

Os idosos podem ser particularmente sensíveis aos efeitos anticolinérgicos, pelo que deve existir especial precaução neste grupo etário, considerando sempre a carga anticolinérgica total.



## RISCOS DOS MEDICAMENTOS ANTICOLINÉRGICOS EM IDOSOS

DATA 2017-09-28 AUTOR Aurora Simón, *Diretora técnica do CIM*

Os fármacos anticolinérgicos (FAC) apresentam potenciais efeitos adversos que em muitos casos são ligeiros, mas em ocasiões podem chegar a ser graves.<sup>1</sup>

A nível periférico, os FAC podem diminuir a motilidade intestinal e as secreções causando secura ocular, visão turva, xerostomia, obstipação, impactação fecal ou retenção urinária. Podem aumentar a frequência cardíaca, e precipitar episódios agudos em doentes com glaucoma de ângulo estreito.<sup>1-3</sup>

No sistema nervoso central podem causar tonturas, dificuldade de concentração, perda de memória ou confusão.<sup>1,3,4</sup> Também têm sido relacionados com efeitos mais graves, como deterioração na função cognitiva, delírio,<sup>1,2,5,6</sup> ou alterações no equilíbrio, que podem contribuir para quedas e acidentes.<sup>1,4,7</sup>

### EFEITOS A FUNÇÃO COGNITIVA

Nos idosos são frequentes os episódios de confusão mental aguda que podem ser causados por infeções, como pneumonia ou infeção urinária, por medicamentos, ou por descompensação de doenças crónicas. Episódios repetidos podem ser confundidos com demência.<sup>8</sup>

Entre os efeitos cognitivos relacionados com o uso de FAC em idosos saudáveis têm sido referidas alterações na aprendizagem, na memória ou na fluência verbal. Os FAC são comumente usados nos indivíduos de idade avançada, inclusivamente quando existe deterioração cognitiva.<sup>6</sup>

Há dados que mostram um aumento do risco de deterioração cognitiva leve com a utilização de FAC.<sup>6,9</sup> Uma revisão sistemática de 46 ensaios clínicos e estudos observacionais,<sup>10</sup> mostrou uma redução significativa da capacidade cognitiva relacionada com o tratamento anticolinérgico.

Num estudo de coortes retrospectivo,<sup>11</sup> a utilização de medicação anticolinérgica no ano anterior foi associada a aumento dos internamentos por confusão ou demência. O risco era quase quatro vezes superior nos que tomavam três ou mais FAC. Doentes sem deficiência cognitiva no início do tratamento, podem apresentar alterações com uma utilização prolongada de FAC.<sup>6,9</sup>

São necessários novos estudos que confirmem estes dados.<sup>9</sup>

### RISCO DE DEMÊNCIA

Estudos recentes têm sugerido que a exposição crónica e continuada a FAC pode aumentar também o risco de demência.<sup>5,7,8,12</sup> Contudo, existem dados contraditórios.<sup>6</sup>

Num estudo que avaliou a associação entre o uso cumulativo de medicamentos com efeito anticolinérgico e o risco de demência,<sup>12</sup> foi observado um aumento do risco em várias subclasses de fármacos com este efeito. São necessários novos estudos que permitam confirmar estes dados e compreender os mecanismos envolvidos. A existência de diversos métodos e escalas para estimar a carga anticolinérgica, não existindo um padrão único, é uma das limitações referidas no estudo.

Outro estudo constatou uma associação entre o uso de FAC nos idosos e o risco de declínio cognitivo e da incidência de demência; o risco diminuía com a descontinuação da medicação.<sup>13</sup>

Os FAC pioram geralmente a sintomatologia nas pessoas com demência.<sup>8</sup> Os idosos com demência são particularmente suscetíveis à deterioração física e ao declínio cognitivo associado a estes fármacos, que pode ser atribuído erroneamente à progressão da doença subjacente.<sup>2</sup>

### OUTROS POSSÍVEIS EFEITOS

Tem sido referida uma possível relação entre o aumento da mortalidade e o número e potência dos FAC utilizados.<sup>7</sup>

Um estudo observou uma relação entre a intensidade da exposição a FAC e a mortalidade (cardiovascular e por todas as causas).<sup>14</sup> Num estudo populacional realizado em indivíduos com capacidades cognitivas normais ou levemente afetadas, o uso de FAC aumentou o risco cumulativo de deterioração cognitiva e mortalidade.<sup>9</sup>

Os FAC provocam taquicardia e predisõem a arritmias. Tem sido sugerido que os broncodilatadores inalados (ipratrópio e tiotrópio) podem aumentar a incidência de enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral e mortalidade cardiovascular.<sup>8</sup>

## RISCOS DOS MEDICAMENTOS ANTICOLINÉRGICOS EM IDOSOS

DATA 2017-09-28 AUTOR; Aurora Simón, *Directora técnica do CIM*

Um estudo concluiu que o uso em idosos de certos FAC concretos, ou um aumento da exposição global a FAC, além de deterioração cognitiva, pode estar relacionado com um aumento do risco das quedas e da mortalidade por todas as causas.<sup>15</sup> Noutro estudo realizado em mulheres idosas, a sua utilização associou-se a um risco de quedas recorrentes ligeiramente mais elevado, especialmente se tomavam vários fármacos ou com uma utilização prolongada. O grupo usado com mais frequência neste estudo foram os anti-histamínicos de primeira geração.<sup>16</sup>

### FÁRMACOS COM ATIVIDADE ANTICOLINÉRGICA

Os FAC são usados para diversas situações, como úlcera péptica, cólon irritável,<sup>4</sup> incontinência urinária, depressão ou sedação.<sup>2,6</sup> Existe um considerável número de fármacos com alguma atividade anticolinérgica, existindo considerável variação na potência.<sup>3</sup> Certos grupos como, por exemplo, os opióides, ou os anti-histamínicos de segunda geração, têm também efeitos anticolinérgicos, geralmente fracos.<sup>1,3,8</sup>

### Principais grupos terapêuticos com efeitos anticolinérgicos.<sup>1,3,4,5,7,8</sup>

GRUPO TERAPÊUTICO	EXEMPLOS DE FÁRMACOS COM ESTAS PROPRIEDADES*
Anti-histamínicos H1	Bromofeniramina, cipro-heptadina, difenidramina, dimenidrinato, hidroxizina, dexclorfeniramina, clemastina, prometazina.
Antidepressores	Amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, nortriptilina, trimipramina, paroxetina.
Antiespasmódicos urinários	Oxibutinina, darifenacina, flavoxato, tolterodina, solifenacina, cloreto de tróspio.
Antiespasmódicos gastrointestinais	Atropina, butilescopolamina, mebeverina beladona.
Antipsicóticos	Clorpromazina, clozapina, perfenazina, pimozida, tioridazina, levomepromazina, flufenazina.
Medicamentos para o Parkinson	Benzotropina, biperideno, tri-hexifenidilo.
Relaxantes musculares	Ciclobenzaprina, tizanidina.
Antiepiléticos	Carbamazepina, oxcarbazepina.
Medicamentos inalados	Acidíniio, glicopirrónio, ipratrópio, tiotrópio.
Medicamentos oftálmicos	Atropina, ciclopentolato, homatropina.

### CARGA ANTICOLINÉRGICA

Os efeitos anticolinérgicos podem ser intrínsecos ao efeito terapêutico do fármaco ou um efeito secundário involuntário.<sup>17</sup> Alguns medicamentos, como a oxibutinina ou a benzotropina, são prescritos por terem propriedades anticolinérgicas. No entanto, os clínicos podem estar menos cientes destas propriedades no caso de medicamentos prescritos com outro propósito, como o ipratrópio ou o tiotrópio.<sup>2</sup>

Os efeitos adversos podem surgir com a utilização de um medicamento concreto ou pelo efeito cumulativo de múltiplos medicamentos com diversos graus de propriedades anticolinérgicas.<sup>1</sup> Estes efeitos cumulativos constituem a denominada carga anticolinérgica (CAC).<sup>2,5,17</sup> Esta pode aumentar de forma não intencional com a prescrição de vários medicamentos com estas propriedades, surgindo potenciais riscos ao serem administrados concomitantemente.<sup>1,2,4,5</sup>

É difícil quantificar de forma exata os efeitos anticolinérgicos de um medicamento.<sup>1</sup> Em geral, os doentes com maior CAC são os que tomam dois ou mais fármacos e não tanto um de alta potência anticolinérgica.<sup>8,17</sup> Os profissionais de saúde podem identificar facilmente o risco nos doentes que recebem vários medicamentos de alta potência anticolinérgica, mas pode ser mais difícil identificar doentes que utilizam múltiplos medicamentos

com baixa potência.<sup>17</sup> Altas doses de fármacos com atividade anticolinérgica baixa a moderada, ou efeitos cumulativos causados por vários fármacos de baixa atividade, podem causar efeitos significativos.<sup>3</sup>

A variabilidade farmacocinética e farmacodinâmica, o número de medicamentos, as doses prescritas, as interações e a gravidade das comorbilidades podem também influenciar a CAC e a gravidade dos efeitos adversos.<sup>1</sup>

Existem escalas com estratificação do risco associado a estes medicamentos que podem ser úteis para a toma de decisões clínicas.<sup>3,6</sup> Entre as mais utilizadas estão a *Anticholinergic Drug Scale* (ADS) e a *Anticholinergic Risk Scale* (ARS), que inclui fundamentalmente psicofármacos.<sup>6</sup> Um pontuação elevada relaciona-se com aumento do risco de hospitalização e duração da estadia, quedas e uso de medicamentos.<sup>3</sup> No entanto, estas escalas estão influenciadas por decisões subjetivas de peritos, o que origina diferenças entre elas.<sup>6</sup>

### UTILIZAÇÃO NO IDOSO

Os idosos podem ser particularmente sensíveis aos efeitos anticolinérgicos,<sup>1,3,7</sup> pelo que deve existir especial precaução neste grupo etário, tendo sempre em consideração a CAC total.<sup>7</sup> Muitos

## RISCOS DOS MEDICAMENTOS ANTICOLINÉRGICOS EM IDOSOS

DATA 2017-09-28 AUTOR; Aurora Simón, *Directora técnica do CIM*

dos efeitos podem ser negligenciados e considerados parte do processo de envelhecimento ou da progressão de uma doença subjacente.<sup>1</sup>

A redução do número de FAC, ou da dose, pode melhorar a função cognitiva e reduzir o surgimento de reações adversas.<sup>2</sup> É aconselhável uma restrição nos idosos de hipnóticos, sedativos, anti-histamínicos, antidepressores tricíclicos, medicamentos para a incontinência urinária e antiespasmódicos.<sup>8</sup>

Os FAC são frequentemente desnecessários para o doente.<sup>1</sup> Alguns, como os antiespasmódicos intestinais ou os fármacos para a incontinência urinária, nem sempre têm uma efetividade bem demonstrada.<sup>5,8</sup>

Existe um número elevado de doentes com deterioração cognitiva em tratamento com inibidores da acetilcolinesterase (donepezilo, galantamina, rivastigmina e piridostigmina) que são tratados com FAC, apesar destes diminuírem a sua efetividade e os potenciais efeitos benéficos e exacerbarem o declínio cognitivo.<sup>2,5,6,7</sup> Há que estar cientes dos efeitos colinérgicos dos inibidores da acetilcolinesterase como, por exemplo, a incontinência urinária, e evitar a prescrição de FAC para os compensar.<sup>1,2</sup> Quando utilizados em associação, a paragem do inibidor pode aumentar os efeitos do FAC.<sup>1</sup>

### RECOMENDAÇÕES PRÁTICAS

Relativamente à prescrição de medicamentos com efeitos anticolinérgicos será útil:

- Monitorizar proativamente a intervalos regulares a eficácia e tolerância da terapêutica.<sup>7</sup> Avaliar se esta é corretamente realizada, os potenciais efeitos adversos e interações. Saber se os doentes apresentam sintomas como boca seca, obstipação, visão turva, aumento da frequência cardíaca, intolerância ao calor, sudação, confusão leve ou perda de memória.<sup>1</sup> Vigiar os possíveis

efeitos quando um novo FAC é acrescentado à terapêutica.<sup>4</sup>

- Os profissionais de saúde devem estar cientes dos potenciais efeitos da utilização de FAC em idosos e, quando possível, considerar alternativas.<sup>12</sup> Considerar que o pioramento de doenças crónicas, novos sintomas ou acontecimentos adversos podem ser resultado da ação anticolinérgica, especialmente se houve alterações na terapêutica.<sup>1</sup> Perante a suspeita de deterioração cognitiva, considerar que pode estar a ser provocado por estes medicamentos.<sup>5</sup>
- Minimizar ou evitar o uso de FAC em idosos, considerando sempre a CAC total do doente.<sup>5,7</sup> A revisão da medição permitirá identificar medicamentos que possam ser descontinuados ou substituídos.<sup>1,5</sup>
- A descontinuação deverá ser gradual; um medicamento de cada vez. Deve existir vigilância e comunicação ao doente dos eventuais efeitos adversos que podem surgir na paragem.<sup>1</sup>
- Nem sempre é possível cessar uma medicação. Quando o medicamento é essencial e sem alternativa mais segura, saber se podem ser reduzidas a dose, a frequência ou a duração do tratamento.<sup>1</sup> Deve usar-se sempre a menor dose efetiva.<sup>8,12</sup> Os doentes devem ser informados sobre medidas não farmacológicas que minimizem os efeitos adversos como, por exemplo, uso de lágrimas artificiais para o olho seco ou aumento do consumo de líquidos e uma dieta rica em fibra se surgir obstipação.<sup>1</sup>
- A toma de medicamentos não sujeitos a receita médica pode contribuir para uma CAC involuntária elevada.<sup>2,7</sup> Medicamentos para o resfriado ou para a cinetose, anti-histamínicos ou antidiarreicos, podem ter propriedades anticolinérgicas.<sup>1</sup> Os doentes devem ser questionados acerca da utilização deste tipo de medicamentos e educados acerca dos potenciais riscos.<sup>2</sup>
- O doente deve participar na tomada de decisões, sendo as suas expectativas e preferências consideradas.<sup>1</sup>

### Referências bibliográficas

1. Thinking clearly about the anticholinergic burden. Veterans' MATES topic 39. 2014 [acedido 15-01-2017]; 39: 1-4. Disponível em: [https://www.veteransmates.net.au/VeteransMATES/documents/module\\_materials/M39\\_TherBrief.pdf](https://www.veteransmates.net.au/VeteransMATES/documents/module_materials/M39_TherBrief.pdf)
2. Simon Bell J. Anticholinergic and sedative medicines. Prescribing considerations for people with dementia. Australian Family Physician 2012 [acedido 15-01-2017]; 41 (1/2): 45-49. Disponível em: <http://www.racgp.org.au/download/documents/AFP/2012/JanFeb/201201jbell.pdf>
3. Rochon PA, Drug prescribing for older adults. UpToDate®. Last updated: Oct 2016. Disponível em: [www.UpToDate.com](http://www.UpToDate.com)
4. Horn J, Hansten P. Anticholinergic Drug Interactions. Pharmacy Times. Jul 2015. [acedido 15-01-2017] Disponível em: <http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2015/july2015/anticholinergic-drug-interactions>
5. Revisando la medicación en el anciano: ¿Qué necesito saber? Infac. 2015 [acedido 15-01-2017]; 23(2): 6-15. Disponível em: [http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime\\_infac/es\\_cevime/adjuntos/INFAC\\_Vol\\_23\\_n\\_2\\_revisando%20medicacion%20anciano.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac/es_cevime/adjuntos/INFAC_Vol_23_n_2_revisando%20medicacion%20anciano.pdf)
6. Lopez-Alvarez J, Zea Sevilla MA, Agüera Ortiz L, Fernández Blázquez MA, Valentí Solera M, Martínez-Martín P. Efecto de los fármacos anticolinérgicos en el rendimiento cognitivo de las personas mayores. Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.). 2015 [acedido 06-10-2016]; 8(1): 35-43. Disponível em: <http://www.elsevier.es/es-revista-vesta-psiquiatria-salud-mental-286-articulo-efecto-los-farmacos-anticolinergicos-el-S1888989113001262?redirectNew=true>
7. Sedative medicines in older people. WeMeRec Bulletin 2015 [acedido 15-01-2017]; Jun: 1-5. Disponível em: <https://www.wemerec.org/Documents/Bulletins/SedativeBulletinOnline.pdf>
8. Riesgos de los fármacos anticolinérgicos en personas de edad avanzada. Butlletí Grog 2015 [acedido 15-01-2011]; 28(1): 1-4. Disponível em: <http://www.icf.uab.cat/es/pdf/informacio/bg/bg281.15e.pdf>

9. Fox C, Richardson K, Maidment ID, Savva GM, Matthews FE, Smithard D, et al. Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the medical research council cognitive function and ageing study. J Am Geriatr Soc. 2011; 59(8): 1477-83.
10. Fox C, Smith T, Maidment I, Chan WY, Bua N, Myint PK, et al. Effect of medications with anticholinergic properties on cognitive function, delirium, physical function and mortality: a systematic review. Age Ageing. 2014; 43(5): 604-15.
11. 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 [acedido 15-01-2017]; 62(10): 1916-22. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25284144>
12. Gray SL, Anderson ML, Dublin S, Hanlon JT, Hubbard R, Walker R, et al. Cumulative use of strong anticholinergic medications and incident dementia. JAMA Intern Med. 2015; 175(3): 401-407.
13. Carrière I, Fourrier-Reglat A, Dartigues JF, Rouaud O, Pasquier F, Ritchie K, Ancelin ML. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study. Arch Intern Med. 2009; 169(14): 1317-24.
14. Myint PK, Fox C, Kwok CS, Luben RN, Wareham NJ, Khaw KT. Total anticholinergic burden and risk of mortality and cardiovascular disease over 10 years in 21 636 middle aged and older men and women of EPIC-Norfolk prospective population study. Age Ageing. 2015; 44: 219-25.
15. 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.
16. Marcum ZA, Wirtz HS, Pettinger M, LaCroix AZ, Carnahan R, Cauley JA, et al. Anticholinergic medication use and falls in postmenopausal women: findings from the women's health initiative cohort. BMC Geriatr. 2016 [acedido 15-01-2017]; 16: 76. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4818856/pdf/12877\\_2016\\_Article\\_251.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4818856/pdf/12877_2016_Article_251.pdf)
17. Parkinson L, Magin PJ, Thomson A, Byles JE, Caughey GE, Etherton-Beer C, et al. Anticholinergic burden in older women: not seeing the wood for the trees? Med J Aust. 2015 [acedido 15-01-2017]; 202(2): 91-4. Disponível em: <https://www.mja.com.au/journal/2015/202/2/anticholinergic-burden-older-women-not-seeing-wood-trees>