	3		2	4		1	2		
Clonazepam	1					1						1		1	1	1	1		1	1		1	1		
Clonidina											1								1	1					
Cloperastina															2										
Clorazepato	1		1		3									1	1	1			1	1		1,7	1		
Clotiapina							3																		
Clozapina	3	2	3	4			3	4	1			2	3	3	3	3	3			4		1	2		
Codeína	1		1		2	1				1	2	1		1	1	1	1		1	1		1	1	1	
Colquicina			1		3											1	1			4			1		

1: Anticholinergic Drug Scale; 2: Anticholinergic Risk Scale; 3: Anticholinergic Cognitive Burden Scale; 4: Anticholinergic Activity Scale; 5: Anticholinergic Burden Classification; 6: Anticholinergic Loading Scale; 7: Cancelli's Anticholinergic Burden Scale; 8: Chew's list; 9: Clinical Index and Pharmacological Index; 10: Clinician-rated Anticholinergic Score; 11: Summers' Drug Risk Number; 12: Muscarinic Acetylcholinergic Receptor Antagonist Exposure Scale; 13: Anticholinergic Effect on Cognition; 14: Anticholinergic Burden Score for German prescribers; 15: Korean Anticholinergic Burden Scale; 16: Anticholinergic Impregnation Scale; 17: Escala brasileira de medicamentos com atividade anticolinérgica; 18: Cao's scale; 19: Drug Delirium Scale; 20: Delirogenic Risk Scale; 21: Anticholinergic Toxicity Score; 22: Salahudeen's Composite rating scale; 23: Durán's list

Medicamento	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	
Cortisona	1																		1				1	
Ciamemazina																3								
Ciclobenzaprina	2	2	2							1					2		3		2				1	1
Cipro-heptadina	2	3	2			3							3	3	2	3	3	1	1				1	2
Cicloserina	1																						1	
Ciclosporina	1													1		1	1						1	
Darifenacina	3		3										3				3		1				1	2
Desipramina	3	2	3						1	2	3	2					3	1	2				1	2
Desloratadina			1											1	1	3	1						1	
Desvenlafaxina															1									
Dexametasona	1										2					1	1	1	1				1	
Dexbronfeniramina															3		3							
Dexclorofeniramina						3	3								3	3	3						1	2
Dextrometorfano										1				1	1								1	
Diazepam	1	1	1	1		1				1	3	1	1	1	1	1	1		2	1	2	1	1	1
Difenidol															2									
Difemerine															3									
Diciclomina	3	3	3					4					2		3			1	1			5	1	2
Difenoxilato								1																
Digitoxina	1			1										1									1	1

1: Anticholinergic Drug Scale; 2: Anticholinergic Risk Scale; 3: Anticholinergic Cognitive Burden Scale; 4: Anticholinergic Activity Scale; 5: Anticholinergic Burden Classification; 6: Anticholinergic Loading Scale; 7: Cancelli's Anticholinergic Burden Scale; 8: Chew's list; 9: Clinical Index and Pharmacological Index; 10: Clinician-rated Anticholinergic Score; 11: Summers' Drug Risk Number; 12: Muscarinic Acetylcholinergic Receptor Antagonist Exposure Scale; 13: Anticholinergic Effect on Cognition; 14: Anticholinergic Burden Score for German prescribers; 15: Korean Anticholinergic Burden Scale; 16: Anticholinergic Impregnation Scale; 17: Escala brasileira de medicamentos com atividade anticolinérgica; 18: Cao's scale; 19: Drug Delirium Scale; 20: Delirious Risk Scale; 21: Anticholinergic Toxicity Score; 22: Salahudeen's Composite rating scale; 23: Durán's list

Medicamento	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Digoxina	1			1	1	3		2			2				1	1	1				1		1
Diltiazem	1													1	1	1	1				1		1
Dimenidrinato	3		3										2	3	3	3	3		1	4		1	2
Dimetindeno														1						1			
Difenidramina	3	3	3					3	1	3	3	2	2	3	3	3	3	1	1	3	5	1	2
Dipiridamol	1		1											1			1			1		1	
Disopiramida	2		1									2				2		1				1	1
Dissulfiram											2												
Divalproex sodium	1															1						1	
Domperidona						1						1	1	1	1	1	1					1	1
Donepezilo								1												1			
Dopamina										2													
Dosulepina						2							3			2						1	1
Doxepina	3	3	4			3		4	1	3	3	2	3	3	3	3	3	1	2	4		1	2
Doxilamina			3											1	3	2	3		1			1	
Duloxetina								1								1			1	1			
Emedastina															1								
Emepronium				4																		1	2
Entacapona		1												1		1	1					1	1
Escitalopram						1		2						1	1	1	1		1	2		1	1

1: Anticholinergic Drug Scale; 2: Anticholinergic Risk Scale; 3: Anticholinergic Cognitive Burden Scale; 4: Anticholinergic Activity Scale; 5: Anticholinergic Burden Classification; 6: Anticholinergic Loading Scale; 7: Cancelli's Anticholinergic Burden Scale; 8: Chew's list; 9: Clinical Index and Pharmacological Index; 10: Clinician-rated Anticholinergic Score; 11: Summers' Drug Risk Number; 12: Muscarinic Acetylcholinergic Receptor Antagonist Exposure Scale; 13: Anticholinergic Effect on Cognition; 14: Anticholinergic Burden Score for German prescribers; 15: Korean Anticholinergic Burden Scale; 16: Anticholinergic Impregnation Scale; 17: Escala brasileira de medicamentos com atividade anticolinérgica; 18: Cao's scale; 19: Drug Delirium Scale; 20: Delirious Risk Scale; 21: Anticholinergic Toxicity Score; 22: Salahudeen's Composite rating scale; 23: Durán's list

Medicamento	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Estazolam	1														1								1
Ethchlorvynol											2												
Etoricoxib														1									
Famotidina	1													1		1							1
Fentanilo	1	1						1			2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1,99	1	1
Fesoterodina		3											3	3					1				1
Fexofenadina						2				2				1		2	1						1
Flavoxato	3	3												3	3	3			1				2
Fluoxetina	1			2		1		2		1		1	1	1	1	1	1	1	1	2		1	1
Flufenazina	1	3				3			1				1	1		3	3		1	1	1		2
Flunitrazepam				1										1							1		
Flupentixol															1								
Flurazepam	1										3			1	1					2	1		1
Fluticasona-salmeterol	1																						1
Fluvoxamina	1	1	2			1								1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Furosemida	1	1	3				2	1						1	1					1			1
Gabapentina																		1					
Gentamicina	1													1		1	1	1			1		1
Glicopirrónio/ Glicopirrolato												1	2										

1: Anticholinergic Drug Scale; 2: Anticholinergic Risk Scale; 3: Anticholinergic Cognitive Burden Scale; 4: Anticholinergic Activity Scale; 5: Anticholinergic Burden Classification; 6: Anticholinergic Loading Scale; 7: Cancelli's Anticholinergic Burden Scale; 8: Chew's list; 9: Clinical Index and Pharmacological Index; 10: Clinician-rated Anticholinergic Score; 11: Summers' Drug Risk Number; 12: Muscarinic Acetylcholinergic Receptor Antagonist Exposure Scale; 13: Anticholinergic Effect on Cognition; 14: Anticholinergic Burden Score for German prescribers; 15: Korean Anticholinergic Burden Scale; 16: Anticholinergic Impregnation Scale; 17: Escala brasileira de medicamentos com atividade anticolinérgica; 18: Cao's scale; 19: Drug Delirium Scale; 20: Delirious Risk Scale; 21: Anticholinergic Toxicity Score; 22: Salahudeen's Composite rating scale; 23: Durán's list

Medicamento	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	
Guaifenesina										1					1	1							1	
Haloperidol		1	1			2			1			1		2	1	1	1					3,78	1	1
Homatropina										3							3						1	2
Homoclorciclizina											3													
Hidralazina	1		1								1			1	1		1			1			1	
Hidrocodona							1			2					1			1	1				1	1
Hidrocortisona	1		1								1			1	1	1	1						1	
Hidromorfona																			1					
Hidroxizina	3	3	3		3						2	2	1	3	3	3	3	1	1	4			1	2
Hiosciamina	3	3	3				4						3		3		3	1			5	1	2	2
lloperidona			1										1										1	
Imidafenacina															3									
Imipramina	3	3	3		3	3			1	3	3	2	3	3	3	3	3	1	2	4	5	1	2	2
Ipratropium				4			2					2		1		3	3						1	2
Isossorbida	1															1	1						1	
Dinitrato de isossorbida	1						2				2			1										
Mononitrato de isossorbida	1		1											1										
Cetotifeno (oftálmico)	1																							1

1: Anticholinergic Drug Scale; 2: Anticholinergic Risk Scale; 3: Anticholinergic Cognitive Burden Scale; 4: Anticholinergic Activity Scale; 5: Anticholinergic Burden Classification; 6: Anticholinergic Loading Scale; 7: Cancelli's Anticholinergic Burden Scale; 8: Chew's list; 9: Clinical Index and Pharmacological Index; 10: Clinician-rated Anticholinergic Score; 11: Summers' Drug Risk Number; 12: Muscarinic Acetylcholinergic Receptor Antagonist Exposure Scale; 13: Anticholinergic Effect on Cognition; 14: Anticholinergic Burden Score for German prescribers; 15: Korean Anticholinergic Burden Scale; 16: Anticholinergic Impregnation Scale; 17: Escala brasileira de medicamentos com atividade anticolinérgica; 18: Cao's scale; 19: Drug Delirium Scale; 20: Delirious Risk Scale; 21: Anticholinergic Toxicity Score; 22: Salahudeen's Composite rating scale; 23: Durán's list



Medicamento	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	
Cetotifeno																								
Cetorolac										1													1	1
Lansoprazol				1																				
Levocetirizina			1																					
Levofloxacina								1																
Levomepromazina	2	2	2	3	3							2	2	3	2	2	2	2		4		1	1	2
Lidocaína											2													
Lítio								2					1	1		1	1	1		2		1	1	1
Lofepramina													3											
Loperamida	1	2	1							1		1		2	1	2	1	2				2,45	1	1
Loratadina		2	1							1				1	1	2	1	1					1	1
Lorazepam	1													1	1	1	1	1		1		1		
Lormetazepam																								
Loxapina	2	2	2											2	2	2	2	1					1	1
Lumiracoxib																								
Maprotilina					3									2		3	3	3		4				
Mebeverina															1									
Meclizina	3	3	3												3		3	1				1	2	
Medazepam																								
Mequitazina															3		3							

1: Anticholinergic Drug Scale; 2: Anticholinergic Risk Scale; 3: Anticholinergic Cognitive Burden Scale; 4: Anticholinergic Activity Scale; 5: Anticholinergic Burden Classification; 6: Anticholinergic Loading Scale; 7: Cancelli's Anticholinergic Burden Scale; 8: Chew's list; 9: Clinical Index and Pharmacological Index; 10: Clinician-rated Anticholinergic Score; 11: Summers' Drug Risk Number; 12: Muscarinic Acetylcholinergic Receptor Antagonist Exposure Scale; 13: Anticholinergic Effect on Cognition; 14: Anticholinergic Burden Score for German prescribers; 15: Korean Anticholinergic Burden Scale; 16: Anticholinergic Impregnation Scale; 17: Escala brasileira de medicamentos com atividade anticolinérgica; 18: Cao's scale; 19: Drug Delirium Scale; 20: Delirious Risk Scale; 21: Anticholinergic Toxicity Score; 22: Salahudeen's Composite rating scale; 23: Durán's list

Medicamento	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	
Mesoridazina									1															
Metaraminol										2														
Metformina						1		1						1						1				
Metadona									2					2	2	2							1	1
Metocarbamol		1	3						1					1	1			1						1
Metotrexato						1								1										1
Metohexital										3														
Metilidopa										2														
Metilprednisolona	1													1	1	1	1	1	1	1				1
Metoclopramida		1				1				3				1	1	1	1	1	1	1				1
Metoprolol										1				1	1	1	1	1	1	1				1
Midazolam	1													1	1	1	1	1	1	1				1
Mirtazapina		1						2					1	1	1	1	1	1	1	2				1
Moclobemida																			1					
Molindona	2		2												2									1
Morfina	1		1						1	3				1	1	1	1	1	1	1				1
Naratriptano						1								1										1
Nefopam			2												2									1
Nefazodona									1															1
Nifedipina	1		1				2							1	1	1	1	1	1	1				1

1: Anticholinergic Drug Scale; 2: Anticholinergic Risk Scale; 3: Anticholinergic Cognitive Burden Scale; 4: Anticholinergic Activity Scale; 5: Anticholinergic Burden Classification; 6: Anticholinergic Loading Scale; 7: Cancelli's Anticholinergic Burden Scale; 8: Chew's list; 9: Clinical Index and Pharmacological Index; 10: Clinician-rated Anticholinergic Score; 11: Summers' Drug Risk Number; 12: Muscarinic Acetylcholinergic Receptor Antagonist Exposure Scale; 13: Anticholinergic Effect on Cognition; 14: Anticholinergic Burden Score for German prescribers; 15: Korean Anticholinergic Burden Scale; 16: Anticholinergic Impregnation Scale; 17: Escala brasileira de medicamentos com atividade anticolinérgica; 18: Cao's scale; 19: Drug Delirium Scale; 20: Delirogenic Risk Scale; 21: Anticholinergic Toxicity Score; 22: Salahudeen's Composite rating scale; 23: Durán's list

Medicamento	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	
Nitrazepam																				1	1			
Nitroprussiato											2													
Nizatidina	1														1								1	
Nortriptilina	3	2	3	3				3	1	3	3	2	3	3	3	3	3	1	2	3	3		1	2
Octylonium bromide														3										
Olanzapina	1	2	3	3			2	3	1	1		1	2	2	3	2	3		1	3	3		1	1
Opipramol					3								2								4		1	
Orfenadrina	3	3	4	3								3	3	3	3		3		1	4	4	5	1	2
Oxapium iodide															3									
Oxazepam	1					1								1		1				1	1		1	
Oxcarbazepina	2		2											2	2	2	2		1	2	2		1	1
Oxitropium bromide							2																	
Oxibutinina	3	3	3	4	3	2	3	3				2	3	3	3	3	3	1	2	3	3		1	2
Oxicodona	1					1				1				1	1	1	1		1	1	1		1	1
Paliperidona														1	1									
Pancurônio	1													1										
Paroxetina	1	1	3	3		2		3	1	2		1	2	2	2	2	3		1	3			1	1
Pentazocina											2													
Perfenazina	1	3	3				3		1	2	3		1	1	2	3			1	1		3,9	1	

Medicamento	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	
Petidina	2		2								3		2	2	2	2	2		2	1			1	1
Fenelzina	1															1			1				1	1
Feniramina															3									
Fenitoína								1			2									1				
Fenobarbital				1						1	3			1			1		1				1	
Pimozida	2		2				1					2	2	2	2	2	2	1	1	2		1	1	1
Piperacilina	1													1		1	1						1	
Pipotiazina																1								
Piprinidrinato																								
Pramipexol			1											1		1	1		1				1	
Prazepam																				1				
Prednisolona	1												1	1	1	1	1						1	
Prednisona	1		1								2			1		1	1		1	1			1	
Pregabalina																				1				
Pridinol																								
Procainamida																								
Proclidina	3												3	3	3				2	4		1	2	
Proclorperazina	1	2				2			1	2	3		2			2		1					1	1
Promazina				3			3					2											1	1
Prometazina	3	3	3								3	2	3	1		3	3	1	1	4	5	1	2	

1: Anticholinergic Drug Scale; 2: Anticholinergic Risk Scale; 3: Anticholinergic Cognitive Burden Scale; 4: Anticholinergic Activity Scale; 5: Anticholinergic Burden Classification; 6: Anticholinergic Loading Scale; 7: Cancelli's Anticholinergic Burden Scale; 8: Chew's list; 9: Clinical Index and Pharmacological Index; 10: Clinician-rated Anticholinergic Score; 11: Summers' Drug Risk Number; 12: Muscarinic Acetylcholinergic Receptor Antagonist Exposure Scale; 13: Anticholinergic Effect on Cognition; 14: Anticholinergic Burden Score for German prescribers; 15: Korean Anticholinergic Burden Scale; 16: Anticholinergic Impregnation Scale; 17: Escala brasileira de medicamentos com atividade anticolinérgica; 18: Cao's scale; 19: Drug Delirium Scale; 20: Delirious Risk Scale; 21: Anticholinergic Toxicity Score; 22: Salahudeen's Composite rating scale; 23: Durán's list

Medicamento	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23		
Propantelina	3		3							2			2					1				1		2	
Periciazina															1										
Propiverina			3											3	3								1		
Propoxifeno				1				1		2	2												1	1	
Propranolol										2	2														
Protriptilina	3					3				3								1					1	2	
Pirilamine	3														3									1	2
Pseudoefedrina						2								1		2	2							1	
Quetiapina	1		3	2				2	1	2		1	2	2	2	2	2				2		1	1	
Quinidina			1							3			1	1		1		1						1	
Ranitidina	2	1	1	2		1		2		2		1		2	1	1	1		1		2	1,3	1	1	
Risperidona		1	1			1			1	1		1		1	1	1	1					5	1	1	
Rotigotina														1											
Secobarbital										3															
Selegilina														1		1	1						1		
Sertindol													1												
Sertralina	1								1	1				1	1	1	1				1		1		
Escopolamina	3									3	3			3	3	3	3		2	4		1	1	2	
Extrato de <i>Scopolia</i>															3										

1: Anticholinergic Drug Scale; 2: Anticholinergic Risk Scale; 3: Anticholinergic Cognitive Burden Scale; 4: Anticholinergic Activity Scale; 5: Anticholinergic Burden Classification; 6: Anticholinergic Loading Scale; 7: Cancelli's Anticholinergic Burden Scale; 8: Chew's list; 9: Clinical Index and Pharmacological Index; 10: Clinician-rated Anticholinergic Score; 11: Summers' Drug Risk Number; 12: Muscarinic Acetylcholinergic Receptor Antagonist Exposure Scale; 13: Anticholinergic Effect on Cognition; 14: Anticholinergic Burden Score for German prescribers; 15: Korean Anticholinergic Burden Scale; 16: Anticholinergic Impregnation Scale; 17: Escala brasileira de medicamentos com atividade anticolinérgica; 18: Cao's scale; 19: Drug Delirium Scale; 20: Delirogenic Risk Scale; 21: Anticholinergic Toxicity Score; 22: Salahudeen's Composite rating scale; 23: Durán's list



Medicamento	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	
Tranilcipromina																								
Trazodona		1	1							1		1	1	1	1	1	1	1	1	1			1	1
Triamcinolona	1													1		1	1	1		1				
Triamtereno	1	1												1		1	1	1		1				
Triazolam	1									1		1	1	1	1	1	1	1	1	1				
Tri-hexifenidilo	3	3	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	4	5	1	1	2
Trifluoperazina	1	3	3						1		3		2				3		1			3,83	1	
Trimebutina															1									
Trimetobenzamida											2													
Trimipramina	3	3	4	3									3	3		3	3	2	4			1	1	2
Triprolidina															2	2	3			1				
Tropatepina					3											3						1	1	2
Cloreto de tróspio			3											3	3	3			1					
Brometo de Valetamato															3									
Ácido valpróico	1													1		1	1	1		1				
Vancomicina	1													1		1	1	1		1				
Venlafaxina			1							1				1	1		1	1						
Varfarina	1	1												1	1	1	1			1				
Zaleplon																								

1: Anticholinergic Drug Scale; 2: Anticholinergic Risk Scale; 3: Anticholinergic Cognitive Burden Scale; 4: Anticholinergic Activity Scale; 5: Anticholinergic Burden Classification; 6: Anticholinergic Loading Scale; 7: Cancelli's Anticholinergic Burden Scale; 8: Chew's list; 9: Clinical Index and Pharmacological Index; 10: Clinician-rated Anticholinergic Score; 11: Summers' Drug Risk Number; 12: Muscarinic Acetylcholinergic Receptor Antagonist Exposure Scale; 13: Anticholinergic Effect on Cognition; 14: Anticholinergic Burden Score for German prescribers; 15: Korean Anticholinergic Burden Scale; 16: Anticholinergic Impregnation Scale; 17: Escala brasileira de medicamentos com atividade anticolinérgica; 18: Cao's scale; 19: Drug Delirium Scale; 20: Delirious Risk Scale; 21: Anticholinergic Toxicity Score; 22: Salahudeen's Composite rating scale; 23: Durán's list

Medicamento	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	
Ziprasidona																								
Zolmitriptano																								
Zolpidem																								
Zopiclona																								
Zotepina																								
Zuclopentixol															2									
Atropina (oftálmico)											3													
Ciclopentolato (oftálmico)											3													
Dexametasona (oftálmico)											2													
Isoproterenol (oftálmico)											2													
Fenilefedrina (oftálmico)											2													
Propranolol (oftálmico)											2													
Tropicamida (oftálmico)											3													

1: Anticholinergic Drug Scale; 2: Anticholinergic Risk Scale; 3: Anticholinergic Cognitive Burden Scale; 4: Anticholinergic Activity Scale; 5: Anticholinergic Burden Classification; 6: Anticholinergic Loading Scale; 7: Cancelli's Anticholinergic Burden Scale; 8: Chew's list; 9: Clinical Index and Pharmacological Index; 10: Clinician-rated Anticholinergic Score; 11: Summers' Drug Risk Number; 12: Muscarinic Acetylcholinergic Receptor Antagonist Exposure Scale; 13: Anticholinergic Effect on Cognition; 14: Anticholinergic Burden Score for German prescribers; 15: Korean Anticholinergic Burden Scale; 16: Anticholinergic Impregnation Scale; 17: Escala brasileira de medicamentos com atividade anticolinérgica; 18: Cao's scale; 19: Drug Delirium Scale; 20: Delirious Risk Scale; 21: Anticholinergic Toxicity Score; 22: Salahudeen's Composite rating scale; 23: Durán's list



Dos 87 fármacos ou substâncias identificados em apenas 1 escala, 28 (32,18%) aparecem apenas na escala publicada na Coreia, 26 na escala *Summers' DRN* (29,89%), 9 na escala DDS (10,34%) e 7 na escala DRS (8,05%). As escalas AEC, AIS e alemã identificaram, cada uma, 3 fármacos (3,45%) que não aparecem em mais nenhum instrumento, enquanto a escala de *Cancelli*, a brasileira e a de Cao identificaram 2 (2,3%) e as escalas *Chew* e *Minzenberg* identificaram cada uma apenas 1 fármaco em exclusivo (1,15%).

Os scores atribuídos aos fármacos são diferentes consoante a escala ou índice em análise, havendo fármacos com scores atribuídos que variam entre 1 e 5 (difenidramina), 2 e 5 (imipramina) ou 2 e 4 (oxibutinina), por exemplo.

## 4.2. Cobertura das bases de dados

### 4.2.1. *DrugBank Online*

Dos 304 fármacos ou elementos identificados pelas escalas de quantificação da carga anticolinérgica, 22 (7,24%) não aparecem na base de dados *DrugBank Online* ou a base não tem qualquer informação acerca da interação desse fármaco com alvos farmacológicos, apresentando dados incompletos sobre a molécula (Tabela 29).

Segundo a *DrugBank Online*, dos 282 fármacos que esta base de dados identifica, 189 (67,02%) não têm qualquer interação ou afinidade com recetores muscarínicos do subtipo M1; 66 (23,40%) apresentam declaradamente afinidade para os recetores do subtipo M1 e são classificados como antagonistas deste subtipo de recetor; e para 27 fármacos (9,57%) a base de dados identifica uma interação com esse subtipo de recetores, sem contudo os identificar claramente na secção dos alvos farmacológicos. Dos 66 fármacos que apresentam afinidade para o subtipo M1, 19 têm disponíveis valores de  $pK_i$  (28,79%) e 2 têm valores de  $IC_{50}$  para este subtipo (3,03%).

Em relação ao subtipo de recetores muscarínicos M2, a *DrugBank Online* identifica 199 fármacos que não têm qualquer interação ou afinidade com recetores muscarínicos do subtipo M2 (70,57%) e 56 fármacos (19,86%) que apresentam declaradamente afinidade para os recetores do subtipo M2. À semelhança do subtipo de recetor anterior, também para o M2 foram identificados 27 fármacos (9,57%) com uma interação descrita, sem identificação específica na secção dos alvos farmacológicos. Dos 56 fármacos que apresentam afinidade para o subtipo de recetor muscarínico M2, 19 (33,93%) têm valores de  $pK_i$  na base de dados em análise e 2 têm valores de  $IC_{50}$  disponíveis (3,57%).

O subtipo de recetores muscarínicos M3 apresenta os mesmos resultados na base de dados *DrugBank* daqueles que foram obtidos para o subtipo M2. Contudo, para este subtipo, a base de dados fornece valores de  $pK_i$  para apenas 18 fármacos dos 56 (32,14%).

Quanto ao subtipo de recetor muscarínico M4, dos 282 fármacos incluídos na *DrugBank*, 213 não têm qualquer afinidade para recetores deste subtipo (75,53%); 42 têm o recetor M4 como um alvo (14,89%), segundo esta base; e os mesmos 27 apresentam uma interação descrita (9,57%). Dos 42 fármacos identificados como sendo antagonistas dos recetores do tipo M4, 15 têm discriminado um valor de  $pK_i$  (35,71%) e 1 apresenta valor de  $IC_{50}$  (2,38%).

Em relação ao recetor do tipo M5, dos 282 fármacos encontrados na *DrugBank*, 218 (77,30%) não têm qualquer afinidade para este recetor, de acordo com esta base de dados; 37 têm afinidade comprovada com este alvo (13,12%); e 27 apresentam uma interação descrita (9,57%). Contudo, para o recetor M5, apenas estão registados 2 valores de  $pK_i$  (5,41%) e 1 valor de  $IC_{50}$  (2,7%).

#### 4.2.2. IUPHAR/BPS *Guide to Pharmacology*

Dos 304 fármacos ou elementos identificados pelas escalas de quantificação da carga anticolinérgica, 49 (16,12%) não aparecem na base de dados *Guide to Pharmacology* (Tabela 29).

Segundo a *Guide to Pharmacology*, dos 255 fármacos que esta base de dados identifica, 204 (80,00%) não têm qualquer interação ou afinidade com recetores muscarínicos do subtipo M1; 21 (8,24%) apresentam declaradamente afinidade para os recetores do subtipo M1 e são classificados como antagonistas deste subtipo de recetor; e para 30 fármacos (11,76%) a base de dados identifica uma interação com esse subtipo de recetores, sem contudo os identificar claramente na secção dos alvos farmacológicos.

Dos 21 fármacos que apresentam afinidade para o subtipo M1, 15 têm disponíveis valores de  $pK_i$  (71,43%) e 4 têm valores de  $pIC_{50}$  para este subtipo (19,05%).

Em relação ao subtipo de recetores muscarínicos M2, a *Guide to Pharmacology* obteve os mesmos resultados daqueles verificados para o subtipo M1. Em relação aos valores de  $pK_i$  fornecidos pela base de dados, 16 (76,19%) dos 21 fármacos têm essa informação. Além deste parâmetro, encontram-se disponíveis 2 valores de  $pIC_{50}$  de dois fármacos (9,52%).

Em relação ao subtipo de recetores muscarínicos M3, a *Guide to Pharmacology* identifica 205 fármacos que não têm qualquer interação ou afinidade com recetores muscarínicos do subtipo M3 (80,39%) e 20 fármacos (7,84%) que apresentam declaradamente afinidade para os recetores do subtipo M3. À semelhança do subtipo de recetores anteriores, também para o M3 foram identificados 30 fármacos (11,76%) com uma interação descrita, sem identificação específica na secção dos alvos farmacológicos. Dos 20 fármacos que apresentam afinidade para o subtipo de recetor muscarínico M3, 16 (80%) têm valores de  $pK_i$  na base de dados em análise e 2 têm valores de  $pIC_{50}$  disponíveis (10%).

Quanto ao subtipo de recetor muscarínico M4, dos 255 fármacos incluídos na *Guide to Pharmacology*, 207 não têm qualquer afinidade para recetores deste subtipo (81,18%); 18 têm o recetor M4 como um alvo (7,06%), segundo esta base; e os mesmos 30 apresentam uma interação descrita (11,81%). Dos 18 fármacos identificados como sendo antagonistas dos recetores do tipo M4, 16 têm discriminado um valor de  $pK_i$  (88,89%).

Em relação ao recetor do tipo M5, dos 255 fármacos encontrados na *Guide to Pharmacology*, 209 (81,96%) não têm qualquer afinidade para este recetor, de acordo com esta base de dados; 16 têm afinidade comprovada com este alvo (6,27%); e 30 apresentam uma interação descrita (11,81%). Dos 16 fármacos identificados como sendo antagonistas dos recetores do tipo M5, 14 têm discriminado um valor de  $pK_i$  (87,5%).

#### 4.2.3. *Psychoactive Drug Screening Program (PDSP) – $K_i$ database*

Dos 304 fármacos ou elementos identificados pelas escalas de quantificação da carga anticolinérgica, 139 (45,72%) não aparecem na base de dados *PDSP –  $K_i$  database* (Tabela 29).

Segundo a *PDSP  $K_i$  database*, dos 165 fármacos que esta base de dados identifica, 95 (57,58%) não têm qualquer interação ou afinidade com recetores muscarínicos do subtipo M1, enquanto 70 fármacos (42,42%) apresentam afinidade para os recetores do subtipo M1 e são classificados como antagonistas deste subtipo de recetor. Contudo, são apresentados os valores de  $K_i$  para 60 desses 70 fármacos (85,71%). Os restantes 10 fármacos incluem-se naqueles para os quais se apresentam valores de  $K_i$  para a família de recetores muscarínicos (designados como “*cholinergic muscarinic*”), não se especificando para cada subtipo de recetor o valor de  $K_i$  correspondente.

Em relação ao subtipo de recetores muscarínicos M2, a *PDSP  $K_i$  database* identificou 95 fármacos sem qualquer interação com este subtipo de recetores (57,58%) e 70 fármacos com afinidade comprovada para estes recetores (42,68%). Especificamente, 59 desses 70 fármacos têm valores de  $K_i$  para este subtipo de recetor muscarínico (84,29%). Contudo, 11 desses fármacos inserem-se naqueles em que não foi especificado o parâmetro  $K_i$  por subtipo, mas sim considerada a família dos recetores muscarínicos.

No que diz respeito ao subtipo de recetores muscarínicos M3, a *PDSP  $K_i$  database* identificou 100 fármacos que não têm qualquer interação ou afinidade com recetores muscarínicos do subtipo M3 (60,61%) e 65 fármacos (39,39%) que apresentam afinidade para os recetores do subtipo M3. À semelhança do subtipo de recetores anteriores, foram identificados 9 fármacos com afinidade para a família de recetores muscarínicos na sua globalidade, estando disponíveis 56 valores de  $K_i$  (86,15%) para este subtipo de recetor.

Quanto ao subtipo de recetor muscarínico M4, dos 165 fármacos incluídos na *PDSP  $K_i$  database*, 105 não têm qualquer afinidade para recetores deste subtipo (63,64%); 60 têm o recetor M4 como

um alvo (36,36%), segundo esta base. Destes 60 fármacos, 48 têm valor de  $K_i$  (80%), enquanto 12 apresentam uma interação descrita para a família de recetores muscarínicos na sua globalidade.

Em relação ao recetor do tipo M5, dos 165 fármacos encontrados na *PDSP  $K_i$  database*, 107 (64,85%) não têm qualquer afinidade para este recetor, de acordo com esta base de dados e 58 têm afinidade comprovada com este alvo (35,15%). Destes 58 fármacos, 46 (79,31%) apresentam valor de  $K_i$  para o subtipo de recetor em questão, enquanto 12 apresentam uma interação descrita com a família de recetores muscarínicos.

No total, esta base apresenta 12 fármacos com valores de afinidade, expressos através do parâmetro  $K_i$ , para a família dos recetores muscarínicos (7,27%).

#### 4.2.4. *Inxight: Drugs*

Dos 304 fármacos ou elementos identificados pelas escalas de quantificação da carga anticolinérgica, 5 (1,64%) não aparecem na base de dados *Inxight: Drugs* (Tabela 29).

Segundo a *Inxight: Drugs*, dos 299 fármacos que esta base de dados identifica, 225 (75,25%) não têm qualquer interação ou afinidade com recetores muscarínicos do subtipo M1, enquanto 45 fármacos (15,05%) apresentam afinidade para os recetores do subtipo M1 e são classificados como antagonistas deste subtipo de recetor. Para 29 fármacos (9,7%), a base de dados identifica uma interação com esse subtipo de recetores, sem contudo os identificar claramente na secção da atividade biológica. Dos 45 fármacos que apresentam afinidade para o subtipo M1, 13 têm disponíveis valores de  $pK_i$  (28,89%) e 1 tem um valor de  $IC_{50}$  para este subtipo de recetor (2,22%).

Em relação ao subtipo de recetores muscarínicos M2, a *Inxight: Drugs* identificou 232 fármacos sem informação sobre afinidade para recetores muscarínicos do subtipo M2 (77,59%) e 38 com afinidade (12,71%). À semelhança do recetor M1, também para este foram identificados 29 fármacos para os quais é dada informação sobre interação com estes recetores, sem se especificar estes dados na secção da atividade biológica. Em relação aos valores de  $pK_i$  fornecidos pela base de dados, 11 (28,95%) dos 38 fármacos têm essa informação. Além deste parâmetro, encontra-se disponível 1 valor de  $IC_{50}$  de um fármaco (2,63%).

Relativamente ao subtipo de recetores muscarínicos M3, a *Inxight: Drugs* identifica 226 fármacos que não têm qualquer interação ou afinidade com recetores muscarínicos do subtipo M3 (75,59%) e 44 fármacos (14,72%) que apresentam declaradamente afinidade para os recetores do subtipo M3. À semelhança do subtipo de recetores anteriores, também para o M3 foram identificados 29 fármacos (9,7%) com uma interação descrita, sem identificação específica na secção da atividade biológica. Dos 44 fármacos que apresentam afinidade para o subtipo de recetor muscarínico M3, 16 (36,36%) têm valores de  $pK_i$  na base de dados em análise e 2 têm valores de  $IC_{50}$  disponíveis (4,55%).

Quanto ao subtipo de recetor muscarínico M4, dos 299 fármacos incluídos na *Inxight: Drugs*, 240 não têm qualquer afinidade para recetores deste subtipo (80,27%); 30 têm o recetor M4 como um alvo (10,03%), segundo esta base; e os mesmos 29 apresentam uma interação descrita sem constar na secção da atividade biológica (9,7%). Dos 30 fármacos identificados como sendo antagonistas dos recetores do tipo M4, 7 têm discriminado um valor de pK<sub>i</sub> (23,33%) e 1 fármaco apresenta um resultado de IC<sub>50</sub> (3,33%).

Em relação ao recetor do tipo M5, dos 299 fármacos encontrados na *Inxight: Drugs*, 243 (81,27%) não têm qualquer afinidade para este recetor, de acordo com esta base de dados; 27 têm afinidade comprovada com este alvo (9,03%); e 29 apresentam uma interação descrita (9,7%). Dos 27 fármacos identificados como sendo antagonistas dos recetores do tipo M5, 6 têm discriminado um valor de pK<sub>i</sub> (22,22%).

Na Tabela 29, encontram-se os resultados obtidos para cada uma das bases de dados analisadas relativamente à afinidade de cada fármaco para cada um dos cinco subtipos de recetores muscarínicos. Assim, os subtipos de recetores muscarínicos são identificados como 1, 2, 3, 4 e 5. O espaço em branco da tabela designa os fármacos não contemplados nas bases de dados em análise; o símbolo “+” indica que foi identificada afinidade para o recetor; o símbolo “-” indica que não tem afinidade para o recetor; e o símbolo “?” foi utilizado para os casos em que a base de dados em questão identifica uma interação com esse subtipo de recetores, sem contudo os identificar claramente na secção dos alvos farmacológicos ou atividade biológica.

**Tabela 29** - Afinidade dos 304 fármacos para os diferentes subtipos de recetores muscarínicos, de acordo com as bases de dados em análise.

Fármaco	Nº de Escalas	DrugBank	Guide to Pharmacology	PDSP Ki database	Inxight:Drugs
Aceprometazina	3	1- 2- 3- 4- 5-			1- 2- 3- 4- 5-
Acepromazina	3	1+ 2+ 3- 4- 5-			1- 2- 3- 4- 5-
Acetazolamida	1	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Ácido acetilsalicílico	1	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2+ 3- 4- 5+	1- 2- 3- 4- 5-
Aclidinium	1	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1+ 2+ 3+ 4+ 5+		1+ 2+ 3- 4+ 5+
Aciclovir	1	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Alimemazina	7	1- 2- 3- 4- 5-	1? 2? 3? 4? 5?		1- 2- 3- 4- 5-
Alprazolam	13	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Alverina	4	1- 2- 3- 4- 5-			1- 2- 3- 4- 5-
Amiodarona	1	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Amitriptilina	23	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1- 2- 3- 4- 5-
Amantadina	14	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Anfotericina	1	1- 2- 3- 4- 5-			1- 2- 3- 4- 5-
Amissulprida	1	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1- 2- 3- 4- 5-

Fármaco	Nº de Escalas	DrugBank	Guide to Pharmacology	PDSP Ki database	Inxight:Drugs
Amoxapina	6	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1- 2- 3- 4- 5-	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1- 2- 3- 4- 5-
Amoxicilina	2	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Ampicilina	6	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Amobarbital	1	1- 2- 3- 4- 5-			1- 2- 3- 4- 5-
Aripiprazol	5	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1- 2- 3- 4- 5-	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1- 2- 3- 4- 5-
Asenapina	3	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Astemizol	1	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Atenolol	6	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Atropina	18	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1+ 2+ 3+ 4- 5-
Azatioprina	5	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Baclofeno	10	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
<i>Belladonna</i>	7	1+ 2+ 3+ 4+ 5+			
Benazepril	3	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Benzatropina	13	1+ 2- 3- 4- 5-	1+ 2+ 3- 4- 5-	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1+ 2- 3- 4- 5-
Betaxolol	3	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Biperideno	7	1+ 2- 3- 4- 5-	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1+ 2+ 3+ 4+ 5-	1+ 2- 3- 4- 5-
Bisacodilo	3	1- 2- 3- 4- 5-			1- 2- 3- 4- 5-
<i>Blonanserin</i>	1	1? 2? 3? 4? 5?	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Bromazepam	2	1- 2- 3- 4- 5-			1- 2- 3- 4- 5-
Bromocriptina	7	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Bronfeniramina	8	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1? 2? 3? 4? 5?	1- 2- 3- 4- 5-	1? 2? 3? 4? 5?
Bromperidol	1	1- 2- 3- 4- 5-		1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1- 2- 3- 4- 5-
Brotizolam	1	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Buclizina	1	1+ 2- 3- 4- 5-	1? 2? 3? 4? 5?		1? 2? 3? 4? 5?
Buprenorfina	1	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Bupropion	8	1- 2- 3- 4- 5-		1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1- 2- 3- 4- 5-
Butilescopolamina	2	1- 2+ 3+ 4- 5-			1+ 2+ 3+ 4- 5-
Captopril	7	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Carbamazepina	13	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Carbidopa-levodopa	7	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Carbinoxamina	7	1? 2? 3? 4? 5?	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1? 2? 3? 4? 5?
Carisoprodol	3	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Cefamandol	2	1- 2- 3- 4- 5-			1- 2- 3- 4- 5-
Cefoxitina	4	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Celecoxib	5	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2+ 3- 4- 5+	1- 2- 3- 4- 5-
Cefalotina	2	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Cefalexina	2	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Cetirizina	11	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-

Fármaco	Nº de Escalas	DrugBank	Guide to Pharmacology	PDSP Ki database	Inxight:Drugs
Clordiazepóxido	11	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
<i>Chlorohydrate</i>	1				
Clorfeniramina	14	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Clorfenamina	5				
Cloropromazina	16	1+ 2- 3+ 4- 5-	1? 2? 3? 4? 5?	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1+ 2+ 3- 4- 5-
Clorotalidona	6	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Clorprotixeno	1	1+ 2+ 3+ 4+ 5+		1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1+ 2+ 3+ 4+ 5+
Clorzoxazona	1	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Cimetidina	12	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Cimetropium	1	1? 2? 3? 4? 5?			1+ 2+ 3+ 4+ 5+
Cinarizina	1	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1? 2? 3? 4? 5?	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Citalopram	13	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1+ 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Clemastina	10	1? 2? 3? 4? 5?	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1? 2? 3? 4? 5?
Clidinium	4	1+ 2- 3- 4- 5-	1+ 2- 3+ 4- 5-		1- 2- 3+ 4- 5-
Clindamicina	5	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Clobazam	1	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Clomipramina	13	1? 2? 3? 4? 5?	1- 2- 3- 4- 5-	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1- 2- 3- 4- 5-
Clonazepam	11	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Clonidina	3	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Cloperastina	1	1- 2- 3- 4- 5-			1? 2? 3? 4? 5?
Clorazepato	10	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Clotiapina	1			1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Clozapina	16	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1+ 2- 3- 4- 5-	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1- 2- 3- 4- 5-
Codeína	15	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Colquicina	6	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Cortisona	3		1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Ciamemazina	1		1- 2- 3- 4- 5-	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1- 2- 3- 4- 5-
Ciclobenzaprina	9	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1+ 2+ 3+ 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Cipro-heptadina	13	1+ 2+ 3+ 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1+ 2+ 3+ 4+ 5+
Cicloserina	2	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Ciclosporina	5	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Darifenacina	7	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1- 2- 3+ 4- 5-
Desipramina	12	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1? 2? 3? 4? 5?	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1- 2- 3- 4- 5-
Desloratadina	6	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Desvenlafaxina	2	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1- 2- 3- 4- 5-
Dexametasona	8	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Dexbronfeniramina	2	1- 2- 3- 4- 5-	1? 2? 3? 4? 5?		1? 2? 3? 4? 5?
Dexclorfeniramina	7	1? 2? 3? 4? 5?		1- 2- 3- 4- 5-	1+ 2+ 3+ 4+ 5+

Fármaco	Nº de Escalas	DrugBank	Guide to Pharmacology	PDSP Ki database	Inxight:Drugs
Dextrometorfano	4	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Diazepam	18	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Difenidol	1	1+ 2+ 3+ 4- 5-	1? 2? 3? 4? 5?		1+ 2+ 3+ 4+ 5+
<i>Difemerine</i>	1				1? 2? 3? 4? 5?
Diciclomina	11	1+ 2+ 3+ 4- 5-	1+ 2+ 3+ 4+ 5-	1+ 2+ 3+ 4+ 5-	1+ 2- 3+ 4- 5-
Difenoxilato	1	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Digitoxina	5	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Digoxina	14	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Diltiazem	6	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Dimenidrinato	11	1? 2? 3? 4? 5?			1- 2- 3- 4- 5-
Dimetindeno	2	1- 2+ 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1? 2? 3? 4? 5?
Difenidramina	19	1- 2+ 3- 4- 5-	1? 2? 3? 4? 5?	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1- 2- 3- 4- 5-
Dipiridamol	6	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Disopiramida	7	1+ 2+ 3+ 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Dissulfiram	1	1- 2- 3- 4- 5-			1- 2- 3- 4- 5-
<i>Divalproex sodium</i>	3				
Domperidona	8	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Donepezilo	2	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Dopamina	1	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Dosulepina	6	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1+ 2+ 3+ 4+ 5+
Doxepina	18	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1- 2- 3- 4- 5-	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1- 2- 3- 4- 5-
Doxilamina	7	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1? 2? 3? 4? 5?		1? 2? 3? 4? 5?
Duloxetina	4	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1+ 2+ 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Emedastina	1	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Emepronium	3				1? 2? 3? 4? 5?
Entacapona	6	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Escitalopram	8	1+ 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1+ 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Estazolam	3	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
<i>Ethchlorvynol</i>	1	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Etoricoxib	1	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1+ 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Famotidina	5	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Fentanilo	15	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Fesoterodina	5	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1- 2+ 3+ 4- 5-		1+ 2+ 3+ 4+ 5+
Fexofenadina	7	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Flavoxato	8	1+ 2+ 3- 4- 5-	1? 2? 3? 4? 5?		1+ 2+ 3+ 4+ 5+
Fluoxetina	15	1? 2? 3? 4? 5?	1- 2- 3- 4- 5-	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1? 2? 3? 4? 5?
Flufenazina	12	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1- 2- 3- 4- 5-
Flunitrazepam	4	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-



Fármaco	Nº de Escalas	DrugBank	Guide to Pharmacology	PDSP Ki database	Inxight:Drugs
Flupentixol	1	1+ 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Flurazepam	7	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Fluticasona-salmeterol	2	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Fluvoxamina	12	1? 2? 3? 4? 5?	1- 2- 3- 4- 5-	1+ 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Furosemida	11	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Gabapentina	1	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Gentamicina	6	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Glicopirrónio/ Glicopirrolato	3	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1+ 2+ 3+ 4+ 5+		1+ 2+ 3+ 4+ 5+
Guaifenesina	4	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Haloperidol	12	1- 2- 3+ 4- 5-	1? 2? 3? 4? 5?	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1? 2? 3? 4? 5?
Homatropina	4	1+ 2+ 3+ 4+ 5+		1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1+ 2+ 3+ 4+ 5+
<i>Homochlorcyclizine</i>	1				1? 2? 3? 4? 5?
Hidralazina	8	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Hidrocodona	7	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Hidrocortisona	7	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Hidromorfona	1	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Hidroxizina	16	1- 2- 3- 4- 5-	1? 2? 3? 4? 5?	1- 2- 3- 4- 5-	1? 2? 3? 4? 5?
Hiosciamina	11	1+ 2+ 3+ 4+ 5-	1+ 2+ 3+ 4+ 5+		1+ 2+ 3+ 4- 5-
Iloperidona	3	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1- 2- 3- 4- 5-
Imidafenacina	1	1+ 2+ 3+ 4- 5-			1+ 2- 3+ 4- 5-
Imipramina	20	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1- 2+ 3- 4- 5-	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1- 2- 3- 4- 5-
Ipratropium	8	1+ 2+ 3+ 4- 5-	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1+ 2+ 3+ 4+ 5+
Isossorbida	4				1- 2- 3- 4- 5-
Isossorbida dinitrato	4	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Isossorbida mononitrato	3	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Cetotifeno (oftálmico)	2	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Cetotifeno	1	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Cetorolac	4	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Lansoprazol	4	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Levocetirizina	5	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Levofloxacina	2	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Levomepromazina	12	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1? 2? 3? 4? 5?	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Lidocaína	1	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Lítio	10	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Lofepramina	1		1? 2? 3? 4? 5?	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1+ 2+ 3+ 4+ 5+
Loperamida	13	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-

Fármaco	Nº de Escalas	DrugBank	Guide to Pharmacology	PDSP Ki database	Inxight:Drugs
Loratadina	11	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1? 2? 3? 4? 5?
Lorazepam	8	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Lormetazepam	1	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Loxapina	9	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1- 2- 3- 4- 5-	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1+ 2- 3- 4- 5-
Lumiracoxib	2	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Maprotilina	6	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1? 2? 3? 4? 5?	1- 2- 3- 4- 5-	1? 2? 3? 4? 5?
Mebeverina	1		1? 2? 3? 4? 5?		1+ 2+ 3+ 4+ 5+
Meclizina	8	1? 2? 3? 4? 5?	1? 2? 3? 4? 5?	1- 2- 3- 4- 5-	1? 2? 3? 4? 5?
Medazepam	1	1- 2- 3- 4- 5-			1- 2- 3- 4- 5-
Mequitazina	2	1- 2- 3- 4- 5-		1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1+ 2+ 3+ 4- 5-
Mesoridazina	1	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1- 2- 3- 4- 5-
Metaraminol	1	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Metformina	5	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Metadona	6	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Metocarbamol	9	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Metotrexato	3	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Metohepital	1	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Metildopa	1	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Metilprednisolona	7	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Metoclopramida	7	1+ 2- 3- 4- 5-	1? 2? 3? 4? 5?	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1+ 2- 3+ 4- 5-
Metoprolol	6	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Midazolam	7	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Mirtazapina	12	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1- 2- 3- 4- 5-
Moclobemida	1	1? 2? 3? 4? 5?	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Molindona	5	1+ 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1+ 2+ 3+ 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Morfina	13	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Naratriptano	3	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Nefopam	3			1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Nefazodona	3	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1- 2- 3- 4- 5-
Nifedipina	8	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Nitrazepam	2	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Nitroprusiato	1	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Nizatidina	3	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Nortriptilina	19	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1? 2? 3? 4? 5?	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
<i>Octylonium bromide</i>	1				1+ 2+ 3+ 4+ 5-
Olanzapina	18	1+ 2+ 3+ 4+ 5-	1? 2? 3? 4? 5?	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1? 2? 3? 4? 5?
Opipramol	4		1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1? 2? 3? 4? 5?
Orfenadrina	13	1? 2? 3? 4? 5?	1? 2? 3? 4? 5?	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1+ 2+ 3+ 4+ 5+

Fármaco	Nº de Escalas	DrugBank	Guide to Pharmacology	PDSP Ki database	Inxight:Drugs
<i>Oxapium iodide</i>	1				1+ 2+ 3+ 4+ 5+
Oxazepam	7	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Oxcarbazepina	10	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
<i>Oxitropium bromide</i>	1	1? 2? 3? 4? 5?			1+ 2+ 3+ 4+ 5+
Oxibutinina	19	1+ 2+ 3+ 4- 5-	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1+ 2+ 3+ 4- 5-	1+ 2+ 3+ 4- 5-
Oxicodona	12	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Paliperidona	4	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Pancuronium	3	1- 2+ 3+ 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Paroxetina	18	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1- 2- 3- 4- 5-	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1- 2- 3- 4- 5-
Pentazocina	1	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Perfenazina	15	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1+ 2+ 3+ 4- 5-	1+ 2- 3- 4- 5-
Petidina	12	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Fenelzina	5	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Feniramina	1	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Fenitoína	3	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Fenobarbital	7	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Pimozida	12	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1- 2- 3- 4- 5-
Piperacilina	5	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Pipotiazina	1	1? 2? 3? 4? 5?	1? 2? 3? 4? 5?	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Piprinidrinato	1	1? 2? 3? 4? 5?			1? 2? 3? 4? 5?
Pramipexol	6	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1- 2- 3- 4- 5-
Prazepam	1	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Prednisolona	7	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Prednisona	9	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Pregabalina	1	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Pridinol	1				1+ 2+ 3+ 4+ 5+
Procaïnâmica	1	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2+ 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Prociclidina	8	1+ 2+ 3+ 4+ 5-	1? 2? 3? 4? 5?	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1+ 2+ 3+ 4+ 5-
Proclorperazina	11	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1- 2- 3- 4- 5-
Promazina	6	1+ 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1? 2? 3? 4? 5?
Prometazina	15	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1? 2? 3? 4? 5?	1- 2- 3- 4- 5-	1? 2? 3? 4? 5?
Propantelina	7	1+ 2- 3- 4- 5-	1+ 2+ 3+ 4+ 5-		1+ 2+ 3+ 4+ 5-
Periciazina	1	1? 2? 3? 4? 5?	1? 2? 3? 4? 5?		1? 2? 3? 4? 5?
Propiverina	4	1+ 2+ 3+ 4+ 5+			1+ 2+ 3+ 4+ 5+
Propoxifeno	6	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Propranolol	1	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Protriptilina	6	1? 2? 3? 4? 5?	1- 2- 3- 4- 5-	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1? 2? 3? 4? 5?
Pirilamina	4	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-

Fármaco	Nº de Escalas	DrugBank	Guide to Pharmacology	PDSP Ki database	Inxight:Drugs
Pseudoefedrina	6	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Quetiapina	15	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1- 2- 3- 4- 5-	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1? 2? 3? 4? 5?
Quinidina	7	1? 2? 3? 4? 5?	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2+ 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Ranitidina	17	1? 2? 3? 4? 5?	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Risperidona	13	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1- 2- 3- 4- 5-
Rotigotina	1	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Secobarbital	1	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Selegilina	5	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Sertindol	1	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1- 2- 3- 4- 5-
Sertralina	9	1? 2? 3? 4? 5?	1- 2- 3- 4- 5-	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1- 2- 3- 4- 5-
Escopolamina	11	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1+ 2+ 3+ 4+ 5+
Extrato de <i>Scopolia</i>	1				
Salicilato de sódio	1	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Solifenacina	8	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1+ 2+ 3+ 4+ 5+		1+ 2+ 3+ 4+ 5+
Sumatriptano	3	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Tapentadol	1	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Temazepam	11	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Terfenadina	1	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Tetrazepam	1				1- 2- 3- 4- 5-
Teofilina	14	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Tiemonium	1	1? 2? 3? 4? 5?			1+ 2+ 3+ 4+ 5+
Timepidium	1	1? 2? 3? 4? 5?			1+ 2+ 3+ 4+ 5+
Tiquizium	1				1+ 2+ 3+ 4+ 5+
Tiopental	1	1- 2- 3+ 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Tioridazina	15	1? 2? 3? 4? 5?	1- 2- 3- 4- 5-	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1? 2? 3? 4? 5?
Tiotixeno	7	1+ 2+ 3- 4- 5-	1? 2? 3? 4? 5?	1+ 2+ 3+ 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Tiotropium	2	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1+ 2+ 3+ 4+ 5+		1- 2- 3+ 4- 5-
Tizanidina	9	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Tolterodina	16	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1+ 2+ 3+ 4+ 5+		1- 2+ 3+ 4- 5-
Topiramato	2	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Tramadol	12	1+ 2- 3+ 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Trandolapril	3	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Tranilcipromina	1	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Trazodona	11	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1- 2- 3- 4- 5-
Triamcinolona	6	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Triamtereno	7	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Triazolam	9	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Tri-hexifinidilo	18	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1+ 2- 3- 4- 5-	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1+ 2- 3+ 4+ 5+

Fármaco	Nº de Escalas	DrugBank	Guide to Pharmacology	PDSP Ki database	Inxight:Drugs
Trifluoperazina	10	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1? 2? 3? 4? 5?
Trimebutina	1	1+ 2+ 3+ 4+ 5-			1? 2? 3? 4? 5?
Trimetobenzamida	1		1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Trlmipramina	11	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1? 2? 3? 4? 5?	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1- 2- 3- 4- 5-
Tripolidina	4	1? 2? 3? 4? 5?	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Tropatepina	4	1? 2? 3? 4? 5?			1? 2? 3? 4? 5?
Cloreto de tróspio	6	1+ 2- 3+ 4- 5-	1? 2? 3? 4? 5?		1+ 2+ 3+ 4+ 5+
Valetamato	1	1? 2? 3? 4? 5?			1+ 2+ 3+ 4- 5-
Ácido valpróico	6	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Vancomicina	6	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Venlafaxina	7	1? 2? 3? 4? 5?	1- 2- 3- 4- 5-	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1- 2- 3- 4- 5-
Varfarina	8	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Zaleplon	1	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Ziprasidona	4	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1- 2- 3- 4- 5-	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1- 2- 3- 4- 5-
Zolmitriptano	3	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Zolpidem	2	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Zopiclona	2	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Zotepina	1	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1- 2- 3- 4- 5-
Zuclopentixol	1	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-		1- 2- 3- 4- 5-
Atropina (oftálmico)	1	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1+ 2+ 3+ 4+ 5+	1+ 2+ 3+ 4- 5-
Ciclopentolato (oftálmico)	1	1+ 2- 3- 4- 5-	1? 2? 3? 4? 5?	1+ 2+ 3+ 4+ 5-	1+ 2+ 3+ 4+ 5+
Dexametasona (oftálmico)	1	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Isoproterenol (oftálmico)	1				1- 2- 3- 4- 5-
Fenilefedrina (oftálmico)	1	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Propranolol (oftálmico)	1	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-	1- 2- 3- 4- 5-
Tropicamida (oftálmico)	1	1+ 2+ 3+ 4+ 5-	1- 2+ 3+ 4+ 5+	1+ 2+ 3+ 4+ 5-	1- 2- 3+ 4- 5-

1, 2, 3, 4 e 5: subtipos de recetores muscarínicos M1, M2, M3, M4 e M5

+: afinidade identificada

-: sem afinidade

?: possível afinidade

#### 4.2.5. *PubMed*

A pesquisa na *PubMed*, realizada segundo a equação de pesquisa apresentada na secção anterior, não encontrou qualquer resultado para 111 (36,51%) dos 304 fármacos identificados pelos instrumentos de quantificação da carga anticolinérgica.

Pelo contrário, dos 193 fármacos para os quais a pesquisa efetuada originou resultados, 125 (64,77%) apresentam algum grau de afinidade para, pelo menos, um destes recetores.

Debruçando-nos especificamente sobre os resultados obtidos para cada um dos subtipos de recetores, verifica-se que, para o subtipo M1, dos 193 fármacos identificados nesta pesquisa, foram encontrados 67 fármacos para os quais existe afinidade (34,72%). Em relação aos parâmetros que caracterizam a ligação a estes recetores, identificaram-se 33 fármacos (49,25%) para os quais existem estudos que determinaram o valor de  $pK_i$ ; para 30 fármacos (44,78%) foram determinados valores de  $K_d$ ; para 3 fármacos (4,48%) identificaram-se os respetivos parâmetros  $pA_2$ ; e para 3 fármacos (4,48%) identificaram-se estudos que calcularam o respetivo valor de  $IC_{50}$ .

Em relação ao subtipo de recetor muscarínico M2, a pesquisa encontrou também 67 fármacos com afinidade (34,72%). No que diz respeito aos parâmetros que caracterizam a ligação dos fármacos a estes recetores, identificaram-se estudos com o parâmetro  $pK_i$  para 33 fármacos (49,25%); 30 fármacos (44,78%) com estudos que avaliaram afinidade através da avaliação do parâmetro  $K_d$ ; 3 fármacos (4,48%) com os parâmetros  $pA_2$  e para 3 fármacos (4,48%) foram encontrados estudos que determinaram o  $IC_{50}$ .

Quanto ao subtipo M3, foram identificados 61 fármacos (31,61%) com afinidade para estes recetores, de acordo com a pesquisa efetuada na *PubMed*. Em relação à caracterização da ligação, foram detetados estudos que avaliaram o valor de  $pK_i$  de 37 fármacos (60,66%); para 17 fármacos (27,87%) foram incluídos estudos que determinaram os respetivos parâmetros  $K_d$ ; para 3 fármacos os respetivos  $pA_2$  (4,92%) e para 4 fármacos (6,56%) resultados de  $IC_{50}$ .

A pesquisa na base de dados *PubMed* identificou 50 fármacos (25,91%) com afinidade para o recetor do subtipo M4. Quanto aos parâmetros que caracterizam a ligação dos fármacos aos recetores, foram encontrados estudos que avaliaram o  $pK_i$  de 29 fármacos (58,00%); foram identificados 16 fármacos (32,00%) para os quais foram avaliados os respetivos parâmetros de  $K_d$ ; e 2 fármacos (4,00%) para os quais se determinou o  $IC_{50}$ .

Quanto ao subtipo de recetor M5, a pesquisa efetuada na base de dados *PubMed* identificou 34 fármacos (17,62%) com afinidade para este recetor. Foram encontrados estudos que avaliaram o  $pK_i$  respeitantes a 14 fármacos (41,18%); para 16 fármacos (47,06%) foram analisados estudos que determinaram o  $K_d$ ; e para 2 fármacos (5,88%) foram avaliados estudos que mediram os respetivos valores de  $IC_{50}$ .

À semelhança de outras bases, também com a pesquisa realizada na *PubMed*, foram identificados estudos nos quais foi avaliada a interação dos fármacos com a família de recetores muscarínicos na sua globalidade, sem se especificar os subtipos de recetores. Assim, dos 125 fármacos detetados na pesquisa como tendo interação com algum recetor muscarínico, foram identificados valores de  $pK_i$  para os recetores muscarínicos em 56 fármacos (44,8%), resultados de  $K_d$  para 28 fármacos (22,4%), determinações de  $IC_{50}$  em 21 fármacos (16,8%) e resultados dos parâmetros  $pA_2$  em 31 fármacos (24,8%).

De uma forma geral, e tendo em conta as 4 bases de dados em estudo e os resultados obtidos na pesquisa na *PubMed*, obtiveram-se os seguintes resultados sobre a afinidade para cada subtipo de recetor muscarínico:

- Recetor muscarínico do subtipo M1 – 148 dos 304 fármacos (48,68%) com afinidade, de acordo com pelo menos 1 base de dados ou *PubMed*;
- Recetor muscarínico do subtipo M2 – 145 dos 304 fármacos (47,70%) com afinidade, de acordo com pelo menos 1 base de dados ou *PubMed*;
- Recetor muscarínico do subtipo M3 – 146 dos 304 fármacos (48,03%) com afinidade, de acordo com pelo menos 1 base de dados ou *PubMed*;
- Recetor muscarínico do subtipo M4 – 133 dos 304 fármacos (43,75%) com afinidade, de acordo com pelo menos 1 base de dados ou *PubMed*;
- Recetor muscarínico do subtipo M5 – 130 dos 304 fármacos (42,76%) com afinidade, de acordo com pelo menos 1 base de dados ou *PubMed*.

Em relação aos fármacos que não apresentam afinidade para os diferentes subtipos de recetores muscarínicos, de acordo com as bases de dados em estudo e a pesquisa na *PubMed*, verifica-se que o número de instrumentos em que estão incluídos varia entre 1 e 18, sendo que o fármaco que aparece em 18 instrumentos é o diazepam, enquanto a codeína e a perfenazina aparecem em 15 e a amantadina, a digoxina e a teofilina aparecem em 14. Ainda assim, para todos os subtipos de recetores muscarínicos, verifica-se que a maioria dos fármacos que não tem afinidade de acordo com as bases de dados aparece em menos de 10 instrumentos.

A Tabela 30 apresenta, de forma resumida, a percentagem de fármacos identificada por cada base de dados quanto à respetiva afinidade para cada um dos subtipos de recetores muscarínicos. O tópico “outro” diz respeito às situações em que, nas bases de dados, a afinidade para os subtipos de recetores é identificada noutras secções que não a dos alvos farmacológicos ou da atividade biológica.

Já a Tabela 31 compara, de forma resumida, a percentagem de fármacos para os quais foram identificados alguns parâmetros que caracterizam a interação com os vários recetores muscarínicos,

de acordo com cada uma das bases de dados em análise. Apresenta-se também, neste caso, os resultados obtidos na pesquisa efetuada na *PubMed*.



**Tabela 30** - Percentagem de fármacos identificada por cada base de dados quanto à respetiva afinidade para cada um dos subtipos de recetores muscarínicos.

		<b>DrugBank Online</b> (n=282)	<b>Guide to Pharmacology</b> (n=255)	<b>PDSP - K<sub>i</sub> Database</b> (n=165)	<b>Inxight: Drugs</b> (n=299)
<b>M1</b>	Sem afinidade	67,02	80,00	57,58	75,25
	Com afinidade	23,40	8,24	42,42	15,05
	Outro	9,57	11,76	-	9,70
<b>M2</b>	Sem afinidade	70,57	80,00	57,58	77,59
	Com afinidade	19,86	8,24	42,42	12,71
	Outro	9,57	11,76	-	9,7
<b>M3</b>	Sem afinidade	70,57	80,39	60,61	75,59
	Com afinidade	19,86	7,84	39,39	14,72
	Outro	9,57	11,76	-	9,70
<b>M4</b>	Sem afinidade	75,53	81,18	63,64	80,27
	Com afinidade	14,89	7,06	36,36	10,03
	Outro	9,57	11,76	-	9,70
<b>M5</b>	Sem afinidade	77,30	81,96	64,85	81,27
	Com afinidade	13,12	6,27	35,15	9,03
	Outro	9,57	11,76	-	9,70
<b>Recetores muscarínicos</b>				7,27	

**Tabela 31** - Percentagem de fármacos para os quais foram identificados parâmetros que caracterizam a afinidade para os diferentes recetores, de acordo com as bases de dados em análise.

<b>Bases de dados</b>											
	<b>DrugBank Online</b>		<b>Guide to Pharmacology</b>		<b>PDSP – K<sub>i</sub> Database</b>		<b>Inxight: Drugs</b>		<b>PubMed</b>		
	Parâmetros		Parâmetros		Parâmetros		Parâmetros		Parâmetros		
	pK <sub>i</sub> (%)	IC <sub>50</sub> (%)	pK <sub>i</sub> (%)	IC <sub>50</sub> (%)	K <sub>i</sub> (%)	pK <sub>i</sub> (%)	IC <sub>50</sub> (%)	pK <sub>i</sub> (%)	K <sub>d</sub> (%)	pA <sub>2</sub> (%)	IC <sub>50</sub> (%)
<b>M1</b>	28,79 (19/66)	3,03 (2/66)	71,43 (15/21)	19,05 (4/21)	85,71 (60/70)	28,89 (13/45)	2,22 (1/45)	49,25 (33/67)	44,78 (30/67)	4,48 (3/67)	4,48 (3/67)
<b>M2</b>	33,93 (19/56)	3,57 (2/56)	76,19 (16/21)	9,52 (2/21)	84,29 (59/70)	28,95 (11/38)	2,63 (1/38)	49,25 (33/67)	44,78 (30/67)	4,48 (3/67)	4,48 (3/67)
<b>M3</b>	32,14 (18/56)		80,00 (16/20)	10,00 (2/20)	86,15 (56/65)	36,36 (16/44)	4,55 (2/44)	60,66 (37/61)	27,87 (17/61)	4,92 (3/61)	6,56 (4/61)
<b>M4</b>	35,71 (15/42)	2,38 (1/42)	88,89 (16/18)		80,00 (48/60)	23,33 (7/30)	3,33 (1/30)	58,00 (29/50)	32,00 (16/50)	-	4,00 (2/50)
<b>M5</b>	5,41 (2/37)	2,70 (1/37)	87,50 (14/16)		79,31 (46/58)	22,22 (6/27)	-	41,18 (14/34)	47,06 (16/34)	-	5,88 (2/34)
<b>Recetores muscarínicos</b>	-	-	-	-	-	-	-	44,80 (56/125)	22,40 (28/125)	24,80 (31/125)	16,80 (21/125)

As percentagens dizem respeito à proporção dos fármacos com valores de pK<sub>i</sub>, IC<sub>50</sub>, K<sub>d</sub> e pA<sub>2</sub> reportados para cada subtipo de recetor muscarínico em relação ao número de fármacos com afinidade para esses recetores, recolhidos em cada uma das bases de dados e da pesquisa na *PubMed*.

K<sub>i</sub> – constante de dissociação em equilíbrio de um ligando, determinada em estudos de inibição  
pK<sub>i</sub> – logaritmo negativo de base 10 da constante de dissociação em equilíbrio (K<sub>i</sub>)  
IC<sub>50</sub> – concentração de antagonista que reduz a resposta de um agonista ou a ligação de um radioligando em 50%  
K<sub>d</sub> – constante de dissociação em equilíbrio de um ligando, determinada diretamente em ensaios de ligação  
pA<sub>2</sub> – potência do antagonista

### 4.3. Afinidade para os recetores muscarínicos

A Tabela 32 compila os valores de  $pK_i$  encontrados nas diferentes bases de dados e na pesquisa efetuada na *PubMed* para cada um dos fármacos analisados e para cada subtipo de recetor muscarínico. O valor final apresentado corresponde à média dos valores encontrados entre as várias bases de dados, quando estes não eram coincidentes, detalhando-se, também, os valores mínimo e máximo encontrados. Para salvaguardar as situações em que não foi encontrado o valor de  $pK_i$  especificamente para os diferentes subtipos de recetores muscarínicos, apresenta-se o valor para a família dos recetores muscarínicos. Além disso, é especificado o número de instrumentos de quantificação da carga anticolinérgica em que cada fármaco aparece.

A Tabela 33 apresenta os outros parâmetros que caracterizam a ligação aos vários subtipos de recetores muscarínicos identificados nas bases de dados analisados e complementados pela pesquisa na *PubMed*, nomeadamente os valores de  $K_d$ ,  $pA_2$ ,  $IC_{50}$  e  $pIC_{50}$ . Esta tabela apresenta também os valores de  $pA_2$  para os recetores muscarínicos ( $Mu$ ) na sua globalidade, obtidos na pesquisa efetuada na *PubMed*, uma vez que, para alguns fármacos, é esse o único parâmetro identificado.

#### 4.3.1. Recetor muscarínico – subtipo M1

Um total de 148 fármacos foram identificados como tendo afinidade para o recetor muscarínico M1 de acordo com, pelo menos, uma das bases de dados em análise ou com a pesquisa complementar efetuada na *PubMed*. Dos 148 fármacos identificados, 79 (53,38%) têm associado o respetivo valor de  $pK_i$  para o recetor do tipo M1 (Tabela 32). Para 34 fármacos (22,97%), foi apenas identificado o  $pK_i$  da família dos recetores muscarínicos na sua globalidade; para 2 fármacos (1,35%) – cetotifeno e cetotifeno de uso oftálmico – só foi identificada a respetiva potência de antagonista ( $pA_2$ ); para 1 fármaco (0,68%) – *octylonium bromide* – foi apenas identificado o respetivo valor de  $IC_{50}$ ; e para 28 fármacos (18,92%), embora as bases de dados reconheçam a sua afinidade para os recetores muscarínicos, não se obtiveram dados relativos aos parâmetros que avaliam essa interação (Tabelas 32 e 33).

#### 4.3.2. Recetor muscarínico – subtipo M2

Dos 145 fármacos identificados como tendo afinidade para o subtipo de recetor M2, 79 (54,48%) têm associado o respetivo valor de  $pK_i$  para o recetor do tipo M2 (Tabela 32). Para 31 fármacos (21,38%), foi apenas identificado o  $pK_i$  da família dos recetores muscarínicos na sua globalidade; para 2 fármacos (1,38%) – cetotifeno e cetotifeno de uso oftálmico – só foi identificada a respetiva potência de antagonista ( $pA_2$ ); para 1 fármaco (0,69%) – *octylonium bromide* – foi apenas identificado o respetivo valor de  $IC_{50}$ ; e para 24 fármacos (16,55%), embora as bases de dados reconheçam a

sua afinidade para os recetores muscarínicos, não se obtiveram dados relativos aos parâmetros que avaliam essa interação (Tabelas 32 e 33).

#### 4.3.3. Recetor muscarínico – subtipo M3

Dos 146 fármacos identificados como tendo afinidade para o subtipo de recetor M3, 82 (56,16%) têm associado o respetivo valor de  $pK_i$  para o recetor do tipo M3 (Tabela 32). Para 29 fármacos (19,86%), foi apenas identificado o  $pK_i$  da família dos recetores muscarínicos na sua globalidade; para 2 fármacos (1,37%) – cetotifeno e cetotifeno de uso oftálmico – só foi identificada a respetiva potência de antagonista ( $pA_2$ ); para 2 fármacos (1,37%) – *octylonium bromide* e tramadol – foi apenas identificado o respetivo valor de  $IC_{50}$ ; e para 23 fármacos (15,75%), embora as bases de dados reconheçam a sua afinidade para os recetores muscarínicos, não se obtiveram dados relativos aos parâmetros que avaliam essa interação (Tabelas 32 e 33).

#### 4.3.4. Recetor muscarínico – subtipo M4

Dos 133 fármacos identificados como tendo afinidade para o subtipo de recetor M4, 65 (48,87%) têm associado o respetivo valor de  $pK_i$  para o recetor do tipo M4 (Tabela 32). Para 33 fármacos (24,81%), foi apenas identificado o  $pK_i$  da família dos recetores muscarínicos na sua globalidade; para 1 fármaco (0,75%) – *octylonium bromide* – foi apenas identificado o respetivo valor de  $IC_{50}$ ; e para 26 fármacos (19,55%), embora as bases de dados reconheçam a sua afinidade para os recetores muscarínicos, não se obtiveram dados relativos aos parâmetros que avaliam essa interação (Tabelas 32 e 33).

#### 4.3.5. Recetor muscarínico – subtipo M5

Dos 130 fármacos identificados como tendo afinidade para o subtipo de recetor M5, 61 (46,92%) têm associado o respetivo valor de  $pK_i$  para o recetor do tipo M5 (Tabela 32). Para 33 fármacos (25,38%), foi apenas identificado o  $pK_i$  da família dos recetores muscarínicos na sua globalidade; para 28 fármacos (21,54%), embora as bases de dados reconheçam a sua afinidade para os recetores muscarínicos, não se obtiveram dados relativos aos parâmetros que avaliam essa interação (Tabelas 32 e 33).

**Tabela 32 - Afinidade dos fármacos para os diferentes subtipos de receptores muscarínicos, tendo em conta os respetivos valores de pKi detetados nas bases de dados analisadas e na PubMed.**

Fármaco	Nº de escalas ou índices	M1			M2			M3			M4			M5			Muscarínicos			
		pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max	
Aceprometazina	3																			
Acepromazina	3																			
Acetazolamida	1																			
Ácido acetilsalicílico	1		<5,0	<5,0																
Acidinium	1	10,44	10,1	10,78	10,39	10,1	10,68	10,22	9,85	10,74	10,42	10	10,84	10,08	9,9	10,26				
Aciclovir	1																			
Alimemazina	7																7,42	7,42	7,42	7,42
Alprazolam	13																			
Alverina	4																			
Amiodarona	1																			
Amitriptilina	23	7,85	7,8	7,89	7,91	7,9	7,93	7,74	7,59	7,9	8,12	8,1	8,14	7,75	7,7	7,8	5,14	5,14	8,18	8,18
Amantadina	14																			
Anfotericina	1																			
Amissulprida	1	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0				
Amoxapina	6																6,21	6,0	6,42	6,42
Amoxicilina	2																			
Ampicilina	6																			
Amobarbital	1																			
Aripiprazol	5	5,29	5,17	5,41	5,19	4,92	5,45	5,22	5,11	5,33	5,52	5,23	5,82	5,63	5,63	5,63				
Asenapina	3	5,09	5,09	5,09	4,50	4,50	4,50	4,67	4,67	4,67	5,04	5,04	5,04							
Astemizol	1																5,62	5,62	5,62	5,62

Fármaco	Nº de escalas ou índices	M1			M2			M3			M4			M5			Muscarínicos			
		pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max	
Atenolol	6																			
Atropina	18	9,16	9,05	9,34	8,82	8,5	9,03	9,18	9,0	9,43	9,09	9,0	9,18	8,8	9,11	8,96	8,55	8,55	8,3	8,3
Azatioprina	5																			
Baclofeno	10																			
Belladona	7																			
Benazepril	3																			
Benzatropina	13	9,32	9,0	9,64	8,73	8,6	8,85	8,96	8,96	8,96	8,96	8,96	8,96	8,55	8,55	8,55	8,55	8,3	8,3	8,3
Betaxolol	3																			
Biperideno	7	9,29	9,27	9,32	7,97	7,97	7,97	8,73	8,73	8,73	8,73	8,73	8,73					8,58	8,58	8,58
Bisacodilo	3																			
Blonanserin	1																	6,09	6,09	6,09
Bromazepam	2																			
Bromocriptina	7																			
Bronfeniramina	8																			
Bromperidol	1	5,12	5,12	5,12	5,74	5,74	5,74	5,15	5,15	5,15	5,77	5,77	5,77	5,32	5,32	5,32	5,32			
Brotizolam	1																			
Buclicina	1																			
Buprenorfina	1																			
Bupropion	8	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0
Butilescopolamina	2				6,63	6,63	6,63	6,19	6,19	6,19										
Captopril	7																			
Carbamazepina	13																			

Fármaco	Nº de escalas ou índices	M1			M2			M3			M4			M5			Muscarínicos			
		pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max	
Carbidopa-levodopa	7																			
Carbinoxamina	7															6,13	6,13	6,13		
Carisoprodo	3																			
Cefamandol	2																			
Cefoxitina	4																			
Celecoxib	5				<5,0	<5,0	<5,0									<5,0	<5,0	<5,0		
Cefalotina	2																			
Cefalexina	2																			
Cetirizina	11																			
Clordiazepóxido	11																			
Chlorhydrate	1																			
Clorfeniramina	14																			
Clorfenamina	5																			
Clorpromazina	16	7,50	7,40	7,60	6,63	6,63	6,63	7,24	7,24	7,24	7,24	7,02	7,02	7,02	7,52	7,52	7,52	6,60	6,60	6,60
Clortalidona	6																			
Clorprotixeno	1	7,84	7,73	7,96	7,41	7,27	7,55	7,66	7,66	7,66	7,66	7,74	7,74	7,74	7,60	7,60	7,60			
Clorzoxazona	1																			
Cimetidina	12																	4,14	4,14	4,14
Cimetropium	1																			
Cinarizina	1																			
Citalopram	13	5,84	5,84	5,84				5,84	5,84	5,84	5,84							5,40	5,40	5,40
Clemastina	10																	7,80	7,80	7,80

Fármaco	Nº de escalas ou índices	M1			M2			M3			M4			M5			Muscarínicos		
		pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max
Clidinium	4						9,60	9,60	9,60										
Clindamicina	5																		
Clobazam	1																		
Clomipramina	13															7,27	7,10	7,43	
Clonazepam	11																		
Clonidina	3																		
Cloperastina	1																		
Clorazepato	10																		
Ciotiapina	1																		
Clozapina	16	7,96	7,79	8,29	7,01	6,9	7,15	7,35	7,19	7,61	7,71	7,67	7,78	7,50	7,50	7,50	7,50		
Codeína	15																		
Colquicina	6																		
Cortisona	3																		
Ciamemazina	1	7,89	7,89	7,89	7,38	7,38	7,38	7,49	7,49	7,49	7,92	7,92	7,92	7,46	7,46	7,46			
Ciclobenzaprina	9	7,60	7,60	7,60	7,22	7,22	7,22	8,22	8,22	8,22									
Cipro-heptadina	13	7,92	7,92	7,92	8,15	8,15	8,15	7,92	7,92	7,92									
Cicloserina	2																		
Ciclosporina	5																		
Darifenacina	7	8,25	7,5	9,0	7,28	7,23	7,33	8,85	8,6	9,08	7,78	7,3	8,07	8,36	7,9	8,64			
Desipramina	12	6,96	6,96	6,96	6,39	6,27	6,52	6,68	6,68	6,68	6,8	6,8	6,8	6,84	6,84	7,02	7,02	7,02	
Desloratadina	6																		
Desvenlafaxina	2	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	



Fármaco	Nº de escalas ou índices	M1			M2			M3			M4			M5			Muscarínicos		
		pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max
Dexametasona	8																		
Dexbronfeniramina	2																		
Dexclorfeniramina	7															6,52	6,52	6,52	6,52
Dextrometorfano	4																		
Diazepam	18																		
Difenidol	1	6,74	6,37	7,10	5,98	5,55	6,40	6,53	5,95	7,10	6,62	6,04	7,20	5,89	5,89				
Difemerine	1																		
Diciclomina	11	8,83	8,17	9,21	6,66	6,60	6,82	8,53	7,84	9,0	8,35	8,3	8,46						
Difenoxilato	1																		
Digitoxina	5																		
Digoxina	14																		
Diltiazem	6																		
Dimenidrinato	11															6,8	6,8	6,8	6,8
Dimetindeno	2	6,29	6,29	6,29	6,88	6,88	6,88	6,16	6,16	6,16	6,24	6,24	6,24	5,85	5,85				
Difenidramina	19	7,0	7,0	7,0	6,92	6,92	6,92	6,64	6,64	6,64	6,95	6,95	6,95	6,59	6,59	6,55	6,55	6,55	6,55
Dipiridamol	6																		
Disopiramida	7	5,60	5,60	5,60	5,70	5,70	5,70									5,16	5,16	5,16	5,16
Dissulfiram	1																		
Divalproex sodium	3																		
Domperidona	8																		
Donepezilo	2																		
Dopamina	1																		

Fármaco	Nº de escalas ou índices	M1			M2			M3			M4			M5			Muscarínicos		
		pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max
Dosulepina	6	7,72	7,70	7,74	6,98	6,96	7,00	7,41	7,40	7,42	7,20	7,21	7,02	7,00	7,04				
Doxepina	18	7,42	7,42	7,42	6,92	6,8	7,04	7,28	7,28	7,28	7,09	7,09	7,12	7,12	7,12	7,30	7,30	7,30	7,30
Doxilamina	7																		
Duloxetina	4	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	5,52	5,52	5,52									
Emedastina	1																		
Enepronium	3																		
Entacapona	6																		
Escitalopram	8	5,91	5,91	5,91				5,91	5,91	5,91									
Estazolam	3																		
Ethchlorvynol	1																		
Etoricoxib	1	5,0	5,0	5,0															
Famotidina	5																		
Fentanilo	15															5,97	5,97	5,97	5,97
Fesoterodina	5	7,10	6,20	8,0	6,98	6,25	7,70	7,40	7,40	7,40	7,03	6,75	7,50	7,50	7,50				
Fexofenadina	7																		
Flavoxato	8																		
Fluoxetina	15	6,06	6,06	6,06	5,57	5,57	5,57	6,0	6,0	6,0	5,54	5,54	5,57	5,57	5,57	6,09	6,09	6,09	6,09
Flufenazina	12	5,66	5,66	5,66	5,33	5,33	5,33	5,84	5,84	5,84	5,27	5,27	6,45	6,45	6,45				
Flunitrazepam	4																		
Flupentixol	1																		
Flurazepam	7																		
Fluticasona-salmeterol	2																		

Fármaco	Nº de escalas ou índices	M1			M2			M3			M4			M5			Muscarínicos		
		pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max
Fluoxamina	12	<5,0	<5,0	<5,0												<5,0	<5,0	<5,0	
Furosemida	11																		
Gabapentina	1																		
Gentamicina	6																		
Glicopirrónio/ Glicopirrolato	3	9,93	9,93	9,93	9,31	9,31	9,31	9,40	9,40	9,40	9,82	9,55	10,08	9,57	9,40	9,74			
Guafenesina	4																		
Haloperidol	12	5,35	5,25	5,45	5,08	5,05	5,12	4,94	4,87	5,0	5,13	5,0	5,25	5,27	5,27	5,27			
Homatropina	4	7,38	7,38	7,38	6,78	6,78	6,78	7,23	7,23	7,23	7,6	7,6	7,6	7,14	7,14	7,14			
Homochlorcyclizine	1															7,59	7,59	7,59	
Hidralazina	8																		
Hidrocodona	7																		
Hidrocortisona	7																		
Hidromorfona	1																		
Hidroxicina	16															5,42	5,42	5,42	
Hiosciamina	11	9,48	9,48	9,48	9,45	9,45	9,45	9,30	9,30	9,30	9,55	9,55	9,55	9,24	9,24	9,24			
lloperidona	3	5,31	5,31	5,31	5,48	5,48	5,48	5,0	5,0	5,0	5,08	5,08	5,08	5,0	5,0	5,0			
Imidafenacina	1	8,12	8,12	8,12	7,65	7,65	7,65	8,85	8,85	8,85	8,05	8,05	8,05	8,58	8,58	8,58	9,21	9,21	
Imipramina	20	7,38	7,38	7,38	7,20	6,90	7,36	7,22	7,22	7,22	6,95	6,95	6,95	7,08	7,08	7,08	7,18	7,18	
lpratropium	8	9,39	9,31	9,55	9,18	8,82	9,55	9,43	9,29	9,58	9,30	9,18	9,65	8,85	8,77	9,07			
Isossorbida	4																		
Isossorbida dinitrato	4																		
Isossorbida mononitrato	3																		

Fármaco	Nº de escalas ou índices	M1			M2			M3			M4			M5			Muscarínicos		
		pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max
Cetotifeno (oftálmico)	2																		
Cetotifeno	1																		
Cetorolac	4																		
Lansoprazol	4																		
Levocetirizina	5																		
Levofloxacina	2																		
Levomepromazina	12																6,22	6,22	6,22
Lidocaína	1																		
Lítio	10																		
Lofepiramina	1	7,17	7,17	7,17	6,48	6,48	6,48	6,89	6,89	6,89	6,47	6,47	6,47	6,34	6,34	6,34	6,55	6,55	6,55
Loperamida	13																		
Loratadina	11																		
Lorazepam	8																		
Lormetazepam	1																		
Loxapina	9	6,99	6,92	7,19	6,39	6,35	6,42	6,59	6,59	6,59	6,21	5,90	6,52	6,78	6,78	6,78			
Lumiracoxib	2																		
Maprotilina	6																		
Mebeverina	1																		
Meclizina	8																5,44	5,44	5,44
Medazepam	1																		
Mequitazina	2	8,55	8,25	8,85	8,0	7,85	8,15	8,34	8,28	8,41	7,95	7,95	7,95	7,96	7,96	7,96	8,30	8,30	8,30
Mesoridazina	1	7,89	7,89	7,89	7,38	7,38	7,38	7,05	7,05	7,05	7,72	7,72	7,72	7,22	7,22	7,22	7,16	7,16	7,16

Fármaco	Nº de escalas ou índices	M1			M2			M3			M4			M5			Muscarínicos		
		pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max
Metaraminol	1																		
Metformina	5																		
Metadona	6																		
Metocarbamol	9																		
Metotrexato	3																		
Metohexital	1																		
Metildopa	1																		
Metilprednisolona	7																		
Metoclopramida	7																		
Metoprolol	6																		
Midazolam	7																		
Mirtazapina	12							6,10	6,10	6,10	6,10					5,96	5,96	5,96	
Moclobemida	1																		
Molindona	5	3,55	3,55	3,55	3,35	3,35	3,35	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0								
Morfina	13																		
Naratriptano	3																		
Nefopam	3																		
Nefazodona	3																		
Nifedipina	8																		
Nitrazepam	2																		
Nitroprussiato	1																		
Nizatidina	3																		

Fármaco	Nº de escalas ou índices	M1			M2			M3			M4			M5			Muscarínicos		
		pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max
Nortriptilina	19						7,30	7,30	7,30							6,39	6,39	6,39	
Ocylonium	1																		
Olanzapina	18	7,46	7,43	7,54	6,81	6,48	7,14	7,25	7,14	7,47	6,30	7,06	7,22	7,09	7,36				
Opipramol	4																		
Orfenadrina	13	7,32	7,32	7,32	6,67	6,67	6,67	6,92	6,92	6,92	6,77	6,77	6,89	6,89	6,89	7,0	7,0	7,0	
Oxapitium iodide	1																		
Oxazepam	7																		
Oxcarbazepina	10																		
Oxitropium	1	9,0	9,0	9,0	9,08	9,08	9,08	9,34	9,34	9,34									
Oxibutinina	19	8,64	8,23	9,0	7,99	7,85	8,10	8,79	8,28	9,11	8,55	8,70	7,90	7,90	7,90	8,35	8,35	8,35	
Oxicodona	12																		
Paliperidona	4																		
Pancuronium	3															6,90	6,90	6,90	
Paroxetina	18	6,73	6,73	6,73	6,47	6,47	6,47	7,10	7,10	7,10	6,49	6,49	6,19	6,19	6,19	7,05	7,05	7,05	
Pentazocina	1																		
Perfenazina	15	5,77	5,77	5,77	5,54	5,54	5,54	5,73	5,73	5,73						5,55	5,55	5,55	
Petidina	12															6,17	6,17	6,17	
Fenelzina	5																		
Feniramina	1																		
Fenitoína	3																		
Fenobarbital	7																		
Pimozida	12							5,71	5,71	5,71						5,87	5,64	6,10	

Fármaco	Nº de escalas ou índices	M1			M2			M3			M4			M5			Muscarínicos		
		pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max
Piperacilina	5																		
Pipotiazina	1																		
Piprinidrinato	1															7,70	7,70	7,70	
Pramipexol	6	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0				
Prazepam	1																		
Prednisolona	7																		
Prednisona	9																		
Pregabalina	1																		
Pridinol	1																		
Procainamida	1				7,81	7,81	7,81												
Prociclidina	8	8,34	8,34	8,34	7,60	7,60	7,60	7,91	7,91	7,91	8,15	8,15	8,15	7,62	7,62	7,72	7,72	7,72	4,19
Prochlorperazina	11	6,11	6,11	6,11	5,85	5,85	5,85									5,97	5,68	6,26	
Promazina	6															6,82	6,82	6,82	
Prometazina	15															7,78	7,78	7,78	
Propantelina	7	9,68	9,66	9,70	9,49	9,48	9,50	10,02	10,0	10,04	10,20	10,22	10,24						
Periciazina	1																		
Propiverina	4	6,43	6,43	6,43	5,70	5,70	5,70	6,67	6,67	6,67	6,51	6,51	6,51						
Propoxifeno	6																		
Propranolol	1																		
Protriptilina	6																		
Pirilamina	4															7,60	7,60	7,60	
Pseudoefedrina	6																		

Fármaco	Nº de escalas ou índices	M1			M2			M3			M4			M5			Muscarínicos		
		pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max
Quetiapina	15	6,63	6,32	7,02	6,07	5,99	6,22	5,61	5,27	6,29	6,44	6,35	6,61	5,61	5,61	5,61			
Quinidina	7				8,12	8,12	8,12										4,90	4,90	4,90
Ranitidina	17																3,92	3,92	3,92
Risperidona	13	4,88	4,57	5,19	4,79	4,41	5,16	4,80	4,60	5,0	5,08	4,97	5,19	5,0	5,0	5,0			
Rotigotina	1																		
Secobarbital	1																		
Selegilina	5																		
Sertindol	1	6,20	6,20	6,20				5,57	5,57	5,57							5,30	5,30	5,30
Sertralina	9	6,06	6,06	6,06	5,68	5,68	5,68	5,89	5,89	5,89	5,85	5,85	5,85	5,72	5,72	5,72			
Escopolamina	11	8,97	8,96	9,0	8,84	8,70	8,91	9,37	9,36	9,40	9,16	9,10	9,30	8,69	8,68	8,70			
Extrato de <i>Scopolia</i>	1																		
Salicilato de sódio	1																		
Solifenacina	8	7,60	7,60	7,60	7,00	6,90	7,10	7,85	7,70	8,0	7,24	6,80	8,11	7,51	7,20	8,13			
Sumatriptano	3																		
Tapentadol	1																		
Temazepam	11																		
Terfenadina	1																4,92	4,92	4,92
Tetrazepam	1																		
Teofilina	14																		
Tiemonium	1																		
Timepidium	1	7,47	7,47	7,47	8,11	8,11	8,11	7,51	7,51	7,51	7,74	7,74	7,74	7,96	7,96	7,96			
Tiquizium	1	8,55	8,39	8,7	8,67	8,4	8,94	8,83	8,55	9,11	8,44	8,44	8,44	8,09	8,09	8,09			



Fármaco	Nº de escalas ou índices	M1			M2			M3			M4			M5			Muscarínicos		
		pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max
Tiopental	1							4,12	4,12	4,12									
Tioridazina	15	7,75	7,75	7,75	6,37	6,37	6,37	7,54	7,54	7,54	6,34	6,34	6,34	7,90	7,90	7,90	6,72	6,72	6,72
Tiotixeno	7	5,55	5,55	5,55	5,61	5,61	5,61	5,24	5,24	5,24									
Tiotropium	2	10,48	10,15	10,8	10,5	10,3	10,69	10,61	10,3	11,02	10,4	11,02	9,98	9,96	10,0				
Tizanidina	9																		
Tolterodina	16	8,57	8,4	8,85	8,40	8,27	8,47	8,39	8,25	8,47	8,31	8,07	8,63	8,59	8,66				
Topiramato	2																		
Tramadol	12																		
Trandolapril	3																		
Tranilcipromina	1																		
Trazodona	11	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0				
Triamcinolona	6																		
Triamtereno	7																		
Triazolam	9																		
Tri-hexifinidilo	18	8,87	8,76	9,01	7,99	7,65	8,15	8,20	8,04	8,35	8,61	8,48	7,80	7,80	7,80	8,35	8,35	8,35	8,35
Trifluoperazina	10							6,0	6,0	6,0						6,18	6,18	6,18	6,18
Trimebutina	1																		
Trimetobenzamida	1																		
Trimipramina	11															7,24	7,24	7,24	7,24
Triprolidina	4															6,30	6,30	6,30	6,30
Tropatepina	4																		
Cloreto de tróspio	6	9,10	9,10	9,10	9,22	9,22	9,22	9,30	9,30	9,30	9,0	9,0	8,72	8,72	8,72	9,08	9,08	9,08	9,08

Fármaco	Nº de escalas ou índices	M1			M2			M3			M4			M5			Muscarínicos		
		pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max	pKi	min	max
Valetamato	1																		
Ácido valpróico	6																		
Vancomicina	6																		
Venlafaxina	7	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	4,52	4,52	4,52
Varfarina	8																		
Zaleplon	1																		
Ziprasidona	4	5,29	5,29	5,29	5,38	5,2	5,57	5,25	5,25	5,25	5,25	5,24	5,80	5,24	5,24	5,24			
Zolmitriptano	3																		
Zolpidem	2																		
Zopiclona	2																		
Zotepina	1	7,74	7,74	7,74	6,85	6,85	6,85	7,14	7,14	7,14	7,14	7,11	7,11	7,11	6,59	6,59	6,48	6,48	6,48
Zuclopentixol	1																		
Atropina (oftálmico)	1	9,16	9,05	9,34	8,82	8,50	9,03	9,18	9,0	9,43	9,09	9,0	9,18	8,96	8,80	9,11			
Ciclopentolato (oftálmico)	1	8,79	8,79	8,79	7,56	7,56	7,56	8,58	8,58	8,58	8,44	8,44	8,44						
Dexametasona (oftálmico)	1																		
Isoproterenol (oftálmico)	1																		
Fenilefedrina (oftálmico)	1																		
Propranolol (oftálmico)	1																		
Tropicamida (oftálmico)	1	7,12	7,07	7,18	7,20	7,11	7,30	7,19	6,99	7,42	7,55	6,90	8,46	6,40	6,40	6,40			

**Tabela 33 -** Outros parâmetros que caracterizam a interação dos fármacos com os diferentes subtipos de receptores muscarínicos.

Fármaco	Nº de escalas ou índices	M1			M2			M3			M4			M5		Mu
		K <sub>d</sub> (nM)	pA <sub>2</sub>	IC <sub>50</sub> (nM)	pIC <sub>50</sub>	K <sub>d</sub> (nM)	pA <sub>2</sub>	IC <sub>50</sub> (nM)	pIC <sub>50</sub>	K <sub>d</sub> (nM)	pA <sub>2</sub>	IC <sub>50</sub> (nM)	K <sub>d</sub> (nM)	IC <sub>50</sub> (nM)	K <sub>d</sub> (nM)	
Acidinium	1				10,15											
Amitriptilina	23	14,7				11,8						7,2		15,7		0,158
Amoxapina	6															
Bupropion	8	>35000				>35000						>35000				
Cimetidina	12															
Cimetropium	1															
Clomipramina	13															
Clorfeniramina	14															
Clorpromazina	16	62				226										7,59
Clorprotixeno	1	41				130										
Clozapina	16	5,4			7,9	140										
Cipro-heptadina	13	12	8,02			7	7,85					8		11,8		8,2
Darifenacina	7															9,34
Desipramina	12	110				540						160		143		
Desloratadina	6															6,65
Difenidramina	19															6,25
Disopiramida	7			3400			7400				11800					6,1
Dosulepina	6	18				109						61		92		
Doxepina	18	38				160						82		75		7,08
Duloxetina	4															5
Fentanilo	15															6,82
Fluoxetina	15	1030				2700						2900		2700		
Flufenazina	12	4500				2400										
Glicopirronio/ Glicopirrolato	3				9,85		0,158	9,1			0,251	9,7				

Fármaco	Nº de escalas ou índices	M1			M2			M3			M4			M5		Mu
		K <sub>d</sub> (nM)	pA <sub>2</sub>	IC <sub>50</sub> (nM)	pIC <sub>50</sub>	K <sub>d</sub> (nM)	pA <sub>2</sub>	IC <sub>50</sub> (nM)	pIC <sub>50</sub>	K <sub>d</sub> (nM)	pA <sub>2</sub>	IC <sub>50</sub> (nM)	K <sub>d</sub> (nM)	IC <sub>50</sub> (nM)		
Haloperidol	12	5800				7800									pA <sub>2</sub>	
Hidroxizina	16														5	
Homatropina	4														7,14	
Imipramina	20	42				88				60		112		83	6,54	
Cetotifeno	1		6,87			6,92					6,58					
Lofepamina	1	67				330				130		340		460		
Loratadina	11														5,6	
Loxapina	9	150				760										
Maprotilina	6														5,92	
Mequitazina	2	5,6				14				5,3		11,1		11		
Mesoridazina	1	18				120										
Metoclopramida	7										24000					
Mirtazapina	12														6,21	
Molindona	5	270000				450000										
Nortriptilina	19	40				110				50		84		97	6,64	
Octylonium Bromide	1		54,7					400			222		156			
Olanzapina	18		680					8170		7,1	970		600		995	
Orfenadrina	13	48				213				120		170		129		
Oxibutinina	19														7,8	
Pancuronium	3		371					21			295		275		1622	
Paroxetina	18	300				340				80		320		650	5,71	
Pentazosina	1														8,0	
Perfenazina	15	1700				2900										
Pirilamina	4														4,8	
Proclorperazina	11	780				1400										

Fármaco	N° de escalas ou índices	M1			M2			M3			M4		M5		Mu	
		K <sub>d</sub> (nM)	pA <sub>2</sub>	IC <sub>50</sub> (nM)	pIC <sub>50</sub>	K <sub>d</sub> (nM)	pA <sub>2</sub>	IC <sub>50</sub> (nM)	pIC <sub>50</sub>	K <sub>d</sub> (nM)	pA <sub>2</sub>	IC <sub>50</sub> (nM)	pIC <sub>50</sub>	K <sub>d</sub> (nM)		IC <sub>50</sub> (nM)
Promazina	6	84														pA <sub>2</sub>
Prometazina	15															7,8
Sertraline	9	1300								1300				1400		5,48
Solifenacina	8		63,5	7,2		573,7	6,2				130,8	6,9				
Terfenadina	1			2900												
Timepidium	1															8,44
Tioridazina	15	10							51							
Tiotixeno	7	3600							2790							
Tramadol	12											1000				
Trazodona	11	>35000							>35000	>35000				>35000	>35000	
Trifluoperazina	10	1270							2190							
Trimipramina	11															6,8
Venlafaxina	7	>35000							>35000	>35000				>35000	>35000	
Cetotifeno (oftálmico)	2		6,87								6,58					

**Mu** – receptores muscarínicos  
**K<sub>d</sub>** – constante de dissociação em equilíbrio de um ligando, determinada diretamente em ensaios de ligação  
**pA<sub>2</sub>** – potência do antagonista  
**IC<sub>50</sub>** – concentração de antagonista que reduz a resposta de um agonista ou a ligação de um radioligando em 50%  
**pIC<sub>50</sub>** – logaritmo negativo de base 10 do IC<sub>50</sub>

#### 4.4. Visão global: escalas e afinidade

Tendo em conta os dados apresentados, a Tabela 34 apresenta uma visão geral sobre o número de fármacos que têm afinidade para os recetores muscarínicos, de acordo com pelo menos uma base de dados e a *PubMed*, relacionando-os com o número de instrumentos em que aparecem.

Já a Tabela 35 apresenta a proporção de fármacos que apresenta afinidade para cada um dos subtipos de recetores muscarínicos em função do número total de fármacos que cada escala ou índice apresenta. Verifica-se, com esta análise, que dos 63 fármacos que a escala *Summers' DRN* apresenta, apenas 42,9% apresentam afinidade para os subtipos de recetores M1 e M5, de acordo com as bases de dados analisados e com a pesquisa efetuada na *PubMed*; 46,0% apresentam afinidade para o subtipo de recetor M2; 44,4% apresentam afinidade para o recetor M3 e 41,3% para o recetor M4. É a par da *DRS*, que apresentou percentagens entre 36,8% (subtipo M4) e 41,5% (subtipos M1 e M3) a escala com uma menor percentagem de fármacos para os quais foi identificada afinidade para os recetores muscarínicos. Pelo contrário, todos os fármacos incluídos nas escalas *Pharmacological Index* e *Clinical Index*, desenvolvidas por Minzenberg, apresentam afinidade para os subtipos de recetores M1, M2 e M3, havendo apenas 1 para o qual não foi identificada afinidade para os recetores M4 e M5. Quanto às escalas mais utilizadas internacionalmente (*ADS*, *ARS* e *ACB*), verifica-se que é a *ARS* a que apresenta uma maior percentagem de fármacos para os quais foi identificada afinidade para os diferentes subtipos de recetores (entre 71,4 e 77,6%). Já a *ADS* é aquela que apresenta uma menor percentagem do total de fármacos que inclui (entre 41,9 e 49,6%), sendo que a *ACB* apresenta valores intermédios (entre 60,6 e 68,7%).

**Tabela 34** - Número de fármacos que têm afinidade para os receptores muscarínicos e respetiva relação com o número de instrumentos em que aparecem.

Nº escalas ou índices	Nº fármacos	Afinidade M1		Afinidade M2		Afinidade M3		Afinidade M4		Afinidade M5	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	87	42	48,28	42	48,28	41	47,13	39	44,83	39	44,83
2	21	7	33,33	7	33,33	7	33,33	5	23,81	5	23,81
3	25	7	28,00	7	28,00	6	24,00	6	24,00	4	16,00
4	19	9	47,37	8	42,11	9	47,37	7	36,84	7	36,84
5	15	3	20,00	4	26,67	3	20,00	2	13,33	3	20,00
6	23	8	34,78	8	34,78	8	34,78	8	34,78	8	34,78
7	26	13	50,00	13	50,00	13	50,00	12	46,15	11	42,31
8	14	8	57,14	7	50,00	8	57,14	7	50,00	7	50,00
9	7	3	42,86	3	42,86	3	42,86	2	28,57	2	28,57
10	6	2	33,33	2	33,33	2	33,33	2	33,33	2	33,33
11	13	8	61,54	8	61,54	8	61,54	8	61,54	7	53,85
12	11	10	90,91	9	81,82	10	90,91	9	81,82	9	81,82
13	10	6	60,00	5	50,00	6	60,00	5	50,00	5	50,00
14	4	1	25,00	1	25,00	1	25,00	1	25,00	1	25,00
15	7	6	85,71	6	85,71	6	85,71	5	71,43	5	71,43
16	4	4	100,00	4	100,00	4	100,00	4	100,00	4	100,00
17	1	1	100,00	1	100,00	1	100,00	1	100,00	1	100,00
18	6	5	83,33	5	83,33	5	83,33	5	83,33	5	83,33
19	3	3	100,00	3	100,00	3	100,00	3	100,00	3	100,00
20	1	1	100,00	1	100,00	1	100,00	1	100,00	1	100,00
23	1	1	100,00	1	100,00	1	100,00	1	100,00	1	100,00

**Tabela 35** - Proporção de fármacos com afinidade para os subtipos de recetores muscarínicos em função do número total de fármacos que cada instrumento inclui.

Instrumento	N° fármacos	Afinidade M1		Afinidade M2		Afinidade M3		Afinidade M4		Afinidade M5	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
ADS	117	58	49,6	57	48,7	58	49,6	52	44,4	49	41,9
ARS	49	38	77,6	38	77,6	38	77,6	36	73,5	35	71,4
ACB	99	68	68,7	67	67,7	68	68,7	63	63,6	60	60,6
AAS	29	20	69,0	19	65,5	20	69,0	19	65,5	19	65,5
ABC	27	18	66,7	18	66,7	17	63,0	17	63,0	17	63,0
ACL	49	25	51,0	23	46,9	25	51,0	22	44,9	23	46,9
<i>Cancelli</i>	17	10	58,8	10	58,8	10	58,8	9	52,9	9	52,9
<i>Chew's list</i>	39	22	56,4	21	53,8	22	56,4	19	48,7	19	48,7
<i>Minzenberg (CI e PI)</i>	28	28	100,0	28	100,0	28	100,0	27	96,4	27	96,4
<i>CrAS</i>	59	33	55,9	32	54,2	33	55,9	30	50,8	29	49,2
<i>Summers' DRN</i>	63	27	42,9	29	46,0	28	44,4	26	41,3	27	42,9
<i>MARANTE</i>	41	28	68,3	26	63,4	28	68,3	26	63,4	26	63,4
<i>AEC</i>	60	51	85,0	50	83,3	51	85,0	48	80,0	46	76,7
<i>German</i>	151	70	46,4	67	44,4	69	45,7	65	43,0	64	42,4
<i>KABS</i>	138	99	71,7	94	68,1	98	71,0	89	64,5	87	63,0
<i>AIS</i>	128	66	51,6	64	50,0	66	51,6	61	47,7	61	47,7
<i>Escala brasileira</i>	125	66	52,8	63	50,4	66	52,8	61	48,8	61	48,8
<i>Cao</i>	27	25	92,6	25	92,6	25	92,6	24	88,9	22	81,5
<i>DDS</i>	96	56	58,3	52	54,2	56	58,3	49	51,0	48	50,0
<i>DRS</i>	106	44	41,5	42	39,6	44	41,5	39	36,8	40	37,7
<i>ATS</i>	25	21	84,0	21	84,0	21	84,0	20	80,0	19	76,0
<i>Salahudeen</i>	192	96	50,0	93	48,4	95	49,5	86	44,8	83	43,2
<i>Durán</i>	100	70	70,0	68	68,0	69	69,0	64	64,0	62	62,0

#### 4.5. Fármacos e permeabilidade da barreira hematoencefálica

A Tabela 36 apresenta a informação sobre a capacidade de atravessar a BHE dos 152 fármacos que têm afinidade para, pelo menos, um dos subtipos de recetores muscarínicos. Para 24 (15,79%) dos 152 fármacos, a base de dados *Inxight: Drugs* não apresenta essa informação, pelo que se consultaram os dados presentes na *DrugBank Online*. Ainda assim, 15 dos 24 fármacos não tinham também informação disponível nesta plataforma (Tabela 37). Tal como explicado na secção 3.3 dos Métodos, os dados acerca da BHE presentes na base de dados *DrugBank Online* baseiam-se no



modelo preditivo admetSAR. Deste modo, a informação sobre se atravessa ou não a BHE tem associada uma probabilidade, com um valor entre 0 e 1, para essa predição. Assim, por exemplo, se o valor de probabilidade para a *belladonna* é 0,9569 significa que há uma probabilidade de 95,69% de a *belladonna* atravessar a BHE, tendo em conta a predição do *software* admetSAR.

**Tabela 36** - Capacidade de atravessar a BHE dos fármacos com afinidade para os recetores muscarínicos.

<b>Fármaco</b>	<b>BHE - <i>Inxight: Drugs</i></b>	<b>BHE - <i>DrugBank Online</i> (probabilidade admetSAR)</b>
Acepromazina	Atravessa	
Ácido acetilsalicílico	Atravessa	
Acidinium	Não atravessa	
Alimemazina	Não atravessa	
Amiodarona	Atravessa	
Amitriptilina	Atravessa	
Amissulprida	Atravessa	
Amoxapina	Atravessa	
Aripiprazol	Atravessa	
Asenapina	Atravessa	
Astemizol	Não atravessa	
Atropina	Atravessa	
<i>Belladonna</i>	-	Atravessa (0,9569)
Benzatropina	Atravessa	
Biperidenoo	Atravessa	
<i>Blonanserin</i>	Atravessa	
Bronfeniramina	Atravessa	
Bromperidol	-	-
Buclizina	Atravessa	
Bupropion	Atravessa	
Butilescopolamina	Não atravessa	
Carbinoxamina	Atravessa	
Celecoxib	Atravessa	
Clorfeniramina	Atravessa	
Cloropromazina	Atravessa	
Clorprotixeno	Atravessa	
Cimetidina	Atravessa	
Cimetropium	-	-
Cinarizina	Atravessa	
Citalopram	Atravessa	
Clemastina	Atravessa	
Clidinium	Atravessa	
Clomipramina	Atravessa	
Cloperastina	Não atravessa	
Clozapina	Atravessa	

<b>Fármaco</b>	<b>BHE - <i>Inxight: Drugs</i></b>	<b>BHE - <i>DrugBank Online</i> (probabilidade admetSAR)</b>
Ciamemazina	Atravessa	
Ciclobenzaprina	Atravessa	
Cipro-heptadina	Atravessa	
Darifenacina	Atravessa	
Desipramina	Atravessa	
Desloratadina	Não atravessa	
Desvenlafaxina	Atravessa	
Dexbronfeniramina	-	Atravessa (0,9576)
Dexclorfeniramina	Atravessa	
Difenidol	Atravessa	
<i>Difemerine</i>	-	-
Diciclomina	Atravessa	
Dimenidrinato	Atravessa	
Dimetindeno	Não atravessa	
Difenidramina	Atravessa	
Disopiramida	-	Atravessa (0,9508)
Dosulepina	Atravessa	
Doxepina	Atravessa	
Doxilamina	Atravessa	
Duloxetina	Atravessa	
Emepronium	-	-
Escitalopram	Atravessa	
Etoricoxib	Atravessa	
Fentanilo	Atravessa	
Fesoterodina	Atravessa	
Flavoxato	-	Atravessa (0,9505)
Fluoxetina	Atravessa	
Flufenazina	Atravessa	
Flupentixol	-	Atravessa (0,9778)
Fluvoxamina	Atravessa	
Glicopirrônio/Glicopirrolato	Não atravessa	
Haloperidol	Atravessa	
Homatropina	Não atravessa	
Homoclorciclizina	-	-
Hidroxizina	Atravessa	
Hiosciamina	-	Atravessa (0,9569)
Iloperidona	Atravessa	
Imidafenacina	Atravessa	
Imipramina	Atravessa	
Ipratropium	Atravessa	

<b>Fármaco</b>	<b>BHE - Inxight: Drugs</b>	<b>BHE - DrugBank Online (probabilidade admetSAR)</b>
Cetotifeno (oftálmico)	Atravessa	
Cetotifeno	Atravessa	
Levomepromazina	Atravessa	
Lofepramina	Atravessa	
Loratadina	Não atravessa	
Loxapina	Atravessa	
Maprotilina	Atravessa	
Mebeverina	-	-
Meclizina	Atravessa	
Mequitazina	Atravessa	
Mesoridazina	Atravessa	
Metoclopramida	Atravessa	
Mirtazapina	Atravessa	
Moclobemida	Atravessa	
Molindona	Atravessa	
Nefazodona	Atravessa	
Nortriptilina	Atravessa	
<i>Octylonium bromide</i>	Não atravessa	
Olanzapina	Atravessa	
Opipramol	-	-
Orfenadrina	Atravessa	
<i>Oxapium iodide</i>	-	-
<i>Oxitropium bromide</i>	-	-
Oxibutinina	Atravessa	
Pancuronium	Não atravessa	
Paroxetina	Atravessa	
Pentazosina	Atravessa	
Perfenazina	Atravessa	
Petidina	Atravessa	
Pimozida	-	Atravessa (0,9685)
Pipotiazina	Atravessa	
Piprinidrinato	Atravessa	
Pirilamina	Atravessa	
Pramipexol	Atravessa	
Pridinol	Atravessa	
Procainamida	-	Atravessa (0,9675)
Prociclidina	Atravessa	
Proclorperazina	Atravessa	
Promazina	Atravessa	
Prometazina	Atravessa	
Propantelina	Não atravessa	

<b>Fármaco</b>	<b>BHE - <i>Inxight: Drugs</i></b>	<b>BHE - <i>DrugBank Online</i> (probabilidade admetSAR)</b>
Periciazina	Atravessa	
Propiverina	-	-
Protriptilina	Atravessa	
Quetiapina	Atravessa	
Quinidina	Atravessa	
Ranitidina	Atravessa	
Risperidona	Atravessa	
Sertindol	Atravessa	
Sertralina	Atravessa	
Escopolamina	Atravessa	
Solifenacina	Atravessa	
Terfenadina	-	Atravessa (0,5319)
Tiopental	Atravessa	
Tiemonium	-	-
Timepidium	-	-
Tiquizium	-	-
Tioridazina	Atravessa	
Tiotixeno	Atravessa	
Tiotropium	Não atravessa	
Tolterodina	Atravessa	
Tramadol	Atravessa	
Trazodona	Atravessa	
Tri-hexifinidilo	Atravessa	
Trifluoperazina	Atravessa	
Trimebutina	Atravessa	
Trimipramina	Atravessa	
Tripolidina	Atravessa	
Tropatepina	-	-
Cloreto de Tróspio	Não atravessa	
Brometo de Valetamato	-	-
Venlafaxina	Atravessa	
Ziprasidona	Atravessa	
Zotepina	Atravessa	
Atropina (oftálmico)	Atravessa	
Ciclopentolato (oftálmico)	Atravessa	
Tropicamida (oftálmico)	Atravessa	

**BHE** – Barreira hemato-encefálica  
**admetSAR** – *software* informático com modelo de predição sobre parâmetros de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade de fármacos

**Tabela 37** - Fármacos para os quais não foram detetados dados sobre a capacidade para atravessar a BHE.

Fármaco	Código ATC	BHE - <i>Inxight: Drugs</i>	BHE - <i>DrugBank</i>
Bromperidol	N05AD06	-	-
Cimetropium	A03BB05	-	-
<i>Difemerine</i>	A03AA09	-	-
Emepronium	G04BD01	-	-
Homoclorciclizina	-	-	-
Mebeverina	A03AA04	-	-
Opipramol	N06AA05	-	-
<i>Oxapium iodide</i>	-	-	-
<i>Oxitropium bromide</i>	R03BB02	-	-
Propiverina	G04BD06	-	-
Tiemonium	A03AB17	-	-
Timepidium	A03AB19	-	-
Tiquizium	-	-	-
Tropatepina	N04AA12	-	-
Brometo de Valetamato	A03AX14	-	-

## 5. Discussão

### Fármacos incluídos nos instrumentos

A ausência de uma definição universal de fármacos com efeitos anticolinérgicos é uma limitação importante. De facto, além dos fármacos cujo mecanismo de ação primário resulta do antagonismo dos recetores muscarínicos, falta uma lista global para aqueles que apresentam uma ligação comprovada a estes recetores, sem contudo ser essa a sua ação terapêutica principal. Este foi o ponto de partida para conjugar todos os fármacos identificados pelo maior número de listas até ao momento disponível na literatura. Foram incluídos 23 instrumentos de quantificação da carga anticolinérgica que contabilizaram um total de 304 fármacos e substâncias com potencial atividade anticolinérgica. De facto, este foi o primeiro passo para não excluir qualquer molécula que tenha comercialização limitada em alguns países, mas sim abarcar o máximo de fármacos possível.

Com esta abordagem, ultrapassaram-se algumas das desvantagens atribuídas a algumas escalas (nomeadamente a brasileira e a alemã) que incluíram apenas fármacos que estivessem comercializados nos respetivos países. O mercado não é estático, pelo que a não comercialização num dado momento não significa que não venha a ter autorização de introdução no mercado mais tarde, pelo que excluir fármacos apenas porque não têm comercialização local corresponde a uma limitação geográfica importante das escalas que interfere com a respetiva internacionalização e comparação de resultados entre os diversos estudos.

Em relação à classificação ATC dos 304 fármacos incluídos nos diferentes instrumentos, verificou-se que a maioria dos fármacos atua no sistema nervoso (45,39%), seguindo-se o sistema respiratório (13,82%) e o trato alimentar e metabolismo (9,87%). O intervalo de scores varia para todos os grupos, à exceção dos fármacos antimicrobianos e dos agentes antineoplásicos e imunomoduladores que têm score 1 em todas as escalas que os incluem. Considera-se, pois, que os autores das ferramentas que incluíram estes fármacos foram consensuais em classificá-los como fármacos com baixa atividade anticolinérgica.

Verificou-se que o número de instrumentos em que os fármacos aparecem varia entre 1 e 23, sendo que apenas a amitriptilina, um antidepressivo tricíclico, se apresenta em todas as escalas e índices em análise. Além desta, apurou-se que um outro antidepressivo tricíclico, a imipramina, surge em 20 instrumentos. Em 19 instrumentos surge também um fármaco desta classe farmacológica (nortriptilina), um antihistamínico de uso sistémico (difenidramina) e um fármaco usado na incontinência urinária (oxibutinina). Destes, apenas a oxibutinina tem como mecanismo de ação primário o antagonismo dos recetores muscarínicos, pelo que se pode perceber que a classe dos antidepressivos tricíclicos constitui reconhecidamente uma classe farmacológica com elevadas propriedades anticolinérgicas, uma vez que além de aparecer em praticamente todas as escalas e índices, tem o score máximo atribuído por todos eles.

Pelo contrário, em relação aos fármacos que estão incluídos apenas num instrumento, verifica-se que pertencem a múltiplas classes farmacológicas. A maior parte diz respeito a fármacos antipsicóticos, ansiolíticos, hipnóticos e sedativos (24 dos 87 fármacos), mas estão também representados fármacos para distúrbios gastrointestinais, fármacos que atuam no sistema cardiovascular, antimicrobianos, fármacos de uso oftálmico, fármacos que atuam no sistema músculo-esquelético, fármacos analgésicos, antidepressivos e fármacos que atuam no sistema respiratório. Verificou-se que a maioria dos fármacos que estão incluídos apenas numa escala pertence à escala KABS, publicada na Coreia (32,18%) e à escala *Summers' DRN* (29,89%). Ora, o facto de haver um elevado número de fármacos apenas identificado na escala coreana é um testemunho franco das particularidades existentes no mercado daquele país. Efetivamente, os fármacos comercializados nesta área geográfica não terão muitas vezes aprovação nos países europeus (por exemplo, os fármacos *oxapium iodide* e a imidafenacina). Contudo, para a criação de uma lista universal de fármacos com efeitos anticolinérgicos, todos devem ser considerados. Se se atentar concretamente sobre os fármacos identificados apenas por esta escala, verifica-se que 8 dos 28 fármacos correspondem quer a anticolinérgicos sintéticos, constituindo ésteres com um grupo amina terciária (código ATC A03AA) ou compostos de amónio quaternário (código ATC A03AB), quer a fármacos derivados da *belladonna*, incluindo aminas terciárias e compostos de amónio quaternário (códigos ATC A03BA e A03BB). Além destes, outros fármacos cujo mecanismo de ação primário decorre do antagonismo dos recetores muscarínicos foram incluídos nesta escala, nomeadamente a imidafenacina, fármaco utilizado para o tratamento da bexiga hiperativa; o *oxapium*

*iodide*, indicado para o tratamento da gastrite, úlcera gastroduodenal e bexiga hiperativa; ou o *tiquizium*, um antimuscarínico potente indicado para o tratamento de várias condições clínicas.

Esta reflexão serve para mostrar que o maior ou menor número de instrumentos em que um fármaco está incluído não é sinónimo de que determinado fármaco tem maior ou menor probabilidade de apresentar, de facto, atividade anticolinérgica. Um motivo importante está então relacionado com o facto de haver fármacos que não estão comercializados em muitos países e que acabam por surgir num pequeno número de instrumentos. Pelo contrário, o elevado número de ferramentas em que determinado fármaco possa aparecer poderá ser resultado do facto de as escalas e índices serem muitas vezes baseados em ferramentas previamente publicadas, o que acaba por fazer perpetuar alguns fármacos num elevado número de listas, sem que isso signifique, necessariamente, que há mais motivos para considerar determinado fármaco anticolinérgico. Exemplos concretos desta situação estão espelhados nas escalas publicadas por Durán e Salahudeen, que constituem revisões de escalas anteriormente publicadas. No entanto, na verdade, das 23 escalas e instrumentos apresentados, apenas 9 não se basearam uns nos outros: as escalas ABC, ACB, AEC, ARS, ATS, a *Chew's list*, a escala de Minzenberg, a escala de Cancelli e o *Summers' DRN*.

Se se estabelecer o paralelismo entre o número de instrumentos em que os fármacos estão incluídos e a afinidade encontrada pela pesquisa nas diferentes bases de dados, verifica-se que, por exemplo, 48,28% dos fármacos que aparecem em apenas 1 escala têm afinidade para os recetores do subtipo M1 e M2, 47,13% têm afinidade para o subtipo M3 e 44,83% têm afinidade para os recetores M4 e M5 (Tabela 34). No entanto, analisando esta tabela, percebe-se que só foi identificada afinidade para os diferentes recetores muscarínicos em 2 dos 6 fármacos que aparecem em dez escalas (33,33%) e que apenas 1 dos 4 fármacos que aparecem simultaneamente em catorze escalas revelou essa afinidade. Por um lado, estes resultados testemunham as fragilidades farmacológicas que os instrumentos apresentam e, por outro, as limitações de se basearem muitas vezes em opiniões subjetivas de peritos. Além destes fatores, estes resultados podem indicar também que, por vezes, os peritos envolvidos no desenvolvimento das escalas e índices podem considerar outros mecanismos que não o antagonismo competitivo dos recetores muscarínicos quando avaliam a associação de determinado fármaco com o desenvolvimento de efeitos adversos do tipo anticolinérgico. Como explicado em capítulos anteriores, a associação com declínio cognitivo, por exemplo, pode ser explicada por alterações noutros recetores e envolvendo outros neurotransmissores que não apenas os muscarínicos e a ACh. Deste modo, quando se pretende desenvolver um instrumento que se foque nos efeitos anticolinérgicos dos fármacos, deve privilegiar-se o conhecimento sobre a interação dos fármacos com os recetores de interesse que constituem, neste caso, os recetores muscarínicos.

Outro aspeto importante está relacionado com o ano de desenvolvimento das escalas. Efetivamente, a maioria foi desenvolvida antes de 2010 e, concretamente, as escalas ADS, ARS e

ACB, embora sejam as mais amplamente utilizadas, foram publicadas em 2006, 2008 e 2012, respetivamente. Desde que foram publicadas, não houve mais nenhuma atualização que tentasse refletir melhor as realidades da comercialização de medicamentos. Com efeito, e analisando mais uma vez os fármacos que aparecem em apenas 1 escala, verifica-se que a segunda escala mais representada é a *Summers' DRN*, publicada em 1978. Ora, dos fármacos apenas identificados por esta escala, 7 são de aplicação oftálmica, uma via de administração que foi maioritariamente excluída no desenvolvimento das restantes escalas posteriormente publicadas. Além disso, à data do desenvolvimento desta escala, o conhecimento e as metodologias disponíveis eram distintos daqueles que se encontram atualmente, pelo que era expectável que esta escala apresentasse diferenças significativas em relação às demais.

No que diz respeito aos scores atribuídos aos fármacos, verifica-se que há um elevado número de discrepâncias entre as escalas. De um modo expectável, essas diferenças são mais acentuadas à medida que mais escalas ou instrumentos incluem os fármacos. De facto, nos 21 fármacos identificados por apenas dois instrumentos, apenas 1 não tem scores coincidentes: o brometo de tiotrópio que obteve score 3 pela escala brasileira e 1 pela escala alemã. Nestes casos, pode, uma vez mais, questionar-se os critérios que estiveram na base da classificação dos fármacos. Efetivamente, o brometo de tiotrópio é um fármaco antimuscarínico puro. Contudo, ele é administrado por via inalatória, pelo que poderá considerar-se que a sua absorção sistémica é mais limitada e que, por esse motivo, o potencial para causar efeitos adversos é mais reduzido. Outra possível explicação para as discrepâncias encontradas nos scores de alguns fármacos poderá estar relacionada com o propósito pelo qual determinada escala ou índice foi desenvolvido. Um exemplo concreto é encontrado para o fármaco solifenacina. De facto, este fármaco é também um antimuscarínico puro utilizado para o tratamento da bexiga hiperativa e incontinência urinária. Ele aparece em 8 escalas (ACB, AEC, alemã, KABS, AIS, brasileira, DDS e escala de Salahudeen), tendo o score máximo em todas, exceto duas, a AEC e a DDS, que lhe atribuíram o score 1. Ora, a escala AEC foi desenvolvida com o objetivo de identificar fármacos anticolinérgicos que tivessem efeitos adversos ao nível da cognição, tendo utilizado como critérios de classificação não só a afinidade para os recetores muscarínicos que se apresentam em maior percentagem no SNC (M1, M2 e M4), mas também informação sobre a capacidade de atravessar a BHE ou dados presentes na literatura sobre a respetiva associação com comprometimento cognitivo. De forma similar, a DDS foi também criada com o objetivo de avaliar fármacos associados a um maior risco de desenvolvimento de *delirium*. Como apresentado no capítulo III desta dissertação, a solifenacina, assim como a darifenacina, têm uma seletividade superior para o tecido da bexiga em relação ao SNC. Além disso, apresentam também uma maior seletividade para o subtipo de recetor M3, em comparação com os subtipos M1, M2 e M4. Assim, é expectável que a influência destes fármacos no desenvolvimento de efeitos adversos ao nível central seja mais reduzida, quando comparada, por exemplo, com a oxibutinina que, pertencendo ao mesmo grupo farmacológico, atravessa mais facilmente a BHE e



apresenta elevada afinidade para o subtipo de recetor M1. Por este motivo, as escalas AEC e DDS atribuem os scores máximos à oxibutinina.

Tudo isto nos leva a crer que olhar unicamente para um score de um fármaco poderá fornecer uma ideia errada acerca das suas reais propriedades anticolinérgicas. De facto, terá que ser sempre enquadrado na escala que lhe atribuiu determinada pontuação para, desse modo, se interpretar mais corretamente a informação dada pelas diferentes ferramentas. Ainda assim, haverá sempre incongruências, se se verificar, por exemplo, que a escala ACB, desenvolvida também com o propósito de avaliar os efeitos adversos anticolinérgicos centrais, atribuiu score 3 à solifenacina e darifenacina. Efetivamente, o facto de os painéis de peritos variarem muito em termos de composição, com consequentes diferenças nas respetivas sensibilidades, condiciona muitas vezes as discrepâncias detetadas.

Adicionalmente, deve também tentar perceber-se qual o intervalo de scores atribuídos pelas diferentes escalas. De facto, se se analisar os instrumentos MARANTE ou DDS, verifica-se que constituem equações que avaliam a potência dos fármacos anticolinérgicos num intervalo de scores que varia entre 0 e 2. Isto significa que para qualquer um destes dois índices, o score 2 indica um fármaco que tem elevadas propriedades anticolinérgicas, enquanto em muitos outros instrumentos este score indica uma atividade baixa a moderada.

Também o facto de muitos instrumentos basearem a sua classificação nos resultados da SAA poderá explicar as limitações encontradas. Com efeito, as desvantagens associadas a este procedimento foram discutidas extensivamente nos capítulos anteriores desta tese, mas a verdade é que muitas das ferramentas de quantificação da carga anticolinérgica consideraram, nos seus princípios de classificação, dados provenientes da SAA, pelo que as conclusões podem ter ficado enviesadas.

Tudo o que foi exposto anteriormente sublinha a necessidade de se criar uma lista de fármacos com efeitos anticolinérgicos que, além de universal, apresente medidas objetivas da ligação dos diferentes fármacos aos vários subtipos de recetores muscarínicos. Além destas características, uma lista que permita comparar os fármacos do mesmo grupo farmacológico quanto às respetivas afinidades para os diferentes subtipos de recetores muscarínicos e à capacidade de atravessar ou não a BHE.

#### Cobertura das bases de dados

Foram consideradas 4 bases de dados distintas e uma pesquisa complementar na *PubMed* para aferir sobre a ligação dos 304 fármacos ou substâncias identificadas pelos 23 instrumentos de quantificação da carga anticolinérgica. Aquela que apresentou uma maior cobertura de fármacos foi a *Inxight: Drugs*, que abarcou 98,36% dos fármacos, enquanto a base de dados que detetou um menor

número de fármacos foi a *PDSP K<sub>i</sub> Database* (54,28%). No total, apenas 4 fármacos ou elementos não foram detetados por nenhuma das bases de dados em análise: *chlorohydrate*, clorfenamina, *divalproex sodium* e extrato de *Scopolia*.

Em relação aos resultados obtidos quanto à afinidade para os diferentes subtipos de recetores, o recetor do tipo M1 foi aquele para o qual foram detetados mais fármacos com afinidade (48,68%), enquanto o subtipo M5 foi aquele que obteve um menor número de fármacos a demonstrar afinidade (42,76%). Ainda assim, as percentagens obtidas são similares, o que testemunha a baixa seletividade característica dos fármacos que se ligam aos recetores muscarínicos. É ainda de salientar o facto de a percentagem de fármacos que revelaram afinidade corresponder a menos de 50%. De facto, de 304 fármacos ou substâncias identificados por todas as escalas e índices, há menos de metade que efetivamente se deverá ligar aos diferentes recetores muscarínicos e apresentar uma ação antagonista. Estes resultados poderão sugerir que, efetivamente, as escalas e índices incluem fármacos cujo motivo para terem sido incorporados nessas ferramentas possa não ser óbvio. Uma vez mais, pode levantar-se aqui a questão de se terem baseado na técnica de determinação da SAA ou de, na sua maioria, se basearem em instrumentos previamente desenvolvidos.

Analisando especificamente os resultados obtidos para cada uma das bases de dados (tabela 30), verifica-se que a base de dados *Guide to Pharmacology* corresponde à plataforma que identificou uma menor percentagem de fármacos com afinidade para os diferentes subtipos de recetores (18,03%-20%), enquanto a *PDSP K<sub>i</sub> database* foi a que detetou uma maior percentagem destes fármacos (35,15%-42,42%).

Relativamente aos parâmetros que avaliam a interação dos fármacos com os recetores muscarínicos, o parâmetro  $pK_i$  (ou  $K_i$ ) foi identificado em maior percentagem por todas as bases de dados. Além deste, também foram encontrados resultados relacionados com a  $IC_{50}$  e, especificamente na pesquisa na *PubMed*, valores de  $K_d$  e  $pA_2$ . No entanto, olhando para os resultados encontrados para cada um dos recetores muscarínicos, verifica-se que não foram identificados parâmetros que caracterizam a ligação aos recetores M1 em 19,44% dos fármacos que demonstraram afinidade; em 17,02% dos fármacos não foram detetados parâmetros que avaliem a interação com os recetores M2; 16,20% com os recetores M3; 20,16% com os recetores M4 e 22,22% com os recetores M5.

No que diz respeito à relação entre o número de instrumentos e o número de fármacos que terá afinidade para os diferentes subtipos de recetores, verifica-se que não há um padrão (Tabela 34). Efetivamente, apenas os fármacos que aparecem em 16, 17, 19, 20 e 23 instrumentos demonstraram, na sua totalidade, afinidade para todos os subtipos de recetores muscarínicos. Para os restantes, verificam-se algumas flutuações quanto ao número de escalas ou índices em que estão incluídos, notando-se que o maior número de instrumentos não justifica sempre, de facto, uma maior afinidade encontrada.

Se se avançar para os dados sobre os fármacos para os quais não foi detetada afinidade para os diferentes subtipos de recetores, verifica-se que a percentagem varia entre 51,32 para o recetor do tipo M1, e 57,24%, para o recetor M5. De facto, as percentagens são elevadas e, uma vez mais, fazem questionar a validade farmacológica das escalas. Importa aqui referir que para alguns fármacos não foi detetada afinidade para alguns dos subtipos de recetores muscarínicos, mas foi encontrada para outros. Dentro desta categoria, inserem-se, por exemplo, a acepromazina, que não terá afinidade para os recetores M3, M4 e M5, mas que terá para os subtipos M1 e M2; a butilescopolamina, para a qual só não foi identificada afinidade para os recetores M4 e M5; o *clidinium*, sem afinidade para M2, M4 e M5; o *octylonium bromide*, que só não terá afinidade para o subtipo M5; a procainamida que não terá afinidade para todos os recetores, exceto o M2, entre outros.

Analisando exemplos concretos, pode perceber-se que alguns critérios para a inclusão ou não de alguns fármacos nas escalas e índices não estão completamente estabelecidos. Os fármacos cimetidina, famotidina, nizatidina e ranitidina pertencem à mesma classe farmacológica. De facto, são fármacos antagonistas dos recetores H2, utilizados para condições clínicas como a úlcera péptica ou a doença do refluxo gastro-esofágico. Destes 4 fármacos, a ranitidina aparece em 17 escalas, a cimetidina em 12, a famotidina em 5 e a nizatidina em 3. A pesquisa nas diferentes bases de dados apenas encontrou estudos de interação com os recetores muscarínicos para a cimetidina e a ranitidina. No entanto, os  $pK_i$  encontrados para estas duas moléculas foram, respetivamente, 4,14 e 3,92<sup>220</sup>. Ora, estes valores sugerem uma afinidade de ligação baixíssima, podendo ser considerada desprezível. Pelo contrário, a literatura descreve que estes fármacos são inibidores da acetilcolinesterase<sup>221-223</sup>.

Os inibidores da COX-2 celecoxib, etoricoxib e lumiracoxib estão incluídos em 5, 1 e 2 escalas, respetivamente. Na pesquisa sobre a afinidade para os recetores, foram encontrados dados apenas para os dois primeiros, com valores de  $pK_i$  inferiores a 5 para os recetores M2 e M5 (celecoxib) e para o recetor M1 (etoricoxib). Para o lumiracoxib não foi detetada informação sobre afinidade para nenhum recetor muscarínico. No entanto, os valores encontrados para os outros sugerem, uma vez mais, uma afinidade diminuta que, muito provavelmente, não se traduzirá em efeitos clínicos, pelo que a sua inclusão nas escalas poderá ser pouco plausível.

A Tabela 35 apresenta a proporção de fármacos com afinidade para os diferentes subtipos de recetores muscarínicos em função no número total de fármacos que cada instrumento inclui. A análise dos dados apresentados nesta tabela mostra que há instrumentos em que a percentagem de fármacos incluídos que terão afinidade para os recetores muscarínicos é inferior a 50%. Aqui incluem-se as escalas ADS, a *Summers' DRN*, a escala alemã, a DRS e a escala de Salahudeen em todos os subtipos de recetores; a *Chew's list* e a CrAS para os subtipos de recetores M4 e M5; e a ACL, a AIS e a escala brasileira para os subtipos M2, M4 e M5. A DRS e a *Summers' DRN* são aquelas

que apresentam as menores percentagens. De facto, a DRS foi criada com o objetivo de identificar propriedades deliriogénicas dos fármacos. Se, por um lado, os autores beneficiavam a atividade anticolinérgica dos mesmos, também poderão ter incluído fármacos que apresentam essas propriedades deliriogénicas, sem que estas estejam relacionadas com uma atividade anticolinérgica. Em relação à *Summers' DRN*, é uma escala muito antiga, pioneira na intenção de avaliar a atividade anticolinérgica dos fármacos, pelo que o conhecimento à data em que foi desenvolvida é muito diferente daquele que se encontra atualmente. Já a escala de Salahudeen, que corresponde a uma revisão sistemática de escalas previamente publicadas, apresenta percentagens de fármacos com afinidade identificada que varia entre 43,2% (subtipo recetor M5) e 50,0% (subtipo recetor M1). É um exemplo franco de como o facto de se criar escalas que se baseiam em instrumentos previamente publicados pode levar ao desenvolvimento de novas ferramentas que não têm valor acrescentado para a prática clínica e que, pelo contrário, podem perpetuar bases racionais de desenvolvimento pouco sólidas ou incorretas. Este raciocínio é válido para as escalas alemã, brasileira e a AIS que também foram criadas com base em escalas previamente publicadas. A lista de Durán, embora tenha sido criada segundo princípios semelhantes, teve a diferença de os autores terem optado por consultar fontes de informação adicionais, concretamente o Martindale, e com a informação resultante dessa consulta, avaliar se de facto deviam incluir ou não determinado fármaco. Deste modo, os resultados de afinidade encontrados para esta lista, que variam entre 62,0 e 70,0%, são superiores em relação àqueles que foram encontrados para as outras escalas. Em relação à *Chew's list*, os valores encontrados podem ser resultado do facto de esta se basear na determinação da SAA, com todas as limitações que este procedimento acarreta, assim como as escalas ADS e ACL que foram validadas tendo em conta esta técnica laboratorial. Debruçando-nos sobre os instrumentos que apresentam maior proporção de fármacos para os quais foi identificada afinidade, isto é, mais de 70% dos fármacos, verifica-se que são a escala ARS, o CI e PI de Minzenberg, a escala AEC, a Cao e a ATS. As escalas ARS e AEC tiveram na sua génese princípios de classificação dos fármacos relacionados com a constante de dissociação para os recetores muscarínicos ( $pK_i$ ). Já a ATS baseou-se num modelo computacional que contempla a estrutura molecular dos fármacos e a respetiva bioatividade para os cinco subtipos de recetores muscarínicos, através da avaliação das relações estrutura-bioatividade. É a única escala que discrimina a afinidade dos fármacos para os diferentes subtipos de recetores muscarínicos. Já a escala de Minzenberg considerou, no seu desenvolvimento, a afinidade para os recetores muscarínicos cerebrais através da avaliação de estudos que determinaram os valores de constante de dissociação em equilíbrio ( $K_d$ ) para deslocar a ligação do 3H-QNB (*pharmacological index*). Além disso, complementou estes dados com a associação entre o uso dos fármacos e o desenvolvimento de efeitos adversos periféricos (*clinical index*). Já na escala de Cao, os autores consultaram o *Mosby's Drug Consult* para identificar os fármacos com propriedades anticolinérgicas, incluindo apenas 27 fármacos no total.

Extrapolando estes dados para os resultados obtidos nos capítulos anteriores desta tese, verifica-se que a escala ARS foi aquela que obteve os melhores valores de AUC das curvas ROC em 4 dos 5 *outcomes* avaliados. Pelo contrário, a *Summers' DRN* revelou ser a escala com resultados piores no que diz respeito à sua associação com os *outcomes* estudados. Estes resultados corroboram aqueles que foram encontrados neste último capítulo, no que diz respeito à afinidade dos fármacos para os diferentes subtipos de recetores muscarínicos.

### Outros mecanismos

Os mecanismos farmacológicos são complexos e, por vezes, difíceis de interpretar. Assim, na pesquisa efetuada na *PubMed*, percebeu-se que, por vezes, há mecanismos adicionais que poderão ter motivado a inclusão de determinados fármacos nos instrumentos de quantificação da carga anticolinérgica, que não o antagonismo competitivo dos recetores muscarínicos. Contudo, por vezes, eles são difíceis de avaliar.

Se nos debruçarmos concretamente sobre a amantadina, um fármaco identificado por 14 instrumentos e para a qual não foi reconhecida afinidade, identifica-se um estudo que demonstrou que a amantadina não apresenta, de facto, afinidade para os recetores muscarínicos, tendo, contudo, efeito nos recetores nicotínicos <sup>224</sup>. Este fármaco é um dopaminomimético, apresentando um efeito libertador de dopamina nos terminais neuronais e inibindo a captação neuronal desta amina. No entanto, está descrito na literatura que os efeitos adversos periféricos e centrais dos fármacos anticolinérgicos podem ser potenciados pela amantadina.

Já para os glucocorticoides, nomeadamente a metilprednisolona, a literatura descreve que eles poderão controlar a expressão dos recetores muscarínicos, sem contudo apresentarem efeito na afinidade para os recetores <sup>225</sup>. Um outro estudo revelou que a hidrocortisona inibiu a resposta da ACh em recetores nicotínicos de uma forma não competitiva <sup>226</sup>.

Em relação à morfina, que aparece em 13 escalas, identificaram-se estudos que sugerem que não têm afinidade para os recetores muscarínicos <sup>227</sup>, podendo, contudo, provocar diminuição da libertação da ACh dos nervos colinérgicos do plexo mioentérico, um efeito mediado através de uma ação pré-sináptica nos recetores opiáceos <sup>228</sup>. De forma similar, a literatura demonstrou que a loperamida também inibe a libertação de ACh no intestino através da ativação de recetores opiáceos <sup>229</sup>.

Na pesquisa para os diferentes fármacos, identificou-se também um estudo que sugere que alguns bloqueadores da entrada de cálcio, onde se incluem o diltiazem e a nifedipina, poderão inibir a formação de GMP cíclico mediado pelos recetores muscarínicos <sup>230</sup>.

A gentamicina, um aminoglicosídeo para o qual não foi identificada afinidade com os recetores muscarínicos, poderá ser um antagonista colinérgico não competitivo, através de um mecanismo segundo o qual desloca moléculas de cálcio dos respetivos locais de ligação nos recetores

nicotínicos <sup>231</sup>. Um outro estudo demonstrou que a gentamicina poderá bloquear a resposta mediada pelo recetor muscarínico M2 ao competir com o cálcio no canal de cálcio, interferindo com o influxo deste íão e, conseqüentemente, com mecanismos de transdução do sinal intracelulares <sup>232</sup>.

Em relação às benzodiazepinas, há vários estudos que foram já realizados, mas que não permitem obter uma conclusão sólida. Por um lado, um estudo que avaliou 7 benzodiazepinas distintas – bromazepam, camazepam, clordiazepóxido, diazepam, lorazepam, medazepam e triazolam – pretendeu explorar a capacidade destas moléculas inibirem a *acetylcholine receptor-operated potassium current* (IK.ACh) em miócitos atriais de cobaia. Os autores verificaram que todas as benzodiazepinas inibiram a ação do carbacol na IK.ACh de uma forma dose-dependente, mas os mecanismos moleculares subjacentes a esta inibição estarão relacionados com uma ligação à *GTP binding protein* ou a canais de potássio, e não a uma ligação direta aos recetores muscarínicos <sup>233</sup>. Já um estudo desenvolvido por Ouchi e colaboradores teve como objetivo avaliar a influência do diazepam nas características de ligação dos adrenoreceptores, dos recetores muscarínicos e dos recetores benzodiazepínicos da membrana da glândula parótida de ratinho através de estudo que envolveu radioligandos. Os resultados sugeriram que a administração contínua de diazepam modificou a afinidade para os recetores  $\beta$ -adrenérgicos e benzodiazepínicos, estando esta ação relacionada com a supressão da secreção salivar induzida pelo diazepam, sem contudo afetar os recetores  $\alpha$ -adrenérgicos e muscarínicos <sup>234</sup>. Outros estudos revelaram que o tratamento crónico com diazepam e medazepam interferiu com a densidade e afinidade dos recetores muscarínicos ao nível do SNC, com uma diminuição do número de recetores no hipocampo e no estriado e, pelo contrário, um aumento na região do hipotálamo <sup>235</sup>.

### Implicações futuras

Tendo em conta os resultados obtidos, poderá criar-se uma lista de fármacos com propriedades anticolinérgicas que seja universal. Adicionalmente, será importante testar a sua capacidade preditiva quanto ao aparecimento de *outcomes* clínicos negativos. Depois de se retirarem as moléculas para as quais não se encontrou motivo plausível para estar incluídas nas diferentes escalas e instrumentos, deverá testar-se esta lista através do cálculo das respetivas curvas ROC. Além disso, conhecendo as afinidades para os diferentes subtipos de recetores muscarínicos e a permeabilidade da BHE, será importante explorar a associação com o desenvolvimento de efeitos adversos centrais, percebendo, dentro de cada classe farmacológica, se há fármacos mais suscetíveis de causar estes efeitos e, deste modo, quando há de facto necessidade de utilizar determinada terapêutica, substituir por alternativas mais seguras.

Para os fármacos para os quais não foram detetados parâmetros que caracterizam a interação com os vários subtipos de recetores muscarínicos, deverá procurar aprofundar-se esta investigação através do trabalho conjunto com especialistas em farmacologia mecanística.

Adicionalmente, e de uma forma particular para os fármacos que aparecem num elevado número de instrumentos e para os quais não foi identificada afinidade, deverá explorar-se a possibilidade de terem sido considerados mecanismos adicionais, nomeadamente através do contacto com os autores das escalas e instrumentos, para procurar uma explicação mais concreta para a inclusão destes fármacos.

Além deste aspeto, e tendo em conta o que se apresentou no capítulo V, verificou-se que a soma de *scores* dos fármacos como forma de calcular a carga anticolinérgica cumulativa constitui uma abordagem que poderá não ser a mais correta, uma vez que se percebeu que é pouco provável que esta seja aditiva e linear, havendo influência de outros fatores, como mecanismos sinérgicos, além de outros parâmetros farmacocinéticos e da suscetibilidade individual. Assim, será necessária a reavaliação desta abordagem com a lista de fármacos que se poderá criar.

Adicionalmente, será importante perceber, para todas as ferramentas, se as escalas que apresentam maior percentagem de fármacos com afinidade comprovada, de acordo com a investigação desenvolvida, são aquelas que apresentam uma maior capacidade preditiva para o aparecimento de efeitos adversos anticolinérgicos.

## 6. Conclusões

O baixo valor preditivo para o aparecimento de *outcomes* clínicos adversos que os diferentes instrumentos de quantificação da carga anticolinérgica apresentaram nos capítulos anteriores desta tese podem ser o resultado de as referidas ferramentas apresentarem fragilidades farmacológicas que se baseiam, logo à partida, nas listas de fármacos que incluem. De facto, a incorporação de determinados fármacos é dúbia e a verdade é que os diferentes instrumentos não são muito claros e objetivos quanto aos critérios que foram utilizados para considerar determinados fármacos, alocando as metodologias, maioritariamente, para a opinião de peritos. Os resultados obtidos sugerem que, efetivamente, há um elevado número de fármacos incluídos nas escalas e índices que não terão afinidade para os recetores muscarínicos ou que essa afinidade é tão limitada que a sua inclusão em ferramentas que pretendem auxiliar os profissionais de saúde a diminuir o risco de desenvolver efeitos anticolinérgicos adversos não fará sentido.

A pesquisa efetuada nas diferentes bases de dados constituiu uma pesquisa robusta que incluiu bases de dados abrangentes e muito qualificadas sob o ponto de vista da caracterização dos fármacos e respetivos mecanismos farmacológicos, tendo sido a pesquisa na *PubMed* uma mais-valia importante para complementar a informação obtida nas restantes bases de dados.

Fica também claro que, de facto, os mecanismos farmacológicos são complexos e que os efeitos anticolinérgicos dos fármacos podem ser difíceis de avaliar. Contudo, partir de uma lista universal de fármacos com afinidade comprovada para os recetores muscarínicos, avaliada de forma objetiva, é um importante passo para a obtenção de um instrumento válido e que traga valor acrescentado à prática clínica e à melhoria dos cuidados de uma população cada vez mais envelhecida.



*Concluding remarks*



O envelhecimento da população veio revolucionar as sociedades atuais e, de forma particular, os sistemas de saúde. De facto, o aumento da esperança média de vida é uma realidade que resultou também de avanços científicos notórios que permitiram o tratamento de doenças de uma forma cada vez mais efetiva e segura. Se antes havia doenças para as quais a disponibilidade de tratamentos era muito limitada, hoje em dia essas mesmas doenças têm à sua disposição múltiplas terapêuticas que permitem não só salvar milhões de vidas, como prolongá-las, tornando-as doenças com um curso crónico. Efetivamente, vivemos cada vez mais anos. No entanto, a literatura demonstra que esses anos não são necessariamente acompanhados por uma maior qualidade de vida, sendo que, pelo contrário, o aumento da longevidade é, muitas vezes, acompanhado pelo aparecimento de doenças crónicas que condicionam limitações cognitivas e funcionais, com perda de autonomia e independência.

A acumulação de doenças crónicas motiva, quase invariavelmente, o uso de um elevado número de medicamentos, sendo os idosos, sem dúvida, os principais consumidores dos mesmos. No entanto, e sendo indubitável a importância que as terapêuticas atuais, cada vez mais eficazes, têm para o tratamento das populações, a verdade é que os medicamentos estão também associados a potenciais danos iatrogénicos graves que, em alguns casos, podem ser evitados. Toda esta realidade se torna mais peculiar quando se trata de uma população como a idosa, com todas as suas particularidades fisiológicas que a tornam mais vulnerável e suscetível ao desenvolvimento de eventos adversos relacionados com o uso de medicamentos.

Os fármacos com efeitos anticolinérgicos constituem um grupo de particular interesse para esta faixa etária e, por isso, são identificados pela grande maioria dos instrumentos que avaliam os medicamentos potencialmente inapropriados em idosos. De facto, estes fármacos são, muitas vezes, pouco reconhecidos pelos profissionais de saúde quanto às suas propriedades anticolinérgicas, estando associados ao desenvolvimento de efeitos adversos importantes, quer ao nível periférico quer ao nível central. Deste modo, a comunidade científica internacional apostou no desenvolvimento de um tipo específico de critérios explícitos para usar em procedimentos de revisão da medicação: as escalas e índices de quantificação da carga anticolinérgica.

Partindo do princípio de que, em processos de revisão da medicação realizados em idosos, o uso de fármacos com efeitos anticolinérgicos e, conseqüentemente, a carga anticolinérgica, constituem muitas vezes os únicos fatores de risco modificáveis para prevenir o desenvolvimento de efeitos anticolinérgicos adversos e de *outcomes* clínicos negativos, era importante perceber quais as diferenças entre os instrumentos existentes, no que diz respeito à forma como foram desenvolvidos e à respetiva capacidade preditiva de *outcomes* adversos. Assim, foi desenvolvida uma revisão da literatura que permitiu identificar as principais características dos instrumentos existentes, os respetivos métodos de desenvolvimento e critérios de classificação adotados, bem como analisar a respetiva associação com *outcomes* clínicos negativos. Com esta revisão, foi possível

perceber que as ferramentas de quantificação da carga anticolinérgica apresentam várias lacunas sob o ponto de vista das bases farmacológicas, sendo que muitas se basearam na técnica laboratorial SAA, que apresenta limitações importantes, e também em opiniões subjetivas de peritos. Além disso, foi possível concluir que muitas escalas e índices se basearam noutros previamente publicados, mas que nenhum instrumento desenvolvido foi considerado como uma opção para utilização universal. Adicionalmente, verificou-se que a associação entre os diferentes instrumentos e o desenvolvimento de *outcomes* clínicos adversos é muito heterogénea, havendo estudos com resultados inconsistentes e contraditórios, não sendo possível inferir sobre quais os instrumentos com melhor capacidade preditiva para os diferentes *outcomes*.

No estudo de revisão efetuado, verificou-se que muitos dos estudos que avaliaram a associação entre a carga anticolinérgica, medida através dos diferentes instrumentos, e os *outcomes* clínicos negativos se basearam em testes de significância estatística, dicotomizando os valores p em significativos ou não significativos, descurando a avaliação das medidas de efeito entre as associações encontradas. Por este motivo, e partindo das escalas e índice internacionalmente mais utilizados – ADS, ARS, ACB e DBI – foram avaliadas as medidas de efeito encontradas entre a carga anticolinérgica calculada por estes instrumentos e o desenvolvimento de *outcomes* anticolinérgicos adversos periféricos e centrais. Para isso, foi realizado um estudo caso-controlo, em enfermarias de Medicina Interna de um hospital terciário, em indivíduos com mais de 65 anos admitidos nessas enfermarias. Os *outcomes* adversos periféricos e centrais foram avaliados através de testes validados que forneceram resultados objetivos. As medidas de efeito foram calculadas através da determinação da AUC das curvas ROC. Os resultados obtidos demonstraram que as medidas de efeito das associações entre a carga anticolinérgica e os *outcomes* anticolinérgicos adversos variaram de “fracas” a “razoáveis”. Ora, estes resultados indicaram que a utilidade das escalas e instrumentos em intervenções que visem reduzir os efeitos anticolinérgicos adversos, nomeadamente procedimentos de revisão da medicação realizadas por profissionais de saúde como farmacêuticos clínicos, pode ser limitada.

Posto isto, o presente trabalho explorou se as medidas de efeito melhoravam se, em vez de se considerar a carga anticolinérgica cumulativa de 14 instrumentos distintos, se considerasse apenas o número de fármacos, de acordo com a lista de fármacos fornecido por cada escala e instrumento, ou o score do DBI, tendo como ponto de partida as referidas listas de fármacos com potencial atividade anticolinérgica. Contudo, os resultados obtidos mostraram que a capacidade preditiva das escalas e instrumentos em análise para o aparecimento de *outcomes* anticolinérgicos adversos foi semelhante, independentemente da abordagem considerada para estimar o perfil de risco dos indivíduos. Estes resultados vieram corroborar, no fundo, as fragilidades identificadas no trabalho de revisão, nomeadamente o facto de ser pouco provável que a carga anticolinérgica seja aditiva e linear e que, por esse motivo, a soma dos scores das escalas possa não ser a abordagem mais correta. Adicionalmente, estes resultados sugeriram também que os scores atribuídos aos fármacos poderão

não traduzir de forma correta a sua potência expectável, ou mesmo que os fármacos identificados como tendo propriedades anticolinérgicas poderão não ter sido bem avaliados. Este aspeto é também visível pelo cálculo dos scores do DBI que, adotando uma abordagem baseada em princípios farmacodinâmicos e considerando a dose dos fármacos, não originou também resultados de medidas de efeito bons, na medida em que a sua determinação depende da lista de fármacos com propriedades anticolinérgicas que é considerada.

Todos os resultados prévios foram fundamentais para compreender que um primeiro passo importante seria o de obter uma lista de fármacos com propriedades anticolinérgicas que fosse universal, isto é, que não excluísse nenhum fármaco por apresentar uma comercialização muito limitada em países europeus, e que apresentasse medidas objetivas que caracterizassem a ligação aos diversos subtipos de recetores muscarínicos. Para isso, compilou-se simultaneamente o maior número de instrumentos até então considerado e avaliou-se cada fármaco individualmente através de uma pesquisa em 4 bases de dados distintas, complementando-se a investigação com uma pesquisa na *PubMed*. Embora com coberturas distintas, as bases de dados abarcaram praticamente todos os fármacos identificados nos diferentes instrumentos. Os resultados da pesquisa mostraram que foi reportada afinidade para menos de metade dos fármacos incluídos nas escalas e índices de quantificação da carga anticolinérgica. Estes dados levantam dúvidas sobre se realmente os instrumentos existentes são úteis para auxiliar nas decisões clínicas dos profissionais de saúde. Além disso, estes resultados corroboraram os resultados obtidos quanto às medidas de efeito encontradas para avaliar a associação com *outcomes* anticolinérgicos adversos.

Deste modo, e considerando todos os dados obtidos durante a pesquisa nas várias bases de dados, poderá ser possível a criação de uma lista de fármacos com afinidade para os recetores muscarínicos, suportada por uma investigação robusta e alicerçada em parâmetros objetivos que avaliam a afinidade dos fármacos para os recetores.

Além destas características, foi também analisada a capacidade potencial dos fármacos para atravessar a BHE, uma vez que o risco de causar efeitos anticolinérgicos ao nível central deve ser criteriosamente avaliado, sobretudo em situações em que os idosos sejam particularmente sensíveis a estes efeitos, nomeadamente quando apresentam patologias demenciais ou outras doenças que possam agravar o défice cognitivo.

Como implicações para o futuro, após a criação dessa lista universal, deve testar-se a mesma e validá-la quer em vários contextos clínicos, quer no que respeita à respetiva associação com vários *outcomes* periféricos e centrais.

Também a introdução de outros parâmetros farmacocinéticos e a dose dos fármacos deve ser explorada. Efetivamente, há muitos fatores a concorrer para que determinado efeito se verifique. Para que um fármaco interaja com os recetores, há uma série de parâmetros relacionados com a absorção, distribuição, metabolismo ou excreção dos fármacos que podem condicionar uma maior

ou menor concentração de fármaco que efetivamente interage com os recetores. Se, por exemplo, os fármacos são substratos, inibidores ou indutores da glicoproteína-P, pode haver alterações na respetiva absorção e distribuição para os tecidos, nomeadamente para o cérebro, podendo também verificar-se interações fármaco-fármaco importantes. Também as funções hepática e renal dos indivíduos podem afetar a metabolização e excreção dos fármacos, com um aumento da respetiva toxicidade e um maior risco de desenvolver efeitos adversos. Esta questão torna-se particularmente problemática nos indivíduos idosos que têm muitas vezes estas funções comprometidas e que apresentam, também, situações de fragilidade, pelo que a necessidade de se individualizar cada caso deva ser incentivada.

Por agora, e tendo em conta o objetivo geral deste trabalho de investigação, foi possível perceber que os instrumentos atualmente disponíveis têm um grande potencial para ser aperfeiçoados e que a sua aplicabilidade na prática clínica é limitada. Um contributo importante foi dado para a criação de uma lista universal de fármacos com propriedades anticolinérgicas, organizada de acordo com a classificação ATC e que apresenta de forma discriminada as diferentes afinidades dos fármacos para os diferentes subtipos de recetores muscarínicos. Assim, será possível a obtenção de ferramentas válidas que auxiliem verdadeiramente a prática clínica.

## Referências

1. Organização Mundial de Saúde. Relatório Mundial de Envelhecimento e Saúde. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186468/WHO\\_FWC\\_ALC\\_15.01\\_por.pdf;jsessionid=7166E94AB486BC7F8951766227EDCA66?sequence=6](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186468/WHO_FWC_ALC_15.01_por.pdf;jsessionid=7166E94AB486BC7F8951766227EDCA66?sequence=6) (acedido em 03-08-2021).
2. World Health Organization - Ageing Available from: [https://www.who.int/health-topics/ageing#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/ageing#tab=tab_1) (acedido em 03-08-2021).
3. Direção-Geral da Saúde. Estratégia Nacional para o Envelhecimento Ativo e Saudável 2017-2025. Available from: <https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2017/07/ENEAS.pdf> (acedido em 03-08-2021).
4. Instituto Nacional de Estatística. Projeções de População Residente 2015-2080. Available from: [https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine\\_destaques&DESTAQUESdest\\_boui=277695619&DESTAQUESmodo=2&xlang=pt](https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_destaques&DESTAQUESdest_boui=277695619&DESTAQUESmodo=2&xlang=pt) (acedido em 03-08-2021).
5. Ward SA, Parikh S, Workman B. Health perspectives: international epidemiology of ageing. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2011;25(3):305-317. doi:10.1016/j.bpa.2011.05.002
6. Senn N, Monod S. Development of a Comprehensive Approach for the Early Diagnosis of Geriatric Syndromes in General Practice. *Front Med (Lausanne).* 2015;2:78. Published 2015 Nov 18. doi:10.3389/fmed.2015.00078
7. Singh S, Bajorek B. Defining 'elderly' in clinical practice guidelines for pharmacotherapy. *Pharm Pract (Granada).* 2014;12(4):489. doi:10.4321/s1886-36552014000400007
8. Santos AP, Silva DT, Alves-Conceição V, Antonioli AR, Lyra DP Jr. Conceptualizing and measuring potentially inappropriate drug therapy. *J Clin Pharm Ther.* 2015;40(2):167-176. doi:10.1111/jcpt.12246
9. Mangoni AA, Jackson SH. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;57(1):6-14. doi:10.1046/j.1365-2125.2003.02007.x
10. Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol.* 2003;38(8):843-853. doi:10.1016/s0531-5565(03)00133-5
11. Sun H, Dai H, Shaik N, Elmquist WF. Drug efflux transporters in the CNS. *Adv Drug Deliv Rev.* 2003;55(1):83-105. doi:10.1016/s0169-409x(02)00172-2
12. Medication Without Harm - Global Patient Safety Challenge on Medication Safety. Geneva: WHO, 2017.
13. Medication Safety in Polypharmacy. Geneva: World Health Organization; (WHO/UHC/SDS/2019.11). Geneva: WHO; 2019.
14. Mair A, Fernandez-Llimos F, Alonso A, Harrison C, Hurding S, Kempen T, et al. Polypharmacy Management by 2030: a patient safety challenge. Coimbra: SIMPATHY Consortium; 2017.
15. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr.* 2017;17(1):230. doi:10.1186/s12877-017-0621-2
16. Horne R, Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *J Psychosom Res.* 1999;47(6):555-567. doi:10.1016/s0022-3999(99)00057-4
17. Stewart D, Mair A, Wilson M, et al. Guidance to manage inappropriate polypharmacy in older people: systematic review and future developments. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16(2):203-213. doi:10.1080/14740338.2017.1265503
18. Scottish Government Polypharmacy Model of Care Group. Polypharmacy Guidance, Realistic Prescribing. 3rd ed. Edinburgh: Scottish Government; 2018.
19. Steinman MA, Landefeld CS. Overcoming Inertia to Improve Medication Use and Deprescribing. *JAMA.* 2018;320(18):1867-1869. doi:10.1001/jama.2018.16473

20. Kaufmann CP, Tremp R, Hersberger KE, Lampert ML. Inappropriate prescribing: a systematic overview of published assessment tools. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(1):1-11. doi:10.1007/s00228-013-1575-8
21. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised?. *Lancet.* 2007;370(9582):173-184. doi:10.1016/S0140-6736(07)61091-5
22. Lucchetti G, Lucchetti AL. Inappropriate prescribing in older persons: A systematic review of medications available in different criteria. *Arch Gerontol Geriatr.* 2017;68:55-61. doi:10.1016/j.archger.2016.09.003
23. Motter FR, Fritzen JS, Hilmer SN, Paniz ÉV, Paniz VMV. Potentially inappropriate medication in the elderly: a systematic review of validated explicit criteria. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(6):679-700. doi:10.1007/s00228-018-2446-0
24. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(4):674-694. doi:10.1111/jgs.15767
25. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing.* 2015;44(2):213-218. doi:10.1093/ageing/afu145
26. Hill-Taylor B, Walsh KA, Stewart S, Hayden J, Byrne S, Sketris IS. Effectiveness of the STOPP/START (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment) criteria: systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *J Clin Pharm Ther.* 2016;41(2):158-169. doi:10.1111/jcpt.12372
27. Carvalho R, Lavrador M, Cabral AC, et al. Patients' clinical information requirements to apply the STOPP/START criteria. *Int J Clin Pharm.* 2019;41(6):1562-1569. doi:10.1007/s11096-019-00920-5
28. Forgerini M, Schiavo G, Lucchetta RC, Mastroianni PC. Drug interactions for elderly people with mental and behavioral disorders: a systematic scoping review. *Arch Gerontol Geriatr.* 2021;93:104283. doi:10.1016/j.archger.2020.104283
29. Schiavo G, Fongerini M, Lucchetta RC, Mastroianni PC. Assessment tool for potentially inappropriate medication use in the elderly: a scoping review protocol. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada.* 2018;39:e637.
30. Nishtala PS, Salahudeen MS, Hilmer SN. Anticholinergics: theoretical and clinical overview. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(6):753-768. doi:10.1517/14740338.2016.1165664
31. Fox C, Richardson K, Maidment ID, et al. Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the medical research council cognitive function and ageing study. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(8):1477-1483. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03491.x
32. Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, et al. Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(7):1333-1341. doi:10.1111/j.1532-5415.2008.01737.x
33. Collamati A, Martone AM, Poscia A, et al. Anticholinergic drugs and negative outcomes in the older population: from biological plausibility to clinical evidence. *Aging Clin Exp Res.* 2016;28(1):25-35. doi:10.1007/s40520-015-0359-7
34. Tamura BK, Bell CL, Inaba M, Masaki KH. Outcomes of polypharmacy in nursing home residents. *Clin Geriatr Med.* 2012;28(2):217-236. doi:10.1016/j.cger.2012.01.005
35. Haasum Y, Fastbom J, Johnell K. Institutionalization as a risk factor for inappropriate drug use in the elderly: a Swedish nationwide register-based study. *Ann Pharmacother.* 2012;46(3):339-346. doi:10.1345/aph.1Q597



36. García-Gollarte F, Baleriola-Júlvez J, Ferrero-López I, Cruz-Jentoft AJ. Inappropriate drug prescription at nursing home admission. *J Am Med Dir Assoc.* 2012;13(1):83.e9-83.e8.3E15. doi:10.1016/j.jamda.2011.02.009
37. Kolanowski A, Fick DM, Campbell J, Litaker M, Boustani M. A preliminary study of anticholinergic burden and relationship to a quality of life indicator, engagement in activities, in nursing home residents with dementia. *J Am Med Dir Assoc.* 2009;10(4):252-257. doi:10.1016/j.jamda.2008.11.005
38. Wawruch M, Macugova A, Kostkova L, et al. The use of medications with anticholinergic properties and risk factors for their use in hospitalised elderly patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21(2):170-176. doi:10.1002/pds.2169
39. Pasina L, Colzani L, Cortesi L, et al. Relation Between Delirium and Anticholinergic Drug Burden in a Cohort of Hospitalized Older Patients: An Observational Study. *Drugs Aging.* 2019;36(1):85-91. doi:10.1007/s40266-018-0612-9
40. Agar M, Currow D, Plummer J, Seidel R, Carnahan R, Abernethy AP. Changes in anticholinergic load from regular prescribed medications in palliative care as death approaches. *Palliat Med.* 2009;23(3):257-265. doi:10.1177/0269216309102528
41. VanPutte C, Regan J, Russo A, Seeley R. Seeley's Anatomy & Physiology. 12 ed. New York: McGraw-Hill; 2019.
42. Heller Brown J, Laiken N. Muscarinic Receptor Agonists and Antagonists. In: Brunton L, Chabner BA, Knollmann BCR, eds. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12 ed. New York: McGraw-Hill; 2011. p. 219-35.
43. Barak S. Modeling cholinergic aspects of schizophrenia: focus on the antimuscarinic syndrome. *Behav Brain Res.* 2009;204(2):335-351. doi:10.1016/j.bbr.2009.04.006
44. Bostock CV, Soiza RL, Mangoni AA. Association between prescribing of antimuscarinic drugs and antimuscarinic adverse effects in older people. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2010;3(4):441-452. doi:10.1586/ecp.10.34
45. Goepel M, Gronewald A, Kregge S, Michel MC. Muscarinic receptor subtypes in porcine detrusor: comparison with humans and regulation by bladder augmentation. *Urol Res.* 1998;26(2):149-154. doi:10.1007/s002400050038
46. Abrams P, Andersson KE, Buccafusco JJ, et al. Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder. *Br J Pharmacol.* 2006;148(5):565-578. doi:10.1038/sj.bjp.0706780
47. Yamanishi T, Kaga K, Fuse M, Shibata C, Kamai T, Uchiyama T. The role of muscarinic receptor subtypes on carbachol-induced contraction of normal human detrusor and overactive detrusor associated with benign prostatic hyperplasia. *J Pharmacol Sci.* 2015;128(2):65-70. doi:10.1016/j.jphs.2015.05.005
48. Saternos HC, Almarghalani DA, Gibson HM, et al. Distribution and function of the muscarinic receptor subtypes in the cardiovascular system. *Physiol Genomics.* 2018;50(1):1-9. doi:10.1152/physiolgenomics.00062.2017
49. Proctor GB. Muscarinic receptors and salivary secretion. *J Appl Physiol* (1985). 2006;100(4):1103-1104. doi:10.1152/jappphysiol.01546.2005
50. Matsui M, Motomura D, Karasawa H, et al. Multiple functional defects in peripheral autonomic organs in mice lacking muscarinic acetylcholine receptor gene for the M3 subtype. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(17):9579-9584. doi:10.1073/pnas.97.17.9579
51. Bymaster FP, Carter PA, Yamada M, et al. Role of specific muscarinic receptor subtypes in cholinergic parasympathomimetic responses, in vivo phosphoinositide hydrolysis, and pilocarpine-induced seizure activity. *Eur J Neurosci.* 2003;17(7):1403-1410. doi:10.1046/j.1460-9568.2003.02588.x

52. Bognar IT, Altes U, Beinhauer C, Kessler I, Fuder H. A muscarinic receptor different from the M1, M2, M3 and M4 subtypes mediates the contraction of the rabbit iris sphincter. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1992;345(6):611-618. doi:10.1007/BF00164573
53. Choppin A, Eglen RM. Pharmacological characterization of muscarinic receptors in dog isolated ciliary and urinary bladder smooth muscle. *Br J Pharmacol.* 2001;132(4):835-842. doi:10.1038/sj.bjp.0703901
54. Matsui M, Motomura D, Fujikawa T, et al. Mice lacking M2 and M3 muscarinic acetylcholine receptors are devoid of cholinergic smooth muscle contractions but still viable. *J Neurosci.* 2002;22(24):10627-10632. doi:10.1523/JNEUROSCI.22-24-10627.2002
55. Gautam D, Han SJ, Duttaroy A, et al. Role of the M3 muscarinic acetylcholine receptor in beta-cell function and glucose homeostasis. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9 Suppl 2:158-169. doi:10.1111/j.1463-1326.2007.00781.x
56. Gautam D, Han SJ, Hamdan FF, et al. A critical role for beta cell M3 muscarinic acetylcholine receptors in regulating insulin release and blood glucose homeostasis in vivo. *Cell Metab.* 2006;3(6):449-461. doi:10.1016/j.cmet.2006.04.009
57. Kersten H, Wyller TB. Anticholinergic drug burden in older people's brain - how well is it measured?. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2014;114(2):151-159. doi:10.1111/bcpt.12140
58. Lebois EP, Thorn C, Edgerton JR, Popielek M, Xi S. Muscarinic receptor subtype distribution in the central nervous system and relevance to aging and Alzheimer's disease. *Neuropharmacology.* 2018;136(Pt C):362-373. doi:10.1016/j.neuropharm.2017.11.018
59. Scarr E. Muscarinic receptors: their roles in disorders of the central nervous system and potential as therapeutic targets. *CNS Neurosci Ther.* 2012;18(5):369-379. doi:10.1111/j.1755-5949.2011.00249.x
60. Flynn DD, Ferrari-DiLeo G, Mash DC, Levey AI. Differential regulation of molecular subtypes of muscarinic receptors in Alzheimer's disease. *J Neurochem.* 1995;64(4):1888-1891. doi:10.1046/j.1471-4159.1995.64041888.x
61. Flynn DD, Ferrari-DiLeo G, Levey AI, Mash DC. Differential alterations in muscarinic receptor subtypes in Alzheimer's disease: implications for cholinergic-based therapies. *Life Sci.* 1995;56(11-12):869-876. doi:10.1016/0024-3205(95)00022-x
62. Bernard V, Normand E, Bloch B. Phenotypical characterization of the rat striatal neurons expressing muscarinic receptor genes. *J Neurosci.* 1992;12(9):3591-3600. doi:10.1523/JNEUROSCI.12-09-03591.1992
63. Hersch SM, Gutekunst CA, Rees HD, Heilman CJ, Levey AI. Distribution of m1-m4 muscarinic receptor proteins in the rat striatum: light and electron microscopic immunocytochemistry using subtype-specific antibodies. *J Neurosci.* 1994;14(5 Pt 2):3351-3363. doi:10.1523/JNEUROSCI.14-05-03351.1994
64. Hersch SM, Levey AI. Diverse pre- and post-synaptic expression of m1-m4 muscarinic receptor proteins in neurons and afferents in the rat neostriatum. *Life Sci.* 1995;56(11-12):931-938. doi:10.1016/0024-3205(95)00030-a
65. Threlfell S, Clements MA, Khodai T, et al. Striatal muscarinic receptors promote activity dependence of dopamine transmission via distinct receptor subtypes on cholinergic interneurons in ventral versus dorsal striatum. *J Neurosci.* 2010;30(9):3398-3408. doi:10.1523/JNEUROSCI.5620-09.2010
66. Kuroiwa M, Hamada M, Hieda E, et al. Muscarinic receptors acting at pre- and post-synaptic sites differentially regulate dopamine/DARPP-32 signaling in striatonigral and striatopallidal neurons. *Neuropharmacology.* 2012;63(7):1248-1257. doi:10.1016/j.neuropharm.2012.07.046
67. Zhang W, Yamada M, Gomez J, Basile AS, Wess J. Multiple muscarinic acetylcholine receptor subtypes modulate striatal dopamine release, as studied with M1-M5 muscarinic receptor

- knock-out mice. *J Neurosci*. 2002;22(15):6347-6352. doi:10.1523/JNEUROSCI.22-15-06347.2002
68. Foster DJ, Wilson JM, Remke DH, et al. Antipsychotic-like Effects of M4 Positive Allosteric Modulators Are Mediated by CB2 Receptor-Dependent Inhibition of Dopamine Release. *Neuron*. 2016;91(6):1244-1252. doi:10.1016/j.neuron.2016.08.017
  69. Piggott M, Owens J, O'Brien J, et al. Comparative distribution of binding of the muscarinic receptor ligands pirenzepine, AF-DX 384, (R,R)-I-QNB and (R,S)-I-QNB to human brain. *J Chem Neuroanat*. 2002;24(3):211-223. doi:10.1016/s0891-0618(02)00066-2
  70. Levey AI, Kitt CA, Simonds WF, Price DL, Brann MR. Identification and localization of muscarinic acetylcholine receptor proteins in brain with subtype-specific antibodies. *J Neurosci*. 1991;11(10):3218-3226. doi:10.1523/JNEUROSCI.11-10-03218.1991
  71. Levey AI. Immunological localization of m1-m5 muscarinic acetylcholine receptors in peripheral tissues and brain. *Life Sci*. 1993;52(5-6):441-448. doi:10.1016/0024-3205(93)90300-r
  72. Levey AI, Edmunds SM, Heilman CJ, Desmond TJ, Frey KA. Localization of muscarinic m3 receptor protein and M3 receptor binding in rat brain. *Neuroscience*. 1994;63(1):207-221. doi:10.1016/0306-4522(94)90017-5
  73. McDonald AJ, Mascagni F. Neuronal localization of m1 muscarinic receptor immunoreactivity in the rat basolateral amygdala. *Brain Struct Funct*. 2010;215(1):37-48. doi:10.1007/s00429-010-0272-y
  74. Miyakawa T, Yamada M, Duttaroy A, Wess J. Hyperactivity and intact hippocampus-dependent learning in mice lacking the M1 muscarinic acetylcholine receptor. *J Neurosci*. 2001;21(14):5239-5250. doi:10.1523/JNEUROSCI.21-14-05239.2001
  75. Wess J. Muscarinic acetylcholine receptor knockout mice: novel phenotypes and clinical implications. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2004;44:423-450. doi:10.1146/annurev.pharmtox.44.101802.121622
  76. Wess J, Eglén RM, Gautam D. Muscarinic acetylcholine receptors: mutant mice provide new insights for drug development. *Nat Rev Drug Discov*. 2007;6(9):721-733. doi:10.1038/nrd2379
  77. Gomeza J, Zhang L, Kostenis E, et al. Enhancement of D1 dopamine receptor-mediated locomotor stimulation in M(4) muscarinic acetylcholine receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(18):10483-10488. doi:10.1073/pnas.96.18.10483
  78. Gomeza J, Shannon H, Kostenis E, et al. Pronounced pharmacologic deficits in M2 muscarinic acetylcholine receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(4):1692-1697. doi:10.1073/pnas.96.4.1692
  79. Yamada M, Miyakawa T, Duttaroy A, et al. Mice lacking the M3 muscarinic acetylcholine receptor are hypophagic and lean. *Nature*. 2001;410(6825):207-212. doi:10.1038/35065604
  80. Gerretsen P, Pollock BG. Drugs with anticholinergic properties: a current perspective on use and safety. *Expert Opin Drug Saf*. 2011;10(5):751-765. doi:10.1517/14740338.2011.579899
  81. de Leon J. Paying attention to pharmacokinetic and pharmacodynamic mechanisms to progress in the area of anticholinergic use in geriatric patients. *Curr Drug Metab*. 2011;12(7):635-646. doi:10.2174/138920011796504518
  82. López-Álvarez J, Sevilla-Llewellyn-Jones J, Agüera-Ortiz L. Anticholinergic Drugs in Geriatric Psychopharmacology. *Front Neurosci*. 2019;13:1309. Published 2019 Dec 6. doi:10.3389/fnins.2019.01309
  83. Durán CE, Azermai M, Vander Stichele RH. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(7):1485-1496. doi:10.1007/s00228-013-1499-3
  84. Mayer T, Haefeli WE, Seidling HM. Different methods, different results--how do available methods link a patient's anticholinergic load with adverse outcomes?. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(11):1299-1314. doi:10.1007/s00228-015-1932-x

85. Millsop JW, Wang EA, Fazel N. Etiology, evaluation, and management of xerostomia. *Clin Dermatol.* 2017;35(5):468-476. doi:10.1016/j.clindermatol.2017.06.010
86. Mintzer J, Burns A. Anticholinergic side-effects of drugs in elderly people. *J R Soc Med.* 2000;93(9):457-462. doi:10.1177/014107680009300903
87. Ruxton K, Woodman RJ, Mangoni AA. Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and all-cause mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(2):209-220. doi:10.1111/bcp.12617
88. Cardwell K, Hughes CM, Ryan C. The Association Between Anticholinergic Medication Burden and Health Related Outcomes in the 'Oldest Old': A Systematic Review of the Literature. *Drugs Aging.* 2015;32(10):835-848. doi:10.1007/s40266-015-0310-9
89. Verhamme KM, Sturkenboom MC, Stricker BH, Bosch R. Drug-induced urinary retention: incidence, management and prevention. *Drug Saf.* 2008;31(5):373-388. doi:10.2165/00002018-200831050-00002
90. Abdel-Rahman A, Shetty AK, Abou-Donia MB. Disruption of the blood-brain barrier and neuronal cell death in cingulate cortex, dentate gyrus, thalamus, and hypothalamus in a rat model of Gulf-War syndrome. *Neurobiol Dis.* 2002;10(3):306-326. doi:10.1006/nbdi.2002.0524
91. Mehta DC, Short JL, Hilmer SN, Nicolazzo JA. Drug access to the central nervous system in Alzheimer's disease: preclinical and clinical insights. *Pharm Res.* 2015;32(3):819-839. doi:10.1007/s11095-014-1522-0
92. Carrière I, Fourrier-Reglat A, Dartigues JF, et al. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study. *Arch Intern Med.* 2009;169(14):1317-1324. doi:10.1001/archinternmed.2009.229
93. DeVane CL, Mintzer J. Risperidone in the management of psychiatric and neurodegenerative disease in the elderly: an update. *Psychopharmacol Bull.* 2003;37(4):116-132.
94. Weinberger DR, Gibson R, Coppola R, et al. The distribution of cerebral muscarinic acetylcholine receptors in vivo in patients with dementia. A controlled study with 123IQNB and single photon emission computed tomography. *Arch Neurol.* 1991;48(2):169-176. doi:10.1001/archneur.1991.00530140061018
95. Kay GG, Abou-Donia MB, Messer WS Jr, Murphy DG, Tsao JW, Ouslander JG. Antimuscarinic drugs for overactive bladder and their potential effects on cognitive function in older patients. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(12):2195-2201. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.00537.x
96. Perry EK, Kilford L, Lees AJ, Burn DJ, Perry RH. Increased Alzheimer pathology in Parkinson's disease related to antimuscarinic drugs. *Ann Neurol.* 2003;54(2):235-238. doi:10.1002/ana.10639
97. Gray SL, Anderson ML, Hanlon JT, et al. Exposure to Strong Anticholinergic Medications and Dementia-Related Neuropathology in a Community-Based Autopsy Cohort. *J Alzheimers Dis.* 2018;65(2):607-616. doi:10.3233/JAD-171174
98. Yamada S, Ito Y, Nishijima S, Kadekawa K, Sugaya K. Basic and clinical aspects of antimuscarinic agents used to treat overactive bladder. *Pharmacol Ther.* 2018;189:130-148. doi:10.1016/j.pharmthera.2018.04.010
99. Callegari E, Malhotra B, Bungay PJ, et al. A comprehensive non-clinical evaluation of the CNS penetration potential of antimuscarinic agents for the treatment of overactive bladder. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;72(2):235-246. doi:10.1111/j.1365-2125.2011.03961.x
100. Salahudeen MS, Duffull SB, Nishtala PS. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC Geriatr.* 2015;15:31. doi:10.1186/s12877-015-0029-9
101. Salahudeen MS, Chyou TY, Nishtala PS. Serum Anticholinergic Activity and Cognitive and Functional Adverse Outcomes in Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis of

- the Literature. *PLoS One*. 2016;11(3):e0151084. Published 2016 Mar 21. doi:10.1371/journal.pone.0151084
102. Villalba-Moreno AM, Alfaro-Lara ER, Pérez-Guerrero MC, Nieto-Martín MD, Santos-Ramos B. Systematic review on the use of anticholinergic scales in poly pathological patients. *Arch Gerontol Geriatr*. 2016;62:1-8. doi:10.1016/j.archger.2015.10.002
  103. Tune L, Coyle JT. Serum levels of anticholinergic drugs in treatment of acute extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry*. 1980;37(3):293-297. doi:10.1001/archpsyc.1980.01780160063007
  104. Thomas C, Hestermann U, Kopitz J, et al. Serum anticholinergic activity and cerebral cholinergic dysfunction: an EEG study in frail elderly with and without delirium. *BMC Neurosci*. 2008;9:86. Published 2008 Sep 15. doi:10.1186/1471-2202-9-86
  105. Mulsant BH, Pollock BG, Kirshner M, Shen C, Dodge H, Ganguli M. Serum anticholinergic activity in a community-based sample of older adults: relationship with cognitive performance. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(2):198-203. doi:10.1001/archpsyc.60.2.198
  106. Tollefson GD, Montague-Clouse J, Lancaster SP. The relationship of serum anticholinergic activity to mental status performance in an elderly nursing home population. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1991;3(3):314-319. doi:10.1176/jnp.3.3.314
  107. Salahudeen MS, Nishtala PS. Examination and Estimation of Anticholinergic Burden: Current Trends and Implications for Future Research. *Drugs Aging*. 2016;33(5):305-313. doi:10.1007/s40266-016-0362-5
  108. Flacker JM, Lipsitz LA. Serum anticholinergic activity changes with acute illness in elderly medical patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1999;54(1):M12-M16. doi:10.1093/gerona/54.1.m12
  109. Nobrega JN, Raymond RJ, Pollock BG. An improved, high-efficiency assay for assessing serum anticholinergic activity using cultured cells stably expressing M1 receptors. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2017;86:28-33. doi:10.1016/j.vascn.2017.03.001
  110. Welsh TJ, van der Wardt V, Ojo G, Gordon AL, Gladman JRF. Anticholinergic Drug Burden Tools/Scales and Adverse Outcomes in Different Clinical Settings: A Systematic Review of Reviews. *Drugs Aging*. 2018;35(6):523-538. doi:10.1007/s40266-018-0549-z
  111. Lisibach A, Benelli V, Ceppi MG, Waldner-Knogler K, Csajka C, Lutters M. Quality of anticholinergic burden scales and their impact on clinical outcomes: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(2):147-162. doi:10.1007/s00228-020-02994-x
  112. Han L, McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Elie M. Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Arch Intern Med*. 2001;161(8):1099-1105. doi:10.1001/archinte.161.8.1099
  113. Summers WK. A clinical method of estimating risk of drug induced delirium. *Life Sci*. 1978;22(17):1511-1516. doi:10.1016/0024-3205(78)90006-1
  114. Han L, Agostini JV, Allore HG. Cumulative anticholinergic exposure is associated with poor memory and executive function in older men. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(12):2203-2210. doi:10.1111/j.1532-5415.2008.02009.x
  115. Aizenberg D, Sigler M, Weizman A, Barak Y. Anticholinergic burden and the risk of falls among elderly psychiatric inpatients: a 4-year case-control study. *Int Psychogeriatr*. 2002;14(3):307-310. doi:10.1017/s1041610202008505
  116. Minzenberg MJ, Poole JH, Benton C, Vinogradov S. Association of anticholinergic load with impairment of complex attention and memory in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2004;161(1):116-124. doi:10.1176/appi.ajp.161.1.116
  117. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol*. 2006;46(12):1481-1486. doi:10.1177/0091270006292126

118. Ancelin ML, Artero S, Portet F, Dupuy AM, Touchon J, Ritchie K. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ*. 2006;332(7539):455-459. doi:10.1136/bmj.38740.439664.DE
119. Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, et al. A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Arch Intern Med*. 2007;167(8):781-787. doi:10.1001/archinte.167.8.781
120. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med*. 2008;168(5):508-513. doi:10.1001/archinternmed.2007.106
121. Boustani M, Campbell N, Munger S, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Ageing Health*. 2008;4(3):311. <https://doi.org/10.2217/1745509X.4.3.311>
122. N. Campbell, I. Maidment, C. Fox, B. Khan, M. Boustani. The 2012 update to the anticholinergic cognitive burden scale. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61:142-3. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgs.12263/abstract>
123. Cancelli I, Gigli GL, Piani A, et al. Drugs with anticholinergic properties as a risk factor for cognitive impairment in elderly people: a population-based study. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(6):654-659. doi:10.1097/JCP.0b013e31818ce849
124. Peters NL. Snipping the thread of life. Antimuscarinic side effects of medications in the elderly. *Arch Intern Med*. 1989;149(11):2414-2420.
125. Ehrt U, Broich K, Larsen JP, Ballard C, Aarsland D. Use of drugs with anticholinergic effect and impact on cognition in Parkinson's disease: a cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(2):160-165. doi:10.1136/jnnp.2009.186239
126. Sittironnarit G, Ames D, Bush AI, et al. Effects of anticholinergic drugs on cognitive function in older Australians: results from the AIBL study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;31(3):173-178. doi:10.1159/000325171
127. Whalley LJ, Sharma S, Fox HC, et al. Anticholinergic drugs in late life: adverse effects on cognition but not on progress to dementia. *J Alzheimers Dis*. 2012;30(2):253-261. doi:10.3233/JAD-2012-110935
128. Faure R, Dauphinot V, Krolak-Salmon P, Mouchoux C. A standard international version of the Drug Burden Index for cross-national comparison of the functional burden of medications in older people. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(7):1227-1228. doi:10.1111/jgs.12343
129. Hilmer SN, Gnjjidic D, Abernethy DR. Drug Burden Index for international assessment of the functional burden of medications in older people. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(4):791-792. doi:10.1111/jgs.12707
130. Salahudeen MS, Nishtala PS, Duffull SB. The Influence of Patient Characteristics on Anticholinergic Events in Older People. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2016;5(3):530-541. Published 2016 Jan 6. doi:10.1159/000441718
131. Klamer TT, Wauters M, Azermi M, et al. A Novel Scale Linking Potency and Dosage to Estimate Anticholinergic Exposure in Older Adults: the Muscarinic Acetylcholinergic Receptor ANTAGONIST Exposure Scale. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2017;120(6):582-590. doi:10.1111/bcpt.12699
132. Bishara D, Harwood D, Sauer J, Taylor DM. Anticholinergic effect on cognition (AEC) of drugs commonly used in older people. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017;32(6):650-656. doi:10.1002/gps.4507
133. Kiesel EK, Hopf YM, Drey M. An anticholinergic burden score for German prescribers: score development. *BMC Geriatr*. 2018;18(1):239. doi:10.1186/s12877-018-0929-6
134. Nery RT, Reis AMM. Development of a Brazilian anticholinergic activity drug scale. *Einstein (Sao Paulo)*. 2019;17(2):eAO4435. doi:10.31744/einstein\_journal/2019AO4435

135. Jun K, Hwang S, Ah YM, Suh Y, Lee JY. Development of an Anticholinergic Burden Scale specific for Korean older adults. *Geriatr Gerontol Int.* 2019;19(7):628-634. doi:10.1111/ggi.13680
136. By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(11):2227-2246. doi:10.1111/jgs.13702
137. Gray SL, Anderson ML, Dublin S, et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med.* 2015;175(3):401-407. doi:10.1001/jamainternmed.2014.7663
138. Cancelli I, Valentinis L, Merlino G, Valente M, Gigli GL. Drugs with anticholinergic properties as a risk factor for psychosis in patients affected by Alzheimer's disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84(1):63-68. doi:10.1038/sj.clpt.6100435
139. Dauphinot V, Faure R, Omrani S, et al. Exposure to anticholinergic and sedative drugs, risk of falls, and mortality: an elderly inpatient, multicenter cohort. *J Clin Psychopharmacol.* 2014;34(5):565-570. doi:10.1097/JCP.0000000000000195
140. Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Hernandez R, Peral J, Medrano J. Expert-based drug lists to measure anticholinergic burden: similar names, different results. *Psychogeriatrics.* 2013;13(1):17-24. doi:10.1111/j.1479-8301.2012.00418.x
141. Pont LG, Nielen JT, McLachlan AJ, et al. Measuring anticholinergic drug exposure in older community-dwelling Australian men: a comparison of four different measures. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(5):1169-1175. doi:10.1111/bcp.12670
142. Naples JG, Marcum ZA, Perera S, et al. Concordance Between Anticholinergic Burden Scales. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(10):2120-2124. doi:10.1111/jgs.13647
143. Lozano-Ortega G, Johnston KM, Cheung A, et al. A review of published anticholinergic scales and measures and their applicability in database analyses. *Arch Gerontol Geriatr.* 2020;87:103885. doi:10.1016/j.archger.2019.05.010
144. Cai X, Campbell N, Khan B, Callahan C, Boustani M. Long-term anticholinergic use and the aging brain. *Alzheimers Dement.* 2013;9(4):377-385. doi:10.1016/j.jalz.2012.02.005
145. Lechevallier-Michel N, Molimard M, Dartigues JF, Fabrigoule C, Fourrier-Réglat A. Drugs with anticholinergic properties and cognitive performance in the elderly: results from the PAQUID Study. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;59(2):143-151. doi:10.1111/j.1365-2125.2004.02232.x
146. Coupland CAC, Hill T, Denning T, Morriss R, Moore M, Hippisley-Cox J. Anticholinergic Drug Exposure and the Risk of Dementia: A Nested Case-Control Study. *JAMA Intern Med.* 2019;179(8):1084-1093. doi:10.1001/jamainternmed.2019.0677
147. Yeh YC, Liu CL, Peng LN, Lin MH, Chen LK. Potential benefits of reducing medication-related anticholinergic burden for demented older adults: a prospective cohort study. *Geriatr Gerontol Int.* 2013;13(3):694-700. doi:10.1111/ggi.12000
148. Lampela P, Lavikainen P, Garcia-Horsman JA, Bell JS, Huupponen R, Hartikainen S. Anticholinergic drug use, serum anticholinergic activity, and adverse drug events among older people: a population-based study. *Drugs Aging.* 2013;30(5):321-330. doi:10.1007/s40266-013-0063-2
149. Jessen F, Kaduszkiewicz H, Daerr M, et al. Anticholinergic drug use and risk for dementia: target for dementia prevention. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2010;260 Suppl 2:S111-S115. doi:10.1007/s00406-010-0156-4
150. Low LF, Anstey KJ, Sachdev P. Use of medications with anticholinergic properties and cognitive function in a young-old community sample. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2009;24(6):578-584. doi:10.1002/gps.2157

151. Kashyap M, Belleville S, Mulsant BH, et al. Methodological challenges in determining longitudinal associations between anticholinergic drug use and incident cognitive decline. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(2):336-341. doi:10.1111/jgs.12632
152. Drag L, Wright S, Bieliauskas L. Prescribing practices of anticholinergic medications and their association with cognition in an extended care setting. *J Appl Gerontol.* 2012;31(2):239-59. doi:10.1177/0733464810384592
153. Kersten H, Molden E, Tolo IK, Skovlund E, Engedal K, Wyller TB. Cognitive effects of reducing anticholinergic drug burden in a frail elderly population: a randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013;68(3):271-278. doi:10.1093/gerona/gls176
154. Kersten H, Molden E, Willumsen T, Engedal K, Bruun Wyller T. 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. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(3):842-849. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04411.x
155. Brombo G, Bianchi L, Maietti E, et al. Association of Anticholinergic Drug Burden with Cognitive and Functional Decline Over Time in Older Inpatients: Results from the CRIME Project. *Drugs Aging.* 2018;35(10):917-924. doi:10.1007/s40266-018-0584-9
156. Landi F, Dell'Aquila G, Collamati A, et al. Anticholinergic drug use and negative outcomes among the frail elderly population living in a nursing home. *J Am Med Dir Assoc.* 2014;15(11):825-829. doi:10.1016/j.jamda.2014.08.002
157. Zimmerman KM, Salow M, Skarf LM, et al. Increasing anticholinergic burden and delirium in palliative care inpatients. *Palliat Med.* 2014;28(4):335-341. doi:10.1177/0269216314522105
158. Best O, Gnjidic D, Hilmer SN, Naganathan V, McLachlan AJ. Investigating polypharmacy and drug burden index in hospitalised older people. *Intern Med J.* 2013;43(8):912-918. doi:10.1111/imj.12203
159. Juliebø V, Bjørø K, Krogseth M, Skovlund E, Ranhoff AH, Wyller TB. Risk factors for preoperative and postoperative delirium in elderly patients with hip fracture. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(8):1354-1361. doi:10.1111/j.1532-5415.2009.02377.x
160. Campbell N, Perkins A, Hui S, Khan B, Boustani M. Association between prescribing of anticholinergic medications and incident delirium: a cohort study. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59 Suppl 2(Suppl 2):S277-S281. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03676.x
161. Huang KH, Chan YF, Shih HC, Lee CY. Relationship between potentially inappropriate anticholinergic drugs (PIADs) and adverse outcomes among elderly patients in Taiwan. *J Food Drug Anal.* 2012;20(4):10. doi:10.6227/jfda.2012200423
162. Pasina L, Djade CD, Lucca U, 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.* 2013;30(2):103-112. doi:10.1007/s40266-012-0044-x
163. Bostock CV, Soiza RL, Mangoni AA. Associations between different measures of anticholinergic drug exposure and Barthel Index in older hospitalized patients. *Ther Adv Drug Saf.* 2013;4(6):235-245. doi:10.1177/2042098613500689
164. Campbell NL, Boustani MA, Lane KA, et al. Use of anticholinergics and the risk of cognitive impairment in an African American population. *Neurology.* 2010;75(2):152-159. doi:10.1212/WNL.0b013e3181e7f2ab
165. Fox C, Livingston G, Maidment ID, et al. The impact of anticholinergic burden in Alzheimer's dementia-the LASER-AD study. *Age Ageing.* 2011;40(6):730-735. doi:10.1093/ageing/afr102
166. Koyama A, Steinman M, Ensrud K, Hillier TA, Yaffe K. Ten-year trajectory of potentially inappropriate medications in very old women: importance of cognitive status. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61(2):258-263. doi:10.1111/jgs.12093



167. Koyama A, Steinman M, Ensrud K, Hillier TA, Yaffe K. Long-term cognitive and functional effects of potentially inappropriate medications in older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(4):423-429. doi:10.1093/gerona/glt192
168. Shah RC, Janos AL, Kline JE, et al. Cognitive decline in older persons initiating anticholinergic medications. *PLoS One*. 2013;8(5):e64111. Published 2013 May 31. doi:10.1371/journal.pone.0064111
169. Gnjidic D, Le Couteur DG, Naganathan V, et al. Effects of drug burden index on cognitive function in older men. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(2):273-277. doi:10.1097/JCP.0b013e3182487825
170. Cao YJ, Mager DE, Simonsick EM, et al. Physical and cognitive performance and burden of anticholinergics, sedatives, and ACE inhibitors in older women. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;83(3):422-429. doi:10.1038/sj.clpt.6100303
171. Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, et al. Drug burden index score and functional decline in older people. *Am J Med*. 2009;122(12):1142-1149.e11492. doi:10.1016/j.amjmed.2009.02.021
172. Lowry E, Woodman RJ, Soiza RL, Mangoni AA. Associations between the anticholinergic risk scale score and physical function: potential implications for adverse outcomes in older hospitalized patients. *J Am Med Dir Assoc*. 2011;12(8):565-572. doi:10.1016/j.jamda.2011.03.006
173. Koshoedo S, Soiza RL, Purkayastha R, Mangoni AA. Anticholinergic drugs and functional outcomes in older patients undergoing orthopaedic rehabilitation. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2012;10(4):251-257. doi:10.1016/j.amjopharm.2012.06.003
174. Gnjidic D, Cumming RG, Le Couteur DG, et al. Drug Burden Index and physical function in older Australian men. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;68(1):97-105. doi:10.1111/j.1365-2125.2009.03411.x
175. Gnjidic D, Bell JS, Hilmer SN, Lönnroos E, Sulkava R, Hartikainen S. Drug Burden Index associated with function in community-dwelling older people in Finland: a cross-sectional study. *Ann Med*. 2012;44(5):458-467. doi:10.3109/07853890.2011.573499
176. Gnjidic D, Le Couteur DG, Abernethy DR, Hilmer SN. Drug burden index and beers criteria: impact on functional outcomes in older people living in self-care retirement villages. *J Clin Pharmacol*. 2012;52(2):258-265. doi:10.1177/0091270010395591
177. Lowry E, Woodman RJ, Soiza RL, Hilmer SN, Mangoni AA. Drug burden index, physical function, and adverse outcomes in older hospitalized patients. *J Clin Pharmacol*. 2012;52(10):1584-1591. doi:10.1177/0091270011421489
178. Fraser LA, Adachi JD, Leslie WD, et al. Effect of Anticholinergic Medications on Falls, Fracture Risk, and Bone Mineral Density Over a 10-Year Period. *Ann Pharmacother*. 2014;48(8):954-961. doi:10.1177/1060028014535363
179. Wilson NM, Hilmer SN, March LM, et al. Associations between drug burden index and falls in older people in residential aged care. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(5):875-880. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03386.x
180. Tan MP, Tan GJ, Mat S, et al. Use of Medications with Anticholinergic Properties and the Long-Term Risk of Hospitalization for Falls and Fractures in the EPIC-Norfolk Longitudinal Cohort Study. *Drugs Aging*. 2020;37(2):105-114. doi:10.1007/s40266-019-00731-3
181. Nishtala PS, Narayan SW, Wang T, Hilmer SN. Associations of drug burden index with falls, general practitioner visits, and mortality in older people. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014;23(7):753-758. doi:10.1002/pds.3624
182. Salahudeen MS, Hilmer SN, Nishtala PS. Comparison of anticholinergic risk scales and associations with adverse health outcomes in older people. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(1):85-90. doi:10.1111/jgs.13206

183. Gnjidic D, Hilmer SN, Hartikainen S, 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*. 2014;9(1):e83224. Published 2014 Jan 13. doi:10.1371/journal.pone.0083224
184. Lönnroos E, Gnjidic D, Hilmer SN, et al. Drug Burden Index and hospitalization among community-dwelling older people. *Drugs Aging*. 2012;29(5):395-404. doi:10.2165/11631420-000000000-00000
185. Wilson NM, Hilmer SN, March LM, et al. Associations between drug burden index and mortality in older people in residential aged care facilities. *Drugs Aging*. 2012;29(2):157-165. doi:10.2165/11598570-000000000-00000
186. Mangoni AA, van Munster BC, Woodman RJ, de Rooij SE. Measures of anticholinergic drug exposure, serum anticholinergic activity, and all-cause postdischarge mortality in older hospitalized patients with hip fractures. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013;21(8):785-793. doi:10.1016/j.jagp.2013.01.012
187. Kumpula EK, Bell JS, Soini H, Pitkälä KH. Anticholinergic drug use and mortality among residents of long-term care facilities: a prospective cohort study. *J Clin Pharmacol*. 2011;51(2):256-263. doi:10.1177/0091270010368410
188. Kalisch Ellett LM, Pratt NL, Ramsay EN, Barratt JD, Roughead EE. Multiple anticholinergic medication use and risk of hospital admission for confusion or dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(10):1916-1922. doi:10.1111/jgs.13054
189. Kidd AC, Musonda P, Soiza RL, et al. The relationship between total anticholinergic burden (ACB) and early in-patient hospital mortality and length of stay in the oldest old aged 90 years and over admitted with an acute illness. *Arch Gerontol Geriatr*. 2014;59(1):155-161. doi:10.1016/j.archger.2014.01.006
190. Berger SI, Iyengar R. Network analyses in systems pharmacology. *Bioinformatics*. 2009;25(19):2466-2472. doi:10.1093/bioinformatics/btp465
191. Oliveira J, Cabral AC, Lavrador M, et al. Contribution of Different Patient Information Sources to Create the Best Possible Medication History. *Acta Med Port*. 2020;33(6):384-389. doi:10.20344/amp.12082
192. Direção-Geral da Saúde. Norma 018/2016 - Reconciliação da medicação. Available from: <https://nocs.pt/reconciliacao-da-medicacao/> (acedido 27-07-2021)
193. Campbell NL, Maidment I, Fox C, Khan B, Boustani M. The 2012 Update to the Anticholinergic Cognitive Burden Scale. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61:S142-S3. doi:10.1111/jgs.2013.61.issue-sl
194. Jongerius PH, van Limbeek J, Rotteveel JJ. Assessment of salivary flow rate: biologic variation and measure error. *Laryngoscope*. 2004;114(10):1801-1804. doi:10.1097/00005537-200410000-00023
195. Löfgren CD, Wickström C, Sonesson M, Lagunas PT, Christersson C. A systematic review of methods to diagnose oral dryness and salivary gland function. *BMC Oral Health*. 2012;12:29. Published 2012 Aug 8. doi:10.1186/1472-6831-12-29
196. Evaluation of Dry Eyes. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/schirmer-test> (acedido 13-07-2021)
197. Mahoney FI, Barthel DW. Functional Evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J*. 1965;14:61-5.
198. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-198. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6
199. Santana I, Duro D, Lemos R, et al. Mini-Mental State Examination: Avaliação dos Novos Dados Normativos no Rastreo e Diagnóstico do Défice Cognitivo [Mini-Mental State

- Examination: Screening and Diagnosis of Cognitive Decline, Using New Normative Data]. *Acta Med Port.* 2016;29(4):240-248. doi:10.20344/amp.6889
200. Fritz CO, Morris PE, Richler JJ. Effect size estimates: current use, calculations, and interpretation. *J Exp Psychol Gen.* 2012;141(1):2-18. doi:10.1037/a0024338
  201. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences.* 2nd ed. New York: Routledge; 1988.
  202. Hajian-Tilaki K. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. *Caspian J Intern Med.* 2013;4(2):627-635.
  203. Tape TG. The Area Under a ROC Curve. Available from: <http://gim.unmc.edu/dxtests/roc3.htm> (accedido 13-07-2021)
  204. Wasserstein RL LN. The ASA Statement on p-Values: Context, Process, and Purpose. *The American Statistician.* 2016;70:129-33. doi:10.1080/00031305.2016.1154108
  205. Schreiber JB. New paradigms for considering statistical significance: A way forward for health services research journals, their authors, and their readership. *Res Social Adm Pharm.* 2020;16(4):591-594. doi:10.1016/j.sapharm.2019.05.023
  206. Sullivan GM, Feinn R. Using Effect Size-or Why the P Value Is Not Enough. *J Grad Med Educ.* 2012;4(3):279-282. doi:10.4300/JGME-D-12-00156.1
  207. Wouters H, van der Meer H, Taxis K. Quantification of anticholinergic and sedative drug load with the Drug Burden Index: a review of outcomes and methodological quality of studies. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(3):257-266. doi:10.1007/s00228-016-2162-6
  208. Alba AC, Agoritsas T, Walsh M, et al. Discrimination and Calibration of Clinical Prediction Models: Users' Guides to the Medical Literature. *JAMA.* 2017;318(14):1377-1384. doi:10.1001/jama.2017.12126
  209. Woehrling EK, Parri HR, Tse EH, et al. A predictive in vitro model of the impact of drugs with anticholinergic properties on human neuronal and astrocytic systems. *PLoS One.* 2015;10(3):e0118786. doi:10.1371/journal.pone.0118786
  210. Mayer T, Kopitz J, Plaschke K, Weiss J, Seidling HM, Haefeli WE. Limitations of the Anticholinergic Activity Assay and Assay-Based Anticholinergic Drug Scales. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2016;24(12):1182-1188. doi:10.1016/j.jagp.2016.07.024
  211. Attoh-Mensah E, Loggia G, Schumann-Bard P, et al. Adverse Effects of Anticholinergic Drugs on Cognition and Mobility: Cutoff for Impairment in a Cross-Sectional Study in Young-Old and Old-Old Adults. *Drugs Aging.* 2020;37(4):301-310. doi:10.1007/s40266-019-00743-z
  212. Kouladjian L, Gnjidic D, Chen TF, Hilmer SN. Development, validation and evaluation of an electronic pharmacological tool: The Drug Burden Index Calculator©. *Res Social Adm Pharm.* 2016;12(6):865-875. doi:10.1016/j.sapharm.2015.11.002
  213. Rush JL, Ibrahim J, Saul K, Brodell RT. Improving Patient Safety by Combating Alert Fatigue. *J Grad Med Educ.* 2016;8(4):620-621. doi:10.4300/JGME-D-16-00186.1
  214. Briet J, Javelot H, Heitzmann E, et al. The anticholinergic impregnation scale: Towards the elaboration of a scale adapted to prescriptions in French psychiatric settings. *Therapie.* 2017;72(4):427-437. doi:10.1016/j.therap.2016.12.010
  215. Nguyen P, Pelletier L, Payot I, Latour J. Drug Delirium Scale (DDS): a tool to evaluate drugs as a risk factor for Delirium. *International Journal of Innovative Research in Medical Science.* 2016;1:232-7.
  216. Xu D, Anderson HD, Tao A, et al. Assessing and predicting drug-induced anticholinergic risks: an integrated computational approach. *Ther Adv Drug Saf.* 2017;8(11):361-370. doi:10.1177/2042098617725267
  217. Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Res.* 2018;46(D1):D1074-D1082. doi:10.1093/nar/gkx1037

218. Armstrong JF, Faccenda E, Harding SD, et al. The IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY in 2020: extending immunopharmacology content and introducing the IUPHAR/MMV Guide to MALARIA PHARMACOLOGY. *Nucleic Acids Res.* 2020;48(D1):D1006-D1021. doi:10.1093/nar/gkz951
219. Cheng F, Li W, Zhou Y, et al. admetSAR: a comprehensive source and free tool for assessment of chemical ADMET properties. *J Chem Inf Model.* 2012;52(11):3099-3105. doi:10.1021/ci300367a
220. Kubo N, Shirakawa O, Kuno T, Tanaka C. Antimuscarinic effects of antihistamines: quantitative evaluation by receptor-binding assay. *Jpn J Pharmacol.* 1987;43(3):277-282. doi:10.1254/jjp.43.277
221. Laine-Cessac P, Turcant A, Premel-Cabic A, Boyer J, Allain P. Inhibition of cholinesterases by histamine 2 receptor antagonist drugs. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 1993;79(2):185-193.
222. Aono M, Moriga M, Mizuta K, Narusawa H. Cholinergic effects of histamine-H2 receptor antagonists partly through inhibition of acetylcholinesterase. *Gastroenterol Jpn.* 1986;21(3):213-219. doi:10.1007/BF02774563
223. Takeuchi K, Kawauchi S, Araki H, Ueki S, Furukawa O. Stimulation by nizatidine, a histamine H(2)-receptor antagonist, of duodenal HCO(3)(-)-secretion in rats:relation to anti-cholinesterase activity. *World J Gastroenterol.* 2000;6(5):651-658. doi:10.3748/wjg.v6.i5.651.
224. Syvälahti EK, Kunelius R, Laurén L. Effects of antiparkinsonian drugs on muscarinic receptor binding in rat brain, heart and lung. *Pharmacol Toxicol.* 1988;62(2):90-94. doi:10.1111/j.1600-0773.1988.tb01852.x
225. Scherrer D, Lach E, Landry Y, Gies JP. Glucocorticoid modulation of muscarinic and beta-adrenergic receptors in guinea pig lung. *Fundam Clin Pharmacol.* 1997;11(2):111-116. doi:10.1111/j.1472-8206.1997.tb00176.x
226. Seki M. [Hydrocortisone inhibits nicotinic acetylcholine receptor response in the rat airway parasympathetic ganglion neurons]. *Fukuoka igaku zasshi = Hukuoka acta medica.* 2002;93(2):23-8.
227. Hustveit O. Binding of fentanyl and pethidine to muscarinic receptors in rat brain. *Jpn J Pharmacol.* 1994;64(1):57-59. doi:10.1254/jjp.64.57
228. Drew GM. Pharmacological characterization of the presynaptic alpha-adrenoceptors regulating cholinergic activity in the guinea-pig ileum. *Br J Pharmacol.* 1978;64(2):293-300. doi:10.1111/j.1476-5381.1978.tb17303.x
229. Coupar IM, De Luca A. Opiate and opiate antidiarrhoeal drug action on rat isolated intestine. *J Auton Pharmacol.* 1994;14(1):69-78. doi:10.1111/j.1474-8673.1994.tb00591.x
230. Katayama S, Kito S, Miyoshi R, Matsubayashi H. Effects of calcium antagonists on muscarinic receptor subtypes in the rat brain. *Brain Res.* 1987;422(1):168-171. doi:10.1016/0006-8993(87)90553-1
231. Blanchet C, Erostequi C, Sugasawa M, Dulon D. Gentamicin blocks ACh-evoked K<sup>+</sup> current in guinea-pig outer hair cells by impairing Ca<sup>2+</sup> entry at the cholinergic receptor. *J Physiol.* 2000;525 Pt 3(Pt 3):641-654. doi:10.1111/j.1469-7793.2000.t01-l-00641.x
232. Yu H, Guo CK, Wang Y, Zhou T, Kong WJ. Gentamicin blocks the ACh-induced BK current in guinea pig type II vestibular hair cells by competing with Ca<sup>2+</sup> at the L-type calcium channel. *Int J Mol Sci.* 2014;15(4):6757-6771. doi:10.3390/ijms15046757
233. Okada M, Mizuno W, Nakarai R, Matada T, Yamawaki H, Hara Y. Benzodiazepines inhibit the acetylcholine receptor-operated potassium current (IK.ACh) by different mechanisms in guinea-pig atrial myocytes. *J Vet Med Sci.* 2012;74(7):879-884. doi:10.1292/jvms.11-0538

234. Ouchi K, Yamagishi-Wang H, Sawaki K, Watanabe M, Kawano T, Kawaguchi M. Modulation of benzodiazepine receptor, adrenoceptor and muscarinic receptor by diazepam in rat parotid gland. *Eur J Pharmacol.* 2011;657(1-3):20-25. doi:10.1016/j.ejphar.2011.01.029
235. Popova J, Petkov VV, Tokuschieva L. The effect of chronic diazepam and medazepam treatment on the number and affinity of muscarinic receptors in different rat brain structures. *Gen Pharmacol.* 1988;19(2):227-231. doi:10.1016/0306-3623(88)90066-3