

Análise das escalas de fármacos com atividade anticolinérgica

Jennifer Soares de OLIVEIRA¹ , Adriano Max REIS² 

¹Residência Multiprofissional em Saúde do Idoso do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais; ²Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais

Autor correspondente: Oliveira JS, jennifer_jully@hotmail.com

Submetido em: 27-02-2023 Reapresentado em: 21-08-2023 Aceito em: 21-08-2023

Revisão por pares duplo-cego

Resumo

Objetivo: Identificar as escalas anticolinérgicas e analisar a concordância em relação aos fármacos incluídos. **Métodos:** Trata-se de um estudo descritivo relativo às escalas de fármacos com atividade anticolinérgica. As escalas foram identificadas através de uma pesquisa bibliográfica. Identificou-se as escalas de mensuração da atividade anticolinérgica, coletou-se os fármacos presentes e a sistemática de classificação do escore da atividade anticolinérgica. Verificou-se os fármacos incluídos nas escalas que apresentavam registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária- ANVISA. Os fármacos incluídos foram registrados em uma planilha Excel e foram classificados segundo o nível 3 da sistemática da *Anatomical Therapeutic Chemistry – ATC* da Organização Mundial da Saúde (OMS). Realizou-se análise de *Kappa Fleiss* para avaliar a concordância entre as escalas em relação aos fármacos presentes. As escalas foram comparadas segundo a estatística *Kappa Cohen*. **Resultados:** Foram identificadas 25 escalas de mensuração da atividade anticolinérgica. A escala com maior número de fármacos e mais recente é a *Crideco Anticholinergic Activity Scale – CALS*. A *Anticholinergic Burden Classification – ABC* possui menor número de fármacos. Em relação à sistemática de pontuação a maioria das escalas usa um escore de 0 a 3. Nas escalas foram identificados 347 fármacos sintéticos e dois extratos vegetais (*Beladonna* e *Scopolia*). Os extratos foram considerados nesse estudo como produto natural, considerando o tipo de planta presente no extrato. Para fins de totalização de números de fármacos presentes nas escalas considerou-se 349. Os fármacos mais frequentes eram do subgrupo N06A- antidepressivos, N05B- ansiolíticos e A02B- fármacos para úlcera péptica e doença do refluxo gastroesofágico. Os subgrupos farmacológicos mais prevalentes foram: N06A- antidepressivos, N05A- antipsicóticos e R06A- anti-histamínicos. A maioria dos fármacos presentes nas escalas possuía atividade anticolinérgica indireta. De acordo com a estatística *Kappa Cohen* apenas 10 pares de escalas apresentaram concordância moderada. **Conclusão:** Encontra-se disponível 25 escalas para mensuração da atividade anticolinérgica. A concordância entre as escalas identificadas quanto aos fármacos incluídos é regular. Considerando os fármacos incluídos e os pares de escalas, predominou-se a concordância fraca e regular.

Palavras-chave: escalas, antagonistas colinérgicos, antagonistas muscarínicos, carga anticolinérgica

Analysis of drug scale with anticholinergic activity

Abstract

Objective: To identify the anticholinergic drug scales and analyse the agreement regarding the drugs included. **Methods:** This is a descriptive study on scales of drugs with anticholinergic activity. The scales were identified through bibliographical research. The drugs presented in the scales and the systematic classification of the anticholinergic activity score were identified. The drugs included in the scales that were registered with the National Health Surveillance Agency- ANVISA were verified. The drugs included were recorded in an Excel spreadsheet and were classified according to level 3 of the systematic Anatomical Therapeutic Chemistry – ATC of the World Health Organization (WHO). Kappa Fleiss analysis was performed to assess the agreement between the scales in relation to the drugs present. The scales were compared according to the Kappa Cohen statistic. **Results:** 25 scales for measuring anticholinergic activity were identified. The most recent scale with the largest number of drugs is the *Crideco Anticholinergic Activity Scale – CALS*. The *Anticholinergic Burden Classification – ABC* has a smaller number of drugs. Regarding the scoring system, most scales use a score from 0 to 3. In the scales, 347 synthetic drugs and two plant extracts (*belladonna* and *scopolia*) were identified. The extracts were considered in this study as a natural product, considering the type of plant present in the extract. For purposes of totaling the numbers of drugs present in the scales, 349 were considered. The most frequent drugs were from subgroup N06A- antidepressants, N05B- anxiolytics and A02B- drugs for peptic ulcer and gastroesophageal reflux disease. The most prevalent pharmacological subgroups were: N06A- antidepressants, N05A- antipsychotics and R06A- antihistamines. Most of the drugs present in the scales had indirect anticholinergic activity. According to Kappa Cohen statistics, only 10 pairs of scales showed moderate agreement. **Conclusion:** There are 25 scales available for measuring anticholinergic activity. The agreement between the identified scales regarding the drugs included is regular. Considering the drugs included and the pairs of scales, weak and fair agreement prevailed.

Keywords: scales, cholinergic antagonists, muscarinic antagonists, anticholinergic burden



Introdução

Os fármacos com efeitos anticolinérgicos bloqueiam a ligação da acetilcolina aos receptores muscarínicos no sistema nervoso central e periférico. Existem cinco subtipos de receptores muscarínicos designados como M1, M2, M3, M4 e M5¹. A maioria dos fármacos não possui seletividade para os diferentes subtipos de receptores. A atropina e oxibutinina são exemplos de fármacos que apresentam atividade anticolinérgica intrínseca ou direta, entretanto, há também fármacos que além dos receptores muscarínicos ligam-se a outros receptores, exercendo efeitos agonistas ou antagonistas como mecanismo de ação principal. Na prática clínica, esses fármacos são prescritos com indicações terapêuticas não relacionadas à atividade antimuscarínica, mas é importante destacar que possuem uma atividade anticolinérgica indireta. Entre os fármacos com atividade anticolinérgica indireta, constam os antidepressivos tricíclicos, os antipsicóticos e os anti-histamínicos^{2,3}.

Os fármacos anticolinérgicos são comumente utilizados para diversas condições clínicas, principalmente em idosos. Esses fármacos podem induzir reações adversas a nível central (comprometimento da memória, sonolência, tontura, confusão mental, amnésia, deficiência cognitiva, falta de atenção, agitação, desorientação, ataxia, alucinações, delírio, convulsões e hiperreflexia) e periféricas (xerostomia, midríase, constipação, retenção urinária e aumento da frequência cardíaca)². Há evidências que o aumento dos efeitos adversos anticolinérgicos em idosos pode ocasionar resultados clínicos desfavoráveis^{4,5}. A manifestação e gravidade das reações adversas dependem da carga anticolinérgica da farmacoterapia e da sensibilidade do indivíduo⁶.

A carga anticolinérgica é consequência do efeito cumulativo de um ou mais fármacos com atividade anticolinérgica direta ou indireta⁷. O cálculo da carga anticolinérgica é realizado com a identificação de todos os fármacos prescritos e usados pelo paciente, que possuem atividade anticolinérgica. Em seguida, é atribuído um escore a cada fármaco e realizada a soma dos escores⁸. Uma pontuação elevada indica maiores riscos para eventos adversos. Em idosos, é mais frequente uma carga anticolinérgica cumulativa elevada em consequência do uso de múltiplos fármacos com baixa atividade anticolinérgica, do que a utilização de fármacos com alta atividade⁹. É primordial que os profissionais de saúde tenham acesso a um instrumento validado para aferir essa carga, minimizar os efeitos negativos e avaliar os riscos, considerando o amplo uso de fármacos anticolinérgicos na prática clínica^{2,5}.

Existem algumas medidas para quantificar a atividade anticolinérgica, como a determinação sérica (SAA – *Serum Anticholinergic Activity*) e da afinidade *in vitro* do fármaco com o receptor muscarínico. Porém, os métodos utilizados para determinar essas medidas são demorados e caros, limitando assim a sua utilização. Como alternativa, foram desenvolvidas escalas de atividade anticolinérgica elaboradas por meio de um consenso de especialistas e de experiência clínica^{7,10}. Um exemplo é o *Drug Burden Index*, uma equação que calcula a exposição a fármacos anticolinérgicos e sedativos, tendo como base os princípios dose-resposta e efeito máximo^{2,3}.

Atualmente existe uma diversidade de escalas para avaliação da atividade anticolinérgica, as mesmas são consideradas um instrumento reprodutível, econômico e de fácil aplicabilidade. Entretanto, as escalas apresentam divergências quanto aos métodos, número de fármacos incluídos, magnitude da atividade anticolinérgica de cada fármaco, mensuração e discrepâncias no processo de validação². A variabilidade e discordância entre as escalas é um fator limitante para utilização das mesmas. Ainda

não foi desenvolvido um método universal para avaliar a carga anticolinérgica dos fármacos.

A carga anticolinérgica é um fator de risco modificável, sendo assim, apresenta ampla aplicação no cuidado ao paciente idoso. A disponibilidade de escalas de atividade anticolinérgica contribui para atuação do farmacêutico e dos demais membros da equipe interdisciplinar. É um recurso importante para a promoção da prescrição segura dos fármacos e para o processo de desprescrição. A integração com o acompanhamento farmacoterapêutico ao idoso proporciona maior segurança na farmacoterapia.

Diante do exposto, o objetivo do presente trabalho foi identificar as escalas anticolinérgicas disponíveis e analisar a concordância entre as escalas em relação aos fármacos analisados pelas mesmas.

Métodos

Foi realizado um estudo descritivo e de concordância das escalas de fármacos com atividade anticolinérgica. As escalas foram identificadas através de uma pesquisa bibliográfica usando os seguintes termos em inglês: “*cholinergic antagonists*”, “*anticholinergic*”, “*anticholinergic agents*” e os descritores “*nicotinic antagonists*”, “*muscarinic antagonists*”, “*atropinic*”, “*scale*”, “*load*”, “*burden*”, “*risk*”, “*exposure*” e “*medication*”. A estratégia de pesquisa foi elaborada utilizando os operadores booleanos *AND* e *OR*, a base de dados pesquisada foi o *Medline*. A pesquisa foi limitada a artigos em inglês, realizada no período de janeiro de 2020 a abril de 2022. Foram excluídas deste estudo as escalas que não disponibilizaram a lista de fármacos e seus respectivos escores, como a *Whalley's Scale*¹¹ e *Anticholinergic Burden Score*¹².

Após a identificação das escalas, coletou-se os fármacos presentes e a sistemática de classificação do escore da atividade anticolinérgica. Identificou-se o processo de desenvolvimento da escala e o país. Verificou-se os fármacos incluídos nas escalas que apresentavam registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Para elaborar a relação de fármacos, identificou-se a presença de sinônimas, mantendo a denominação comum internacional.

Elaborou-se uma planilha de Excel® para registrar os fármacos incluídos em cada escala e as demais características. Os fármacos foram classificados segundo o nível 3 da sistemática da *Anatomical Therapeutic Chemistry* – ATC da Organização Mundial da Saúde (OMS). A planilha foi exportada para o software *Statistical Package for the Social Science* (SPSS) 25.0.

Realizou-se análise de *Kappa Fleiss*, para avaliar a concordância entre as escalas em relação aos fármacos presentes. As escalas foram comparadas em duplas em relação à presença dos fármacos, segundo a estatística *Kappa Cohen*. O grau de concordância será interpretado segundo Landis e Koch (1977): < 0,00 - pobre; 0,00 a 0,20 - fraca; 0,21 a 0,40 - regular; 0,41 a 0,60 - moderada; 0,61 a 0,80 - elevada; 0,81-1,00 quase perfeita¹³.

Resultados

A pesquisa na base de dados identificou 1.025 artigos. A leitura de títulos e resumo levou a seleção de 52 artigos para leitura completa. Após a leitura, dois artigos foram excluídos. Nos artigos incluídos foram identificadas 25 escalas de mensuração da atividade anticolinérgica cujas principais características estão apresentadas na Tabela 1.



Tabela 1. Características e frequência de fármacos incluídos nas escalas em relação aos 349 fármacos identificados nas escalas analisadas.

Nome da escala	País e Ano	Processo de desenvolvimento	Fármacos incluídos	Porcentagem
<i>Crideco Anticholinergic Activity Scale – CALS</i> ¹	Espanha, 2022	ARS, ACB, Duran's Scale, CAS, GABS, KABS. Opinião de especialistas.	204	58,5%
<i>Salahudeen's Scale – SS</i> ²⁰	Nova Zelândia, 2015	Revisão sistemática de escalas prévias.	193	55,3%
<i>Anticholinergic Impregnation Scale – AIS</i> ²⁸	França, 2020	Revisão de literatura, escalas previamente publicadas: ADS, ARS, ACB, ABC, CrAS, AAS, ACL, Durán'sscale, Salahudeen'sscale e opinião de especialistas.	179	51,3%
<i>Korean Anticholinergic Burden Scale – KABS</i> ²⁹	Coreia, 2019	Revisão de literatura; Escalas publicadas previamente: ACB, ADS, ARS, ACL, CrAS, Chew'slist, AAS, ABC; Critérios de Beers 2015; e opinião de especialistas.	158	45,3%
<i>Anticholinergic Drug Scale – ADS</i> ³⁰	Estados Unidos, 2006	Escalas previamente publicadas e opinião de especialistas.	141	40,4%
<i>German Anticholinergic Burden Scale – GABS</i> ³¹	Alemanha, 2018	Revisão de literatura; Escalas publicadas: ADS, ABC, CrAS, AAS, ACB, ACL, ACB, Duran'sList; Critérios AGS/Beers 2015; DRUGDEX® e opinião de especialistas.	137	39,3%
<i>Brazilian Anticholinergic Activity Drug Scale – BADS</i> ⁷	Brasil, 2019	Revisão de literatura; Escalas publicadas: ADS, ABC, CrAS, ARS, Chew'slist, ACB, AAS, ACL, AEC, MARANTE e AIS; Critérios AGS/Beers 2015; Martindale® e opinião de especialistas.	113	32,4%
<i>Chew's list – CHEW</i> ¹⁶	Estados Unidos, 2008	Atividade anticolinérgica sérica.	104	29,8%
<i>Delirogenic Risk Scale – DRS</i> ³²	Alemanha, 2015	Lista do grupo alemão de farmacovigilância, Lista de Priscus e Chew'slist.	102	29,2%
<i>Duran Scale – Duran</i> ¹⁹	Equador, 2013	Escalas ADS, ABC, CrAS, ARS, Chew's list, AAS and ACL Martindale®.	99	28,4%
<i>Drug Delirium Scale – DDS</i> ³³	Canadá, 2017	Revisão de literatura; Escalas publicadas: ARS, ADS, ACB, critério de Beers e critério STOPP e opinião de especialistas.	86	24,6%
<i>Anticholinergic Effect on Cognition – AEC</i> ³⁴	Reino Unido, 2017	Revisão de literatura, afinidade in vitro para receptores muscarínicos, constante de dissociação (pkl) para receptores colinérgicos, capacidade de atravessara barreira hematoencefálica e relatos de efeitos adversos.	82	23,5%
<i>Anticholinergic Cognitive Burden Scale – ACB</i> ³⁵	Estados Unidos, 2008	Baseado em revisão sistemática, atividade anticolinérgica sérica, afinidade in vitro para receptores muscarínicos e opinião de especialistas.	80	22,9%
<i>Modified Anticholinergic Cognitive Burden Scale – mACB</i> ³⁶	Austrália, 2019	Baseado em escala publicada previamente: ACB e ARS.	78	22,3%
<i>Anticholinergic Loading Scale – ALS</i> ³⁷	Austrália, 2011	Escala CrAS, atividade anticolinérgica sérica e opinião de especialistas.	76	21,8%
<i>Clinician-rated Anticholinergic Score – CrAS</i> ³⁸	Estados Unidos, 2008	Baseado em uma escala previamente publicada e opinião de especialistas.	60	17,2%
<i>Summer's Class of Drug List – SCDL</i> ¹⁵	Estados Unidos, 1978	Estudo clínico realizado em um hospital.	59	16,9%
<i>Anticholinergic Risk Scale – ARS</i> ³⁹	Estados Unidos, 2008	Baseado em revisão da literatura, constante de dissociação (pkl) para receptor colinérgico e consulta ao Micromedex para efeitos adversos.	50	14,3%
<i>Anticholinergic Activity Scale – AAS</i> ¹⁷	Noruega, 2010	Baseado na escala Chew'sList, atividade anticolinérgica sérica, revisão da literatura e opinião de especialistas.	47	13,5%
<i>Muscarinic Acetylcholinergic Receptor ANTAGONIST EXPOSURE – MARANTE</i> ¹⁰	Bélgica, 2016	Baseado nos fármacos da Duran's List, fontes autorizadas e opinião de especialistas.	43	12,3%
<i>Clinical Index and Pharmacological Index – CI-PI</i> ¹⁸	Estados Unidos, 2004	Efeitos anticolinérgicos dos fármacos, ligação aos receptores, opinião de peritos, revisão de literatura e efeitos dos fármacos anticolinérgicos na função neurocognitiva e neuropsicológica.	28	8,0%
<i>Cancelli's Anticholinergic Burden Scale – CANCEL</i> ⁴⁰	Itália, 2008	Baseado em uma escala previamente publicada, atividade anticolinérgica sérica e opinião de especialistas.	28	8,0%
<i>Anticholinergic Toxicity Score – ATS</i> ²¹	Estados Unidos, 2017	Modelo computacional (algoritmo de Morgan e coeficiente de Tanimoto).	25	7,2%
<i>Cao's Scale – Cao</i> ⁴¹	Austrália, 2008	Mosby's Drug Consult e Drugs with anticholinergic activity identified by Peters.	24	6,9%
<i>Anticholinergic Burden Classification – ABC</i> ¹⁴	França, 2006	Atividade anticolinérgica sérica, revisão de literatura e opinião de especialistas.	19	5,4%

As escalas foram desenvolvidas nos Estados Unidos da América, América do Sul (Brasil, Equador), Europa (Alemanha, Bélgica, Espanha, França, Noruega) e na Ásia (Austrália, Coreia), evidenciando predomínio dos Estados Unidos e Europa. A escala com maior número de fármacos descritos e mais recente é *Crideco Anticholinergic Activity Scale – CALS*¹. A *Anticholinergic Burden Classification*¹⁴ possui menor número de fármacos. A *Summer's Class of Drug List*¹⁵ é a escala mais antiga.

Em relação à sistemática de pontuação, a maioria das escalas usa um escore de 0 a 3. A pontuação de 0 a 4 é adotada pela CHEW¹⁶ e pela *Anticholinergic Activity Scale (AAS)*¹⁷. A Escala MARANTE adota uma sistemática que considera a dose do fármaco¹⁰. A *Clinical Index (CI)* adota uma sistemática baseada na equivalência em relação a 1 mg de mesilato de benztropina oral¹⁸. A escala de Durán adota a sistemática alta e baixa potência anticolinérgica, fundamentado em escalas prévias e no *Martindale's The Complete Drug Reference*¹⁹.

A escala de *Salahudeen* usa um método semelhante ao utilizado na lista de Durán. Uma revisão sistemática de escalas de atividade anticolinérgica classificou a atividade anticolinérgica como baixa, moderada ou alta²⁰.

Os autores da escala ATS basearam-se em um modelo computacional, o algoritmo de Morgan, calculando a capacidade de inibição dos receptores muscarínicos por meio do coeficiente de Tanimoto, para avaliar o potencial anticolinérgico dos fármacos. A estrutura molecular foi identificada no *Drug Bank Online* e a bioatividade na base de dados ChEMBL21. ATS concede escores específicos para cada subtipo de receptor muscarínico, os escores variam de 0-1, onde escore 0 representa que o fármaco não possui atividade anticolinérgica conhecida ou que não foi identificada nenhuma interação através da relação estrutura-bioatividade. Escore 1 indica que o fármaco possui bioatividade conhecida para um receptor muscarínico específico. Escore entre 0 e 1 indicam

que uma interação foi identificada. Por fim, os escores de cada subtipo de receptor são somados para obter a pontuação final²¹.

Nas escalas, foram identificados 347 fármacos sintéticos e dois extratos vegetais (*Beladonna* e *Scopolia*). O extrato de *Scopolia* é obtido de rizomas de *Scopolia sp*, consta na Farmacopeia Japonesa e tem como componentes ativos a atropina e a escopolamina. O Extrato de *Beladonna*, obtido da *Atropa belladonna L.*, tem como marcador químico majoritário a atropina, que é uma mistura racêmica de R- hiosciamina e S-hiosciamina. Os extratos foram considerados nesse estudo como produto natural, considerando o tipo de planta presente no extrato, apesar de apresentarem na composição mais de um ingrediente ativo. Vale ressaltar, que entre os fármacos sintéticos, constavam hiosciamina, escopolamina e atropina, ingredientes ativos que estão presentes nos extratos. Considerou-se o total de 349 fármacos presentes nas escalas.

As seguintes sinônimas foram identificadas, mas computadas como a denominação comum internacional para evitar duplicidade do mesmo fármaco: Alimemazine/ Trimeprazine; Benztropine/ Benzotropine; Chlorphemamine/ Chlorpheniramine; Dicyclomine/ Dicycloverine; Diphenidramine/ Dimenhydrinate; Levomepromazine/ Methotrimeprazine; Meclozine/ Meclizine; Meperidine/ Petidine; Pylamine/ Mepyramine; Scopolamine/ Hyoscine.

Entre os 349 fármacos com atividade anticolinérgica classificados segundo os subgrupos farmacológicos (nível 3) da ATC, os mais frequentemente listados, estão apresentados na Tabela 2. Os fármacos mais frequentes eram do subgrupo N06A- antidepressivos (amitriptilina, imipramina e paroxetina), N05B - ansiolíticos (diazepam) e A02B - fármacos para úlcera péptica e doença do refluxo gastroesofágico (ranitidina). Analisando os subgrupos farmacológicos, foram identificados: N06A- antidepressivos, N05A - antipsicóticos e R06A- anti-histamínicos, como mais prevalentes.

Tabela 2. Fármacos com frequência absoluta superior a15 presentes nas escalas de atividade anticolinérgica.

Fármaco	Nível 3 ATC	N	Fármaco	Nível 3 ATC	N
Amitriptilina	N06A	25	Clozapina	N05A	17
Imipramina	N06A	22	Fentanila	N02A	17
Diazepam	N05B	21	Fluoxetina	N06A	17
Paroxetina	N06A	21	Orfenadrina	N04A	17
Ranitidina	A02B	21	Perfenazina ¹	N05A	17
Atropina	A03B	20	Teofilina	R03D	17
Clorfeniramina	R06A	20	Amantadina	N04B	16
Codeína	R05D	20	Cimetidina	A02B	16
Difenidramina	R06A	20	Hidroxizina	N05B	16
Nortriptilina	N06A	20	Loratadina	R06A	16
Olanzapina	N05A	20	Tioridazina	N05A	16
Oxibutinina	G04B	20	Tolterodina	G04B	16
Triexifenidil	N04A	20	Benztropina ¹	N04A	15
Doxepina ¹	N06A	19	Cetirizina	R06A	15
Haloperidol	N05A	19	Ciproptadina	R06A	15
Alprazolam	N05B	18	Clomipramina	N06A	15
Carbamazepina	N03A	18	Digoxina	C01A	15
Loperamida	A07D	18	Fluvoxamina	N06A	15
Prometazina	R06A	18	Mirtazapina	N06A	15
Quetiapina	N05A	18	Morfina	N02A	15
Risperidona	N05A	18	Sertralina	N06A	15
Citalopram	N06A	17	Trazodona	N06A	15
Clorpromazina	N05A	17			

¹Fármaco não registrado na Anvisa. N06A- Antidepressivo; N05B- ansiolíticos; A02B – fármacos para úlcera péptica e doenças de refluxo gastroesofágico; A03B- beladonna e derivados (monodroga); R06A- anti-histamínicos para uso sistêmico; R05D- antitussígenos, excluindo associações com expectorantes; N05A- antipsicóticos; G04B- outros produtos urológicos excluindo antiespasmódicos; N04A- anticolinérgicos; N03A- antiépilépticos; A07D- antipropulsivos; N02A- opioides; R03D- outros agentes sistêmicos para doenças obstrutivas das vias aéreas; N04B- agentes dopaminérgicos; C01A- glicosídeos cardíacos.

A amitriptilina foi o fármaco presente nas 25 escalas identificadas. Entre os fármacos presentes em 15 ou mais escalas, constam os seguintes com atividade anticolinérgica intrínseca: atropina (20), oxibutina (20), orfenadrina (17), benztropina (15). A maioria dos fármacos presentes nas escalas possuíam atividade anticolinérgica indireta.

Segundo a estatística *Kappa Cohen*, apresentada na Tabela 3, as escalas com concordância elevada (> 0,60) foram ACB x mACB; ADS x BADS; ADS x GABS; ADS x KABS; ADS x SS; BADS x GABS; BADS x mACB; GABS x KABS; GABS x SS e SS x CALS.

Tabela 3. Concordância das escalas de atividade anticolinérgica em relação aos fármacos presentes segundo a estatística de *Kappa Cohen*.

	AAS	ABC	ACB	ADS	AEC	ALS	ARS	BADS	GABS	KABS	mACB	CrAS	AIS	CIPI	Dur	SS	ATS	MART	CHEW	CAN	CALS	SCDL	Cao	DDS	DRS	
AAS																										
ABC	0,21																									
ACB	0,38	0,28																								
ADS	0,37	0,12	0,58																							
AEC	0,41	0,16	0,52	0,53																						
ALS	0,37	0,14	0,26	0,47	0,40																					
ARS	0,25	0,07	0,37	0,36	0,47	0,21																				
BADS	0,35	0,17	0,54	0,68	0,56	0,45	0,40																			
GABS	0,33	0,14	0,42	0,70	0,54	0,54	0,25	0,67																		
KABS	0,24	0,11	0,42	0,68	0,40	0,42	0,24	0,59	0,71																	
mACB	0,49	0,22	0,66	0,51	0,60	0,50	0,43	0,62	0,51	0,38																
CrAS	0,28	0,08	0,31	0,33	0,39	0,27	0,33	0,31	0,31	0,26	0,33															
AIS	0,18	0,09	0,24	0,44	0,31	0,35	0,18	0,46	0,56	0,43	0,35	0,19														
CIPI	0,30	0,11	0,29	0,16	0,26	0,06	0,37	0,13	0,10	0,09	0,27	0,26	0,06													
Dur	0,23	0,12	0,54	0,50	0,52	0,19	0,43	0,45	0,34	0,36	0,39	0,43	0,25	0,24												
SS	0,20	0,09	0,38	0,65	0,37	0,32	0,22	0,49	0,62	0,57	0,38	0,29	0,53	0,10	0,47											
ATS	0,17	0,27	0,41	0,20	0,28	0,15	0,37	0,21	0,12	0,15	0,34	0,25	0,06	0,37	0,25	0,12										
MART	0,29	0,20	0,35	0,26	0,40	0,27	0,42	0,36	0,30	0,22	0,40	0,35	0,22	0,27	0,49	0,20	0,26									
CHEW	0,24	-0,01	0,12	0,21	0,26	0,24	0,16	0,18	0,18	0,12	0,22	0,25	0,00	0,10	0,08	0,02	0,13	0,18								
CAN	0,42	0,30	0,24	0,15	0,17	0,15	0,11	0,18	0,15	0,13	0,25	0,16	0,07	0,19	0,11	0,10	0,20	0,20	0,10							
CRID	0,15	0,08	0,29	0,47	0,29	0,28	0,19	0,39	0,51	0,48	0,30	0,19	0,47	0,08	0,37	0,70	0,08	0,17	-0,07	0,08						
SCDL	0,18	0,05	0,21	0,12	0,18	0,02	0,10	0,09	0,04	0,016*	0,14	0,34	-0,03	0,21	0,18	0,04	0,23	0,11	0,01	0,06	0,01					
CAo	0,06	0,18	0,31	0,14	0,22	0,08	0,37	0,12	0,08	0,06	0,23	0,16	0,03	0,17	0,24	0,09	0,36	0,23	0,01	0,04	0,06	0,21				
DDS	0,17	0,15	0,35	0,37	0,37	0,18	0,28	0,32	0,34	0,25	0,30	0,26	0,18	0,14	0,36	0,24	0,20	0,29	0,03	0,16	0,18	0,18	0,14			
DRS	0,28	0,21	0,39	0,38	0,32	0,24	0,17	0,35	0,38	0,28	0,33	0,17	0,17	0,16	0,31	0,25	0,15	0,32	0,15	0,19	0,20	0,12	0,11	0,42		

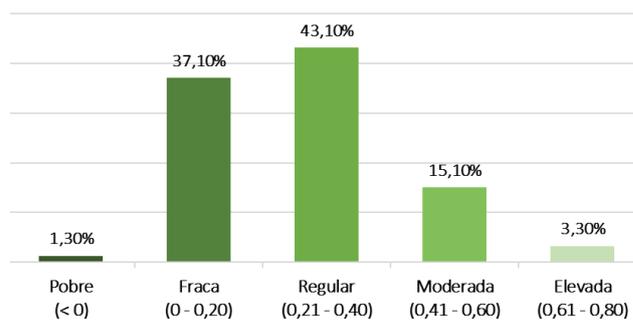
Kappa < 0,00 – concordância pobre; 0,00 a 0,20 – concordância fraca; 0,21 a 0,40 – concordância regular; 0,41 a 0,60 – concordância moderada; 0,61 a 0,80 – concordância elevada; 0,81-1,00 concordância quase perfeita³³. AAS- Anticholinergic Activity Scale; ABC-Anticholinergic Burden Classification; ACB-Anticholinergic Cognitive Burden Scale; ADS-Anticholinergic Drug Scale; AEC-Anticholinergic Effect on Cognition; ALS-Anticholinergic Loading Scale; ARS-Anticholinergic Risk Scale; BADS-Brazilian Anticholinergic Activity Drug Scale; GABS- Anticholinergic Burden Scale; KABS-Korean Anticholinergic Burden Scale; mACB- Modified Anticholinergic Cognitive Burden Scale; CrAS- Clinician-rated Anticholinergic Score; AIS- Anticholinergic Impregnation Scale; CIPI-Clinical Index and Pharmacological Index; Dur-Duran Scale; SS-Salahudeen's Scale; ATS- Anticholinergic Toxicity Score; MART-Muscarinic Acetylcholinergic Receptor Antagonist Exposure; Chew- Chew's list; CAN-Cancelli's Anticholinergic Burden Scale; CALS –Crudeco Anticholinergic Activity Scale; SCDL-Summer's Class of Drug List; Cao- Cao's Scale; DDS-Drug Delirium Scale; DRS-DelirogenicRiskScale.

As escalas que apresentaram concordância pobre (coeficiente de *Kappa Cohen* < 0) foram ABC x CHEW; AIS x CHEW; AIS x SCDL; CHEW x CALS.

A figura 1 apresenta as escalas estratificadas segundo o grau de concordância proposto por Landis e Koch (1977). Evidencia-se que apenas 3,3% apresentam grau de concordância elevada e que a maior proporção apresenta concordância regular (43,1%) e fraca (37,1%).

A comparação dos fármacos incluídos nas 25 escalas estudadas pela estatística *Kappa de Fleiss*, apresentou uma concordância regular, com coeficiente *Kappa* global de 0,269 com intervalo de confiança (95%) de 0,263 a 0,275 e valor p=0,000.

Figura 1. Análise de concordância segundo estatística *Kappa Cohen* dos fármacos incluídos nas escalas de atividade anticolinérgica.



Discussão

O presente estudo mostrou a evolução da disponibilidade de escalas de atividade anticolinérgica, para uso na prática clínica de atenção ao idoso e em pesquisas farmacoepidemiológicas, identificando 25 escalas que abrangeram 349 fármacos, com predomínio de fármacos com ação anticolinérgica indireta. Evidencia-se a relevância de identificar os fármacos com efeitos anticolinérgicos, para assegurar uma mensuração adequada da carga anticolinérgica. No desenvolvimento de escalas é importante também garantir a presença nas escalas de fármacos anticolinérgicos de ação direta, que abrangem fármacos anticolinérgicos constantes do nível 4 da ATC (A03AA, A03AB, A03BA, A03BB, A03CA, A03CB, A03DA, A03DB, A04AD, G04BD, N04AA, 04AB, N04AC, S01FA, R03BB, R03AL).

A baixa proporção de fármacos presentes nas escalas, considerando os 349 identificados, reflete o processo de desenvolvimento das escalas. Frequentemente, as escalas são desenvolvidas, considerando apenas os fármacos disponíveis nos mercados nacionais. Atualmente, o mercado farmacêutico apresenta um dinamismo grande, sendo assim, a incorporação de fármaco, não disponível no momento de desenvolvimento da escala, pode ocorrer em curto prazo de tempo após a sua elaboração. Além disso, ao incluir apenas fármacos registrados no país, a aplicação internacional da escala fica comprometida, assim como a comparação entre estudos². A tendência atual é o desenvolvimento de escalas com perspectiva internacional, abrangendo um número maior de fármacos como ocorreu com a CALS¹. Estratégia importante para aprimorar o poder preditivo das escalas de ação anticolinérgica é incluir na sua estrutura, fármacos, cuja ação antagonista sobre receptores muscarínicos tenha sido demonstrada²².

Em 2023, foi publicada por Lavrador et al uma lista universal de fármacos com atividade anticolinérgica, baseada na documentação disponível quanto a atividade dos fármacos sobre os receptores muscarínicos e capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica²². A lista universal não apresenta os escores da ação anticolinérgica, portanto não é considerada uma escala. Os fármacos constantes da lista universal foram identificados a partir de 23 escalas, todas incluídas no presente estudo.

O perfil de fármacos incluídos nas escalas, com predomínio de fármacos que atuam no sistema nervoso (grupo N- ATC) e no trato alimentar e metabolismo (grupo A - ATC), está de acordo com um estudo que analisou 23 escalas anticolinérgicas². O emprego da classificação ATC e da denominação comum internacional no desenvolvimento das escalas é importante para evitar a duplicidade de fármacos e permitir comparações. A inclusão de produtos naturais nas escalas deve ser bem especificada, informando o nome das plantas, para permitir a identificação dos ingredientes ativos com atividade anticolinérgica.

A amitriptilina foi o único fármaco presente nas 25 escalas encontradas, resultado semelhante ao de uma revisão sistemática, que analisou 11 escalas²³. Em todas as escalas, a amitriptilina apresenta classificação como atividade anticolinérgica elevada. A amitriptilina é considerada um fármaco potencialmente inapropriado para idosos²⁴, de uma classe comumente prescrita para tratar depressão e está disponível no componente básico na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME. Vale ressaltar que o fato de um fármaco estar presente em um número menor de escalas, não reflete que o mesmo não tenha atividade anticolinérgica, pois pode ser decorrência de ser usado em número menor de países.

A concordância regular entre as escalas reflete o processo de desenvolvimento das escalas focados em opiniões de especialistas, que podem utilizar critérios diferenciados para classificar a atividade anticolinérgica. Além disso, algumas escalas foram fundamentadas em atividade anticolinérgica sérica, contribuindo para variação na composição das escalas.

As escalas com concordância elevada são as mais atuais e cujo processo de elaboração foi baseado em revisão de literatura e em escalas já publicadas e validadas, como ACB, ADS e ARS. Esses fatores contribuem para maior concordância.

A BADS apresenta maior concordância com GABS, KABD, mACB, escalas que são mais recentes e abrangem um número maior de fármacos. O desenvolvimento dessas escalas foi fundamentado em revisão de literatura e escalas prévias, considerando o arsenal de fármacos disponíveis nos países, refletindo a prática farmacoterápica do momento. A concordância moderada da BADS com essas escalas internacionais mostra que é uma escala brasileira adequada para mensurar a carga anticolinérgica.

Para ampliar a concordância entre os fármacos a serem incluídos nas escalas de atividade anticolinérgica é importante a incorporação, no processo de desenvolvimento, de informações relativas à atividade dos fármacos nos receptores muscarínicos disponíveis em bases de dados como *Drug Bank Online* e *Inxight*².

As divergências entre os fármacos que compõem as diferentes escalas, assim como, entre os valores atribuídos para a atividade anticolinérgica pode influenciar os resultados de prevalência de uso de fármacos anticolinérgicos e da carga anticolinérgica. Estudos epidemiológicos que analisaram esses desfechos, incorporando análise comparativa de escalas, identificaram concordância pobre entre as escalas^{25,26,27}.

O estudo apresenta contribuição para a prática clínica, ao investigar a concordância entre as escalas de atividade anticolinérgica empregando análise estatística adequada, porém apresenta limitações. Uma das limitações é analisar as escalas com foco nos fármacos, sem considerar os escores de atividade anticolinérgica, ponto de divergência entre várias escalas. Outra limitação é a pesquisa bibliográfica realizada apenas no Pubmed/Medline de forma não sistemática. Contudo, a pesquisa foi capaz de identificar revisões sistemáticas já publicadas sobre escalas anticolinérgicas, o que pode ter contribuído para uma identificação adequada das escalas já publicadas. Apesar dessa limitação foi possível identificar um grande número de escalas disponíveis para uso clínico e em pesquisa farmacoepidemiológicas.

Conclusão

A disponibilidade de escalas de atividade anticolinérgica é crescente, com 25 escalas identificadas. A concordância entre as 25 escalas identificadas em relação aos fármacos incluídos é regular. Para os fármacos incluídos nas escalas predominou concordância fraca e regular considerando os pares de escalas. A concordância moderada entre pares de escalas foi em número reduzido e abrangeu as seguintes escalas: ACB, mACB, ADS, BADS, GABS e CALS.

Fontes de financiamento

O estudo não recebeu nenhum tipo de financiamento para sua realização.



Colaboradores

JSO e AMR participaram da elaboração do projeto, análise, interpretação dos dados, redação do artigo e revisão do conteúdo. Todos os autores aprovaram a versão final do artigo.

Agradecimentos

Os autores agradecem aos colegas profissionais do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais pelo incentivo a este estudo.

Declaração de conflito de interesses

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

Referências

- Ramos H, Moreno L, Pérez-Tur J, *et al.* CRIDECO Anticholinergic Load Scale: An Updated Anticholinergic Burden Scale. Comparison with the ACB Scale in Spanish Individuals with Subjective Memory Complaints. *J Pers Med.* 2022; 12(2):207. doi: 10.3390/jpm12020207.
- Lavrador, AMAAP. Quantificação da carga anticolinérgica como preditor de resultados clínicos negativos no idoso—um contributo para a prática clínica [Tese de doutorado]. Universidade de Coimbra, Coimbra, 2022.
- Nishtala PS, Salahudeen MS, Hilmer SN. Anticholinergics: theoretical and clinical overview. *Expert Opin-DrugSaf.* 2016;15(6):753-68. doi: 10.1517/14740338.2016.1165664.
- Soysal T, Akin S, Durmuş NŞ, *et al.* Comparison of Anticholinergic Burden Measured with Three Different Anticholinergic Risk Scales and Association with Cognitive and Physical Functions in Older Adults. *Arch GerontolGeriatr.* 2021; 96:104451.
- Lisibach A, Benelli V, Ceppi MG, *et al.* Quality of anticholinergic burden scales and their impact on clinical outcomes: a systematic review. *Eur J ClinPharmacol.* 2021; 77(2):147-162. doi: 10.1007/s00228-020-02994-x.
- López-Álvarez J, Sevilla-Llewellyn-Jones J, Agüera-Ortiz L. Anticholinergic Drugs in Geriatric Psychopharmacology. *Front Neurosci.* 2019;13:1309. doi: 10.3389/fnins.2019.01309.
- 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.
- Lisibach A, Gallucci G, Beeler PE, *et al.* High anticholinergic burden at admission associated with in-hospital mortality in older patients: A comparison of 19 different anticholinergic burden scales. *Basic Clin PharmacolToxicol.* 2022; 130(2):288-300. doi: 10.1111/bcpt.13692.
- Lima, MS; Reis, AM. Identificação da atividade anticolinérgica dos medicamentos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. *Ver BrasFarmHospServ Saúde.* 2020; 11(2):1-8.
- 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 ClinPharmacolToxicol.* 2017;120(6):582-590. doi: 10.1111/bcpt.12699.
- 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.
- 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. *IntPsychogeriatr.* 2002;14(3):307-310. doi:10.1017/s1041610202008505.
- Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977;33(1):159-74.
- Ancelin ML, Artero S, Portet F, *et al.* Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ.* 2006;332(7539):455-459.
- Summers WK. A clinical method of estimating risk of drug induced delirium. *Life Sci.* 1978; 22(17):1511-6.
- 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):1333-41.
- Ehrt U, Broich K, Larsen JP, *et al.* Use of drugs with anticholinergic effect and impact on cognition in Parkinson's disease: a cohort study. *J NeurolNeurosurg Psychiatry.* 2010; 81(2):160-5. doi: 10.1136/jnnp.2009.186239.
- Minzenberg MJ, Poole JH, Benton C, *et al.* Association of anticholinergic load with impairment of complex attention and memory in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2004; 161(1):116-24. doi: 10.1176/appi.ajp.161.1.116.
- Durán CE, Azermai M, Vander Stichele RH. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *Eur J ClinPharmacol.* 2013; 69(7):1485-96. doi: 10.1007/s00228-013-1499-3.
- 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.
- Xu D, Anderson HD, Tao A, *et al.* Assessing and predicting drug-induced anticholinergic risks: an integrated computational approach. *TherAdv Drug Saf.* 2017; 8(11):361-370. doi: 10.1177/2042098617725267.
- Lavrador M, Cabral AC, Veríssimo MT, *et al.* A Universal Pharmacological-Based List of Drugs with Anticholinergic Activity. *Pharmaceutics.* 2023 Jan 10;15(1):230. doi: 10.3390/pharmaceutics15010230. PMID: 36678858; PMCID: PMC9863833.
- Al Rihani SB, Deodhar M, Darakjian LI, *et al.* Quantifying Anticholinergic Burden and Sedative Load in Older Adults with Polypharmacy: A Systematic Review of Risk Scales and Models. *Drugs Aging.* 2021;38(11):977-994. doi: 10.1007/s40266-021-00895-x.
- 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. Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Hernandez R, *et al.* Expert-based drug lists to measure anticholinergic burden: similar names, different results. *Psychogeriatrics*. 2013 Mar;13(1):17-24. doi: 10.1111/j.1479-8301.2012.00418.x. PMID: 23551407.
26. 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 Nov;80(5):1169-75. doi: 10.1111/bcp.12670. Epub 2015 Jul 6. PMID: 25923961; PMCID: PMC4631189.
27. Naples JG, Marcum ZA, Perera S, *et al.* Concordance Between Anticholinergic Burden Scales. *J Am Geriatr Soc*. 2015 Oct;63(10):2120-4. doi: 10.1111/jgs.13647. PMID: 26480974; PMCID: PMC4617193.
28. Javelot H, Meyer G, Becker G, *et al.* Les échelles anticholinergiques: usage en psychiatrie et mise à jour de l'échelle d'imprégnation anticholinergique [Anticholinergic scales: Use in psychiatry and update of the anticholinergic impregnation scale]. *Encephale*. 2022; 48(3):313-324.
29. Jun K, Hwang S, Ah YM, *et al.* Development of an Anticholinergic Burden Scale specific for Korean older adults. *Geriatr Gerontol Int*. 2019; 19(7):628-634. doi: 10.1111/ggi.13680.
30. 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. *J Clin Pharmacol*. 2006; 46(12):1481-6. doi: 10.1177/0091270006292126.
31. 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.
32. Hefner G, Shams M, Wenzel-Seifert K, *et al.* Rating the delirogenic potential of drugs for prediction of side effects in elderly psychiatric inpatients. *JJ Pharma Pharmacovigilance*. 2015; 1(1): 003, 2015.
33. Nguyen P, Pelletier L, Payot I, *et al.* 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(6):232-7.
34. Bishara D, Harwood D, Sauer J, *et al.* 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.
35. Boustani M, Campbell N, Munger S, *et al.* Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Ageing Health*. 2008;4(3):311.
36. Kable A, Fullerton A, Fraser S, *et al.* Comparison of Potentially Inappropriate Medications for People with Dementia at Admission and Discharge during An Unplanned Admission to Hospital: Results from the SMS Dementia Study. *Healthcare (Basel)*. 2019;7(1):8.
37. 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):173-8. doi: 10.1159/000325171. Han L, McCusker J, Cole M, *et al.* Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Arch Intern Med*. 2001;161(8):1099-105. doi: 10.1001/archinte.161.8.1099.
38. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, *et al.* The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med*. 2008; 168(5):508-13. doi: 10.1001/archinternmed.2007.106.
39. 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):654-9. doi: 10.1097/JCP.0b013e31818ce849.
40. 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):422-9.