

# Identificação da atividade anticolinérgica dos medicamentos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

Mariana Sampaio LIMA<sup>1</sup>, Adriano Max REIS<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Secretaria Municipal de Saúde de Mariana, Mariana, Minas Gerais; <sup>2</sup> Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais

Autor correspondente: Lima MS, marianasrlima31@gmail.com

Submetido em: 26-12-2018, Reapresentado em: 08-01-2019, Aceito em: 17-04-2020

Revisão por pares: revisor cego e Marco Túlio Cintra

## Resumo

**Objetivo:** Identificar os medicamentos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais-Rename 2018 que possuem atividade anticolinérgica e as escalas de atividade anticolinérgica disponíveis para uso na prática clínica. **Métodos:** Estudo de utilização de medicamentos, tipo análise da oferta. Classificou-se os medicamentos da Rename 2018 segundo o nível 3 da classificação anatômica terapêutica química. Realizou-se revisão da literatura para identificação das escalas de mensuração da atividade anticolinérgica. Determinou-se atividade anticolinérgica dos medicamentos da Rename 2018, empregando a *Composite Anticholinergic Scale*. **Resultados:** Entre as 13 escalas identificadas, a *Duran's Scale* e a *Composite anticholinergic scale* foram elaborados por meio de revisão sistemática. A *Composite anticholinergic scale* é a mais abrangente com 197 fármacos. Verificou-se que, 14,6% dos fármacos possuíam atividade anticolinérgica, 69,1% desses estão compreendidos no componente básico da assistência farmacêutica. Dos fármacos que possuem atividade anticolinérgica, cerca de 50% referem-se a fármacos de ação no sistema nervoso central, compreendendo principalmente os antipsicóticos, seguidos pelos fármacos do sistema cardiovascular, que representados em sua maioria pelos beta-bloqueadores. **Conclusão:** Para mensuração da carga anticolinérgica na prática clínica estão disponíveis 13 escalas. A escala a com maior abrangência de fármacos é a *Composite Anticholinergic Scale*. Apesar dos medicamentos com atividade anticolinérgica serem pouco frequentes entre os medicamentos incluídos na Rename 2018, é necessário disponibilizar informações aos prescritores devido os desfechos clínicos negativos atribuídos a carga anticolinérgica acumulativa.

**Palavras-chave:** antagonistas colinérgicos, medicamentos essenciais, idoso, assistência farmacêutica.

## Identification of anticholinergic activity of drugs of the Brazilian National List of Essential Drugs

## Abstract

**Objectives:** Identify drugs from the National List of Essential Medicines-Rename 2018 that have anticholinergic activity and scales of anticholinergic activity available for use in clinical practice. **Methods:** Drug utilization study, emphasizing the analysis of supply. The drugs included in Brazilian National List of Essential Drugs (BNLED) 2018 were classified according to level 3 of the chemical therapeutic anatomical classification. A literature review was performed to identify anticholinergic activity measurement scales. Anticholinergic activity of BNLED 2018 drugs was determined using the Composite anticholinergic scale. **Results:** It was identified two systematic reviews, among the 13 identified scales, Duran's Scale and Composite Anticholinergic Scale. Composite Anticholinergic Scale is the most comprehensive with 197 drugs. It was found that 14.6% of the drugs have anticholinergic activity and 69.1% are included in the basic component of the national list. Drugs with central nervous system activity constitute about 50% of the substances with anticholinergic activity, mainly comprised of antipsychotics, followed by cardiovascular system drugs, mostly represented by beta-blockers. The cumulative effect of anticholinergic activities, from several drugs prescribed concomitantly, reflects the importance of verifying prescriptions and aware health professionals of strategies to reduce this impact. **Conclusions:** To measure anticholinergic load in clinical practice, 13 scales are available. The most comprehensive scale is the Composite Anticholinergic Scale. Although medicines with anticholinergic activity are uncommon among medicines included in BNLED 2018, it is needed to provide information to prescribers due to the negative clinical outcomes attributed to cumulative anticholinergic burden.

**Keywords:** cholinergic antagonist, drugs, essential, aged, pharmaceutical services.



## Introdução

Os medicamentos que possuem propriedade anticolinérgica intrínseca atuam bloqueando os receptores de acetilcolina do sistema nervoso central e periférico<sup>1-4</sup>, são considerados anticolinérgicos clássicos, como atropina e oxibutina<sup>5-6</sup>. Entretanto, há medicamentos que apresentam atividade anticolinérgica indireta e não relacionada à sua indicação primária, como antidepressivos e antipsicóticos<sup>6</sup>. A utilização de medicamentos anticolinérgicos pode ocasionar efeitos adversos no sistema colinérgico periférico (taquicardia, rubor, retenção urinária, hipertermia, visão turva e constipação) e central (piora cognitiva, déficit de atenção, confusão e delirium)<sup>3,4</sup>.

Medicamentos com atividade anticolinérgica intrínseca ou indireta são empregados para tratamento de condições de saúde crônicas e agudas e constam na farmacoterapia da maioria dos idosos<sup>6</sup>. O uso desses medicamentos na população idosa é uma preocupação especial, devido às alterações fisiológicas relacionadas à idade<sup>7,8</sup>. As alterações farmacocinéticas periféricas podem determinar diminuição da depuração hepática e renal, elevando os níveis plasmáticos dos fármacos e contribuindo para a ocorrência de eventos adversos anticolinérgicos<sup>7</sup>. Há também alterações farmacocinéticas centrais, que possivelmente influenciam na sensibilidade anticolinérgica, como aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica e da disfunção da glicoproteína P, que podem facilitar acesso do fármaco ao sistema nervoso central<sup>9</sup>.

A utilização de múltiplos fármacos com atividade anticolinérgica determina uma carga anticolinérgica cumulativa<sup>3,10</sup>. Os efeitos da exposição aos anticolinérgicos são consequências do acúmulo das ações provenientes de diversos medicamentos e não apenas da exposição a um único medicamento com propriedade anticolinérgica elevada<sup>10</sup>. Parcela significativa da carga anticolinérgica nas prescrições de idosos é referente a medicamentos de baixa potência anticolinérgica<sup>11,12</sup>. A carga anticolinérgica elevada está associada a resultados clínicos desfavoráveis em idosos, aumentando a chance de desenvolvimento de comprometimento cognitivo e déficits de função executiva, memória e velocidade de processamento<sup>13-15</sup>. Além disso, contribui para fraqueza, fadiga, desaceleração cognitiva e psicomotora e quedas<sup>16,17</sup>.

Muitos medicamentos prescritos para idosos não são rotineiramente reconhecidos como tendo atividade anticolinérgica e, dessa forma, negligencia-se o risco de carga anticolinérgica cumulativa<sup>17</sup>. No entanto, ainda não há padronização para a mensuração da carga anticolinérgica. Recentemente, foram realizadas várias tentativas para produzir listas confiáveis para mensurar a carga anticolinérgica e, conseqüentemente, o potencial para produzir efeitos adversos<sup>9</sup>. Essas escalas servem como ferramenta para auxiliar a prática clínica e, cada vez mais, torna-se importante a sistematização de informações sobre a carga anticolinérgica dos medicamentos<sup>17</sup>.

A Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) é um instrumento orientador da prática clínica profissional, no Brasil, contribuindo para a padronização da prescrição. Além disso, é um elemento norteador das ações de logística de medicamentos no âmbito do Sistema Único de Saúde e uma base para a organização das listas estaduais e municipais<sup>18</sup>. Sabe-se que, parcela considerável da população brasileira tem acesso gratuito aos medicamentos, para o tratamento de doenças crônicas não-transmissíveis, através de estratégias de saúde pública<sup>19</sup>. Esse

acesso aos medicamentos considerados essenciais é previsto pela Política Nacional de Medicamentos (PNM)<sup>18</sup>. Diante disso, este estudo visa identificar os medicamentos da Rename 2018 que possuem atividade anticolinérgica e também as escalas de atividade anticolinérgica disponíveis para uso na prática clínica.

## Métodos

Estudo de utilização de medicamentos, tipo análise da oferta, que permite conhecer a qualidade e a informação sobre os medicamentos disponíveis para emprego na prática clínica<sup>20</sup>.

Realizou-se uma revisão na literatura com intuito de utilizar a escala mais robusta e que melhor avaliasse a correlação da exposição à atividade anticolinérgica e os efeitos nos indivíduos. Foram verificadas as bases de dados PubMed/Medline, sem período definido, usando os termos *Medical Subject Headings (MeSH) e descritores: (cholinergic antagonists OR anticholinergic OR nicotinic antagonists OR muscarinic antagonists) AND (scale OR load OR burden OR exposure) AND aged*. A pesquisa foi então limitada ao idioma inglês. Os artigos foram selecionados pelo título e pelo resumo. Foram incluídos estudos que apresentaram uma lista de pontuação ou classificação dos medicamentos quanto sua atividade anticolinérgica. Foram excluídos estudos que avaliassem apenas uma classe farmacológica ou que utilizaram metodologia pouco robusta como avaliação de informações disponíveis em bulas.

Os medicamentos dos três componentes da assistência farmacêutica: básico, estratégico e especializado relacionados na Rename 2017 foram incluídos na análise. Foram excluídos os medicamentos em formas farmacêuticas de uso tópico, otológico e inalatório, devido à irrelevância dos efeitos sistêmicos dessas formulações. Os medicamentos foram classificados quanto à sua atividade anticolinérgica, de acordo com os critérios estabelecidos no artigo selecionado na etapa anterior. Então, determinou-se a porcentagem de medicamentos com carga anticolinérgica considerando o total de medicamentos relacionados na Rename de 2017. Os medicamentos foram classificados segundo o nível 3 do Sistema de Classificação Anatômica Terapêutica Química – *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)*. Os dados foram registrados em uma planilha de Excell® e a análise estatística compreendeu determinação de frequência e proporções.

## Resultados

A pesquisa na base de dados capturou 1353 artigos. A leitura de título e resumo permitiu selecionar 19 artigos para leitura completa. No processo de leitura dos 19 artigos selecionados, seis artigos foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão e exclusão. Portanto, identificou-se 13 escalas de classificação da atividade anticolinérgica, suas metodologias e número de medicamentos listados foram sintetizados na Tabela 1.

A metodologia utilizada na elaboração das escalas é diversificada abrangendo determinação de atividade anticolinérgica sérica, afinidade com o receptor muscarínico, opinião de especialista e estudos e escalas prévias. As escalas *Anticholinergic Drug Scale*<sup>10</sup>, *Clinician-Rated Anticholinergic Score*<sup>23</sup>, *Anticholinergic Risk Scale*<sup>20</sup>, *Anticholinergic Cognitive Burden Scale*<sup>4</sup>, *Anticholinergic Activity Scale*<sup>25</sup>, *Anticholinergic Load Scale*<sup>26</sup>, *Muscarinic Acetylcholinergic Receptor ANTagonist Exposure*<sup>27</sup>, *Anticholinergic Effect on Cognition*<sup>29</sup> e *Anticholinergic Impregnation Scale*<sup>28</sup> são baseadas

em estudos/escalas prévias e opiniões de especialistas. Além disso, as escalas *Anticholinergic Activity Scale*<sup>25</sup>, *Anticholinergic Load Scale*<sup>26</sup> e *Anticholinergic Impregnation Scale*<sup>28</sup> também se basearam em ensaios de atividade anticolinérgica sérica. A escala *Anticholinergic Effect on Cognition*<sup>29</sup>, também, verificou a afinidade com receptores muscarínicos de cada medicamento encontrado. Foram identificadas duas revisões sistemáticas que elaboraram uma nova lista de classificação da atividade anticolinérgica: *Duran's Scale*<sup>5</sup> e *Composite Anticholinergic Scale (CAS)*<sup>21</sup>.

A escala proposta por Salahudeen e colaboradores<sup>21</sup> baseou-se em uma revisão sistemática de escalas de atividade anticolinérgica, foram utilizados sete estudos para elaborar a classificação dos

medicamentos. Foram listados 197 medicamentos, sendo, portanto, a mais abrangente. Além disso, foram verificados os impactos clínicos do uso dos medicamentos anticolinérgicos selecionados através de estudos que mostram associação entre exposição a medicamentos anticolinérgicos e efeitos adversos cognitivos e funcionais. Por esses atributos, a escala CAS<sup>21</sup> foi selecionada para a identificação e classificação dos fármacos incluídos na Renome 2018 com atividade anticolinérgica. Portanto, foram classificados em atividade anticolinérgica baixa, moderada e elevada.

**Tabela 1.** Características dos estudos de elaboração da escalas de mensuração da atividade anticolinérgica.

Estudo	Escala anticolinérgica	Participantes	Método	Nº de medicamentos listados	Sistema de Classificação
Carnahan <i>et al.</i> , 2006 (EUA) <sup>10</sup>	<i>Anticholinergic Drug Scale (ADS)</i>	Idosos residentes em instituição de longa permanência	Baseada em escalas previamente publicadas e opiniões de especialistas.	117	Escore 0-3
Ancelin <i>et al.</i> , 2006 (França) <sup>22</sup>	<i>Anticholinergic Burden Classification (ABC)</i>	Indivíduos > 60 anos sem demência	Baseado na atividade anticolinérgica sérica determinada através de estudos publicados com radioreceptor e através de opinião de especialistas	27	Escore 0-3
Han <i>et al.</i> , 2008 (EUA) <sup>23</sup>	<i>Clinician-Rated Anticholinergic Score (CrAS)</i>	Homens com hipertensão > 65 anos	Baseado em uma escala previamente publicada e opinião de especialistas	60	Escore 0-3
Rudolph <i>et al.</i> , 2008 (EUA) <sup>30</sup>	<i>Anticholinergic Risk Scale (ARS)</i>	Homens ≥ 65 anos em clínicas geriátricas e atenção primária	Baseado em revisão da literatura e opinião de especialistas	49	Escore 0-3
Chew <i>et al.</i> , 2008(EUA) <sup>24</sup>	<i>Serum Anticholinergic Activity (SAA)</i>	-	Baseado em ensaio com radioreceptores	107	Escore 0, 0/+, +, ++, +++
Boustani <i>et al.</i> , 2008 (EUA) <sup>4</sup>	<i>Anticholinergic Cognitive Buden Scale (ACB)</i>	-	Baseado em revisão sistemática e opinião de especialistas	88	Escore 1-3
Ehrt <i>et al.</i> , 2010 (Noruega) <sup>25</sup>	<i>Anticholinergic Activity Scale (AAS)</i>	Pacientes com diagnóstico de Doença de Parkinson Indivíduos > 60 anos.	Baseado no estudo de Chew <i>et al.</i> , 2008 e opinião de especialistas	99	Escore 0-4
Sittironnarit <i>et al.</i> , 2011 (Austrália) <sup>26</sup>	<i>Anticholinergic Load Scale (ACL)</i>	Três grupos: indivíduos saudáveis, com comprometimento cognitivo leve e Doença de Alzheimer	Baseado em escalas previamente publicadas e opinião de especialistas	49	Escore 0-3
Duran <i>et al.</i> , 2013(Ecuador) <sup>5</sup>	<i>Duran's Scale (DS)</i>	-	Revisão sistemática de escalas prévias	100	0-2
Salahudeen <i>et al.</i> , 2015 (Nova Zelândia) <sup>21</sup>	<i>Composite anticholinergic scale (CAS)</i>	-	Revisão sistemática de escalas prévias	197	Carga colinérgica classificada em : Baixa, Moderada e Elevada.
Klamer <i>et al.</i> , 2016 (Bélgica) <sup>27</sup>	<i>Muscarinic Acetylcholinergic Receptor ANTAGONIST Exposure (MARANTE)</i>	-	Baseado nos medicamentos da Duran's List, em fontes autorizadas e opinião de especialistas	41	Potência 0-2 e dosagem (0; 0,5; 1; 1,5; 2)
Bishara <i>et al.</i> , 2017 (Reino Unido) <sup>29</sup>	<i>Anticholinergic Effect on Cognition (AEC)</i>	-	Baseado em revisão de literatura e opinião de especialistas	122	Escore 0-3 (ou incapaz de classificação)
Briet <i>et al.</i> , 2017 (França) <sup>28</sup>	<i>Anticholinergic Impregnation Scale (AIS)</i>	Pacientes de uma clínica psiquiátrica	Baseado em escalas previamente publicadas e opinião de especialistas	128	Escore 1-3

Dos 375 fármacos da Renome 2018, 55 (14,6%) possuem atividade anticolinérgica conforme descrito na Tabela 2. Identificou-se que 38 (69,1%) dos fármacos que possuem atividade anticolinérgica são do componente básico da assistência farmacêutica, 3 (5,4%) são do componente estratégico e 17 (30,9%) são do componente especializado. Vale ressaltar que cloridrato de clindamicina e prednisona estão inclusos nos componentes básico e estratégico. Cerca de 50% dos fármacos com atividade anticolinérgica listados na Renome 2018 são do Grupo N da ATC, fármacos que atuam

no sistema nervoso, destacando-se antipsicóticos, agentes dopaminérgicos e antidepressivos, seguidos pelos medicamentos do Grupo C-fármacos de ação no sistema cardiovascular (18%) e do Grupo A- trato alimentar e metabolismo (7,2%).

De acordo com a escala CAS<sup>21</sup>, 42 (76,4%) dos fármacos possuem baixa atividade anticolinérgica, 5 (9,1%) possuem média atividade anticolinérgica e 8 (14,5%) possuem alta atividade anticolinérgica Tabela 3.

**Tabela 2.** Descrição dos Fármacos da Renome 2018 que possuem atividade anticolinérgica segundo a escala CAS<sup>21</sup> e a classificação ATC

Classificação ATC	Fármaco	Número de medicamentos (%)
<b>Grupo A - Trato alimentar e metabolismo</b>		
A10B - Medicamento de uso oral para redução da glicose sanguínea	Cloridrato de metformina	
A02B - Medicamento para úlcera péptica e refluxo gastroesofágico	Cloridrato de Ranitidina	4 (7,2)
A03B - Derivados da Belladonna	Sulfato de atropina	
A03F - Medicamentos propulsivos	Cloridrato de metoclopramida	
<b>Grupo B - Sangue e órgãos hematopoiéticos</b>		
B01A - Agentes antitrombóticos	Varfarina	1 (1,8)
<b>Grupo C - Sistema cardiovascular</b>		
C01A - Glicosídeos cardíacos	Digoxina	10 (18,0)
C01D- Vasodilatadores usados em doenças cardíacas	Dinitrato de isossorbida, Mononitrato de isossorbida	
C02D - Medicamentos que agem na musculatura lisa arteriolar	Hidralazina	
C03C - Diuréticos de alça	Furosemida	
C07A - Beta bloqueadores	Atenolol, Succinato de metoprolol, Tartarato de metoprolol	
C08C - Bloqueador de canal de cálcio seletivos	Nifedipino	
C09A - Inibidores da enzima conversora de angiotensina	Captopril	
<b>Grupo H - Hormônios sistêmicos</b>		
H02A - Corticóides de uso sistêmico	Dexametasona, Fosfato sódico de prednisolona, Metilprednisolona, Prednisona, Succinato sódico de hidrocortisona	5 (9,0)
<b>Grupo J - Anti-infecciosos sistêmicos</b>		
J01F - Macrolídeos e Lincosamidas	Cloridrato de Clindamicina	1 (1,8)
<b>Grupo L - Antineoplásicos e imunomoduladores</b>		
L04A - Imunossupressores	Azatioprina, Ciclosporina, Metotrexato	3 (5,4)
<b>Grupo N - Sistema nervoso</b>		
N02A - Opióides	Cloridrato de metadona, Fosfato de codeína, Sulfato de morfina	
N03A - Antiepiléticos	Ácido Valpróico, Carbamazepina, Clonazepam, Fenobarbital,	
N04B - Agentes dopaminérgicos	Cloridrato de Amantadina, Cloridrato de selegilina, Dicloridrato de pramipexol, Entacapona, Levodopa + Carbidopa*, Mesilato de bromocriptina,	
N05A - Antipsicóticos	Carbonato de lítio, Cloridrato de Clorpromazina, Cloridrato de ziprasidona, Clozapina, Decanoato de haloperidol/ Haloperidol, Hemifumarato de quetiapina, Olanzapina, Risperidona,	28 (50,6)
N05B - Ansiolíticos	Diazepam	
N05C - Hipnóticos e sedativos	Midazolam	
N06A - Antidepressivos	Cloridrato de Amitriptilina, Cloridrato de Bupropiona, Cloridrato de clomipramina, Cloridrato de fluoxetina, Cloridrato de Nortriptilina	
<b>Grupo R - Sistema respiratório</b>		
R06A - Antihistamínicos de uso sistêmico	Cloridrato de prometazina, Loratadina, Dexclorfeniramina	3 (5,4)

\* A carga anticolinérgica é referente à Carbidopa, na Renome este fármaco está em uma associação em dose fixa com Levodopa.

**Tabela 3.** Descrição dos escores de atividade anticolinérgica dos fármacos incluídos na Renome 2018, segundo o componente da assistência farmacêutica.

Fármaco	Componente			Fármaco	Componente		
	Básico	Estratégico	Especial		Básico	Estratégico	Especial
Ácido valpróico (valproato de sódio)	1	-	-	Digoxina	1	-	-
Atenolol	1	-	-	Dinitrato de isossorbida	1	-	-
Azatioprina	-	-	1	Entacapona	-	-	1
Captopril	1	-	-	Fenobarbital	1	-	-
Carbamazepina	2	-	-	Fosfato de codeína	-	-	1
Carbonato de lítio	1	-	-	Fosfato sódico de prednisolona	1	-	-
Ciclosporina	-	-	1	Furosemida	1	-	-
Clonazepam	1	-	-	Haloperidol/Decanoato de haloperidol	2	-	-
Cloridrato de amantadina	-	-	2	Hemifumarato de quetiapina	-	-	1
Cloridrato de amitriptilina	3	-	-	Levodopa + carbidopa	1	-	-
cloridrato de bupropiona	-	1	-	Loratadina	1	-	-
cloridrato de clindamicina	1	1	-	Maleato de dexclorfeniramina	3	-	-
Cloridrato de clomipramina	3	-	-	Mesilato de bromocriptina	-	-	1
Cloridrato de clorpromazina	3	-	-	Metilprednisolona	-	-	1
Cloridrato de fluoxetina	1	-	-	Metotrexato	-	-	1
Cloridrato de hidralazina	1	-	-	Midazolam	1	-	-
Cloridrato de metadona	-	-	2	Mononitrato de isossorbida	1	-	-
Cloridrato de metformina	1	-	-	Nifedipino	1	-	-
Cloridrato de metoclopramida	1	-	-	Olanzapina	-	-	2
Cloridrato de nortriptilina	3	-	-	Prednisona	1	1	-
Cloridrato de prometazina	3	-	-	Risperidona	-	-	1
Cloridrato de ranitidina	1	-	-	Succinato de metoprolol	1	-	-
Cloridrato de selegilina	-	-	1	Succinato sódico de hidrocortisona	1	-	-
Cloridrato de ziprasidona	-	-	1	Sulfato de atropina	3	-	-
Clozapina	-	-	3	Sulfato de morfina	-	-	1
Dexametasona	1	-	-	Tartarato de metoprolol	1	-	-
Diazepam	1	-	-	Varfarina	1	-	-
Dicloridrato de pramipexol	-	-	1				

Classificação da atividade anticolinérgica de acordo com escala CAS<sup>21</sup>: 1-Baixa atividade anticolinérgica 2- Média atividade anticolinérgica 3- Alta atividade anticolinérgica

## Discussão

A revisão da literatura sobre escalas de mensuração da carga anticolinérgica demonstrou heterogeneidade de metodologias utilizadas nos estudos, abrangendo ensaios da atividade anticolinérgica sérica com radioreceptores, medida *in vitro* da afinidade para receptores muscarínicos e listas desenvolvidas por um painel de especialistas. As revisões sistemáticas identificadas fizeram uma análise dos estudos com as diversas metodologias, as duas revisões encontradas se basearam em sete estudos e diferiram em apenas um estudo, ambas destacam as discrepâncias dos escores atribuídos aos fármacos nas diferentes escalas. (2015)<sup>21</sup> listaram maior número de fármacos e compilaram estudos com diferentes metodologias, o que permitiu analisar a associação do uso de medicamentos com atividade anticolinérgica com desfechos cognitivos, funcionais, risco de hospitalização e mortalidade. A utilização de diferentes métodos na elaboração permite confrontar os dados obtidos em estudos distintos e a produção de uma escala mais robusta, uma vez que se torna possível associar a exposição do indivíduo aos fármacos com atividade anticolinérgica e a ocorrência de efeitos adversos periféricos e centrais.

Os resultados da análise da Renome 2018 evidenciaram que a proporção de medicamentos com atividade anticolinérgica na Renome é pequena. A maioria dos medicamentos identificados

apresenta baixa atividade anticolinérgica e está incluído, em sua no componente básico da assistência farmacêutica. Os medicamentos do componente básico são destinados, principalmente, ao tratamento de agravos prevalentes e prioritários da atenção básica e, conseqüentemente, o acesso da população a esses medicamentos é mais comum. No contexto da transição demográfica e epidemiológica em curso no país, as doenças crônicas não transmissíveis que demandam tratamento farmacológico por períodos prolongados tornam-se evidentes e os idosos se destacam por apresentarem multimorbidade e serem um dos principais usuários de medicamentos<sup>31,32</sup>.

A maioria dos fármacos da Renome identificados com atividade anticolinérgica pertencem ao grupo N, medicamentos com ação no sistema nervoso. Estudo de base populacional sobre uso de psicofármacos por idosos da comunidade identificou que benzodiazepínicos e antidepressivos foram as classes terapêuticas mais utilizadas. Verificou-se também que o relato de diagnóstico médico para depressão foi o fator mais fortemente associado ao uso de psicofármacos.<sup>33</sup> A Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos no Brasil (PNAUM) demonstrou que os fármacos mais utilizados pelas pessoas com depressão foram a fluoxetina, clonazepam e amitriptilina.<sup>34</sup> Benzodiazepínicos e antidepressivos tricíclicos são considerados medicamentos potencialmente inadequados para idosos devido ao perfil de efeitos adversos<sup>15</sup>. Ou seja, no que se refere a segurança

da terapia medicamentosa o tratamento instituído na população idosa não tem sido o mais adequado. Existem alternativas terapêuticas mais seguras a essa população, no entanto não estão disponíveis na rede pública. Além disso, outros medicamentos frequentemente utilizados por essa população são risperidona, haloperidol e carbonato de lítio<sup>34</sup>. Esses achados alertam para a necessidade de pensar as especificidades terapêuticas do idoso nas futuras revisões da Rename.

Sabe-se que há um aumento do risco de reações adversas a medicamentos, proporcionados pelas mudanças fisiológicas do envelhecimento tornando essa população particularmente vulnerável aos efeitos cognitivos<sup>7</sup>. Isso ocorre tanto pela sensibilidade anticolinérgica, quanto pela facilidade de acesso do fármaco ao sistema nervoso central<sup>7,9</sup>. Estudos já demonstraram de forma consistente que mudanças ou anormalidades no transportador da colina, liberação de acetilcolina e expressão dos receptores muscarínicos e nicotínicos estão associados aos efeitos cognitivos e periféricos<sup>4</sup>.

Nesse sentido, a carga anticolinérgica acumulativa proveniente dos medicamentos ganha importância no contexto da polifarmácia. A PNAUM mostrou que, do total de idosos, 18,0% utilizavam pelo menos cinco medicamentos e essa polifarmácia foi maior entre os mais idosos<sup>34</sup>. Na avaliação das comorbidades, a prevalência de polifarmácia foi de 60,0% entre os que referiram pelo menos quatro doenças<sup>34</sup>. Idosos em uso de polifarmácia utilizam medicamentos de diferentes classes farmacológicas, incluindo medicamentos anticolinérgicos que apresentam um efeito anticolinérgico direto. Além disso, medicamentos de outros grupos farmacológicos, como antidepressivos e antipsicóticos, possuem uma atividade anticolinérgica indireta e não relacionada a sua indicação terapêutica<sup>6</sup>. Sabe-se que o efeito acumulativo de vários medicamentos com baixa atividade anticolinérgica é mais comum em idosos do que o uso de medicamentos com alta atividade. Avaliação da prescrição de medicamentos anticolinérgicos para idosos da atenção primária da Austrália identificou que 70% da carga anticolinérgica nos idosos avaliados era determinada pela utilização de medicamentos com atividade anticolinérgica baixa<sup>11,35</sup>. Neste estudo, percebeu-se que os medicamentos com atividade anticolinérgica alta e moderada são na sua maioria fármacos que atuam no sistema nervoso. Esses fármacos são disponibilizados, principalmente, por meio do componente básico e especializado.

Parcela significativa dos prescritores não reconhecem a atividade anticolinérgica indireta dos fármacos que possuem essa propriedade, assim como os efeitos adversos dos medicamentos anticolinérgicos<sup>36</sup>. Além disso, as mudanças na farmacocinética e farmacodinâmica decorrentes da senescência e da senilidade devem ser contempladas no momento de tomada de decisão sobre os medicamentos a serem prescritos. Isso reforça a importância de disponibilizar informação sobre a atividade anticolinérgica dos medicamentos, principalmente, dos componente básico onde predomina fármacos com baixa atividade anticolinérgica. Diante disso, torna-se relevante incentivar a elaboração de uma escala que abranja informações sobre os medicamentos disponíveis no Brasil que apresentam atividade anticolinérgica, muito além daqueles que estão incluídos na Rename 2018. A informação precisa, atualizada e independente sobre medicamentos qualifica o processo de prescrição, especialmente no que se refere às especificidades para os idosos. Vale ressaltar o papel do farmacêutico em trabalho conjunto com o médico geriatra para qualificar esse processo de prescrição e

proporcionar práticas clínicas mais seguras aos idosos.

Para prover informação sobre medicamentos em sistemas nacionais de saúde, é preconizado a publicação de Formulários Terapêuticos Nacionais<sup>37</sup>. Desde 2008, o Brasil sistematizou o Formulário Terapêutico Nacional com informações sobre os medicamentos da Rename com o propósito de orientar prescritores e profissionais de saúde, contribuindo para o uso racional de medicamentos. A edição atual, publicada em 2010, não apresenta, com o destaque necessário, a atividade anticolinérgica dos medicamentos, em especial para os fármacos com atividade indireta. Sabe-se que as escalas de mensuração da atividade anticolinérgica apresentam heterogeneidade em relação aos medicamentos incluídos e não contemplam integralmente todos os medicamentos com essa atividade. A sistematização dessas informações para os profissionais de saúde é de grande valor. Dessa forma, sugere-se que esses aspectos sejam incluídos nas monografias dos fármacos, no Formulário Terapêutico Nacional, e que o impacto devido a esses efeitos seja abordado no capítulo sobre medicamentos em idosos.

O conhecimento da intensidade da atividade anticolinérgica auxilia nas tomadas de decisão e é utilizado para calcular a carga anticolinérgica total, que se baseia na soma das cargas anticolinérgicas atribuídos para cada medicamento em uso. Para isso, é necessário fazer a anamnese farmacológica para identificar todos os medicamentos em uso e em seguida avaliar a carga anticolinérgica de cada um, utilizando as escalas existentes na literatura. O cálculo deve considerar a pontuação específica de cada escala. Por fim, devem ser somadas a cargas anticolinérgicas, essa será a carga anticolinérgica total. Valor igual ou acima de 3 para carga anticolinérgica total são considerados clinicamente relevantes, sendo necessário avaliar a relação risco-benefício da suspensão ou substituição dos medicamentos<sup>35</sup>. A escala MARANTE, considera a dose de manutenção dos medicamentos em uso, a carga anticolinérgica total considerada clinicamente relevante é igual ou superior a 2 pontos<sup>27</sup>.

Considerando o impacto clínico do acúmulo da carga anticolinérgica proveniente dos medicamentos em idosos, torna-se necessário conscientizar os prescritores e demais profissionais de saúde quanto às estratégias para reduzir esse impacto. Algumas estratégias podem ser adotadas, tais como: utilizar medicamentos com atividade anticolinérgica pelo menor tempo de tratamento possível; em caso de tratamento crônico, optar por alternativas terapêuticas com menor atividade anticolinérgica ou alternativas que, nos diversos aspectos, sejam mais adequadas aos idosos para o tratamento da condição de saúde em questão.

Uma das limitações desse estudo é a pesquisa bibliográfica se restringir ao Pubmed/Medline. No entanto, por ter sido realizado uma busca abrangente, sem limitação de datas, foi possível identificar um maior número de escalas.

Apesar dessa limitação, o estudo fornece dados para gestores de saúde, contribuindo para a melhoria da qualidade da atenção à saúde e a gestão da assistência farmacêutica. Outro valor da investigação é contribuir com elementos que poderão subsidiar ações para promoção do uso seguro de medicamentos, em particular direcionadas a idosos, cujo impacto deletério da exposição a medicamentos anticolinérgicos sobre a funcionalidade apresenta evidências científicas.

## Conclusão

Foram identificadas 13 escalas de mensuração da atividade anticolinérgica para uso na prática clínica. Os medicamentos com atividade anticolinérgica são pouco frequentes entre os medicamentos incluídos na Renome. A classe terapêutica do sistema ATC com maior frequência de fármacos com atividade anticolinérgica é o Grupo N, sistema nervoso, com destaque para antipsicóticos. É necessário aumentar a disponibilidade de informações sobre medicamentos com atividade anticolinérgica, sobretudo no Formulário Terapêutico Nacional, de forma a proporcionar práticas clínicas mais seguras aos idosos. Ainda, é de grande valor que mais estudos sejam realizados para verificar a atividade anticolinérgica dos medicamentos mais utilizados no Brasil.

## Fontes de financiamento

A pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

## Colaboradores

Lima MS e Reis AM participaram da concepção do projeto. Lima MS participou da coleta de dados e da redação do artigo. Lima MS e Reis AM participaram da análise e interpretação dos dados e realizaram a revisão crítica do artigo. Todos os autores aprovaram a versão a ser publicada e assumiram responsabilidade por todas as informações do trabalho, garantindo exatidão e integridade de qualquer parte da obra.

## Agradecimentos

Todos participantes que colaboraram com a realização do estudo.

## Declaração de conflitos de interesses

Os autores declaram inexistência de conflitos de interesses em relação a este artigo.

## Referências

1. Mesulam, MM. The cholinergic innervation of the human cerebral cortex. *Progress in Brain Research*. 2004;145: 67-78.
2. Barak S. Modeling cholinergic aspects of schizophrenia: focus on the antimuscarinic syndrome. *Behavioural Brain Research*. 2009; 204(2): 335-351.
3. Gerretsen P, Pollock BG. Cognitive risks of anticholinergics in the elderly. *Aging Health*. 2013; 9(2): 159-166.
4. Boustani M, Campbell N, Munger S, *et al*. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Future Medicine*. 2008; 311-320.
5. Durán CE, Azermai M, Vander Stichele RH. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2013; 69(7): 1485-1496.
6. Nishtala PS, Salahudeen MS, Hilmer SN. Anticholinergics: theoretical and clinical overview. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2016;15(6): 753-768.
7. Leon C, Gerretsen P, Uchida H, *et al*. Sensitivity to antipsychotic drugs in older adults. *Current Psychiatry Reports*. 2010;12(1): 28-33.
8. Schliebs R, Arendt T. The cholinergic system in aging and neuronal degeneration. *Behavioural Brain Research*. 2011; 221(2): 555-563.
9. Brenner S S, Klotz U. P-glycoprotein function in the elderly. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2004; 60(2): 97-102.
10. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, *et al*. The anticholinergic drug scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 2006; 46(12): 1481-1486.
11. Mate KE, Kerr KP, Williams E, *et al*. Impact of multiple low-level anticholinergic medications on anticholinergic load of community-dwelling elderly with and without dementia. *Drugs & Aging*. 2015; 32(2): 159-167.
12. Lu C, Tune LE. Chronic exposure to anticholinergic medications adversely affects the course of Alzheimer disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2003; 11(4): 458-461.
13. 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. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2008; 28(6): 654-659.
14. Carrière I, Fourrier-Reglat A, Dartigues J-F, *et al*. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study. *Archives of Internal Medicine*. 2009;169(14): 1317-1324.
15. Aizenberg D, Sigler M, Weizman A, *et al*. Anticholinergic burden and the risk of falls among elderly psychiatric inpatients: a 4-year case-control study. *International Psychogeriatrics*. 2002; 14(3): 307-310.
16. Nebes RD, Pollock B, Halligan EM, *et al*. Serum anticholinergic activity and motor performance in elderly persons. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2007;62(1): 83-85.
17. Kersten H, Wyller TB. Anticholinergic drug burden in older people's brain—how well is it measured? *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2014;114(2): 151-159.
18. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2018*. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. 218 p.
19. Tavares NUL, Luiza VL, Oliveira MA, *et al*. Acesso gratuito a medicamentos para tratamento de doenças crônicas no Brasil. *Revista de Saúde Pública*. 2016;50(2): 1s-10s.
20. Osorio-de-Castro CGS, Mosegui GBG, Peixoto MAP, *et al*. *Estudos de utilização de medicamentos: noções básicas*, 20ª Ed. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2000.
21. Salahudeen MS, Duffull SB, Nishtala PS. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC geriatrics*. 2015; 15(31):1-14.

22. Ancelin ML, Artero S, Portet F. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ*. 2006; 332(7539): 455-459.
23. Han L, Agostini JV, Allore HG. Cumulative anticholinergic exposure is associated with poor memory and executive function in older men. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2008; 56(12): 2203-2210.
24. Chew ML, Musant BH, Pollock BG, *et al*. Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2008; 56(7): 1333-1341.
25. Ehrst U, Broick K, Larsen JP, *et al*. Use of drugs with anticholinergic effect and impact on cognition in Parkinson's disease: a cohort study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2010; 81(2): 160-165.
26. Sittironnarit G, Ames D, Bush AI, *et al*. Effects of anticholinergic drugs on cognitive function in older Australians: results from the AIBL study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2011;31(3): 173-178.
27. Klamer TT, Wauters M, Azermai 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 & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2017; 120(6): 582-590.
28. 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.
29. Bishara D, Harwood D, Sauer J, *et al*. Anticholinergic effect on cognition (AEC) of drugs commonly used in older people. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2017; 32(6): 650-656.
30. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, *et al*. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Archives of internal medicine*. 2008; 168(5): 508-513.
31. Pereira KG, Peres MA, IOP D, *et al*. Polifarmácia em idosos: um estudo de base populacional. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2017;20(2):335-344.
32. Ramos LR, Tavares NUL, Bertoldi AD, *et al*. Polifarmácia e polimorbidade em idosos no Brasil: um desafio em saúde pública. *Rev. Saúde Pública*. 2016;50(2):1s-12s.
33. Abi-Ackel MM, Lima-Costa MF, Castro-Costa E, *et al*. Uso de psicofármacos entre idosos residentes em comunidade: prevalência e fatores associados. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2017; 20: 57-69.
34. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Componente populacional: resultados. Brasília; 2016. (Série PNAUM - Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos no Brasil; Caderno 3), p. 30.
35. Moraes EM. A arte da (des)prescrição no idoso: a dualidade terapêutica, 1ªed. Belo Horizonte. Editora Folium; 2018
36. Araklitis G, Thiagamoorthy G, Hunter J, *et al* Anticholinergic prescription: are healthcare professionals the real burden?. *International Urogynecology Journal*. 2017; 28(8): 1249-1256.
37. Brasil. Departamento De Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos Formulário Terapêutico Nacional 2010, 2ed. 2011 Brasília: Ministério da Saúde: 2011, 1135p.