Anticholinergic Drug Burden and Delirium: A Systematic Review

resumo

﻿anticholinergic drug burden (ADB)

﻿Anticholinergic Risk Scale (ARS)

Anticholinergic Cognitive Burden scale(ACB),

Anticholinergic Drug Scale (ADS),

Objectivos: Investigar a associação entre a carga de medicamentos anticolinérgicos (ADB), medida com escalas de medicamentos anticolinérgicos, e a gravidade do delírio e do delírio.

Concepção: Revisão sistemática. Definição e Participantes: Todos os estudos disponíveis. Métodos: Foi realizada uma pesquisa bibliográfica sistemática no Medline, Embase, PsycINFO, Web of Science, CINAHL, Cochrane library, e Google Scholar. Estudos de avaliação da associação entre ADB (medida como pontuação total) e delirium ou delirium severity, publicados em inglês, foram elegíveis para inclusão.

Resultados: Dezasseis estudos, incluindo 148.756 pessoas, foram incluídos. Quinze estudos investigaram o delírio. O ADB foi medido com a Escala de Risco Anti-Colinérgico (ARS, n ¼ 5), a Escala de Carga Cognitiva Anti-Colinérgica (ACB, n ¼ 6), a lista de Mastigação (n ¼ 1), a Escala de Medicamentos Anti-Colinérgicos (ADS, n ¼ 5), uma versão modificada da ARS (n ¼ 1), e uma versão modificada da ACB (n ¼ 1). Um alto ADB, medido com a ARS, foi associado ao delírio (5/5). Também com a versão modificada do ARS e do ACB, foi encontrada uma asso- ciation entre um ADB elevado e um delirium durante 3 meses (1/1) e 1 ano de seguimento (1/1), respectivamente. Quando o ADB foi avaliado com outras escalas, os resultados foram inconclusivos, com apenas 1 associação positiva para o ACB (1/6) e ADS (1/5) cada. A possível associação entre o ADB e a gravidade do delírio também foi investigada (ADS n ¼ 2, Summers Drug Risk Number n ¼ 1). Um estudo encontrou uma associação entre um ADB elevado, medido com o ADS, e um aumento da gravidade do delirium.

Conclusões e Implicações: O BDA avaliado com o ARS está consistentemente associado ao delírio. A associação encontrada entre as versões modificadas do ARS e do ACB e o delírio precisa de confirmação. Quando o ADB foi avaliado com outras escalas, as conclusões foram inconclusivas. Os resultados atuais sugerem que a ARS pode ser uma ferramenta útil para identificar pacientes em risco acrescido de delírio.

O delírio é muito comum entre os pacientes mais velhos e está associado a maus resultados, tais como declínio funcional e cognitivo e aumento da mortalidade.1 Apesar da elevada prevalência e impacto clínico, esta síndrome ainda é mal compreendida. O conhecimento sobre a fisiopatologia subjacente e a identificação de factores de risco modificáveis são de interesse primordial.

O neurotransmissor acetilcolina está implicado em vários processos que são prejudicados durante o delírio, tais como a atenção, o sono e a memória, e isto levou à hipótese de que uma deficiência colinérgica possa estar envolvida na patogénese do delírio.2,3 Os medicamentos com propriedades anticolinérgicas são normalmente prescritos nas pessoas mais velhas, e o uso destes medicamentos pode causar algum grau de deficiência colinérgica ao bloquear os efeitos da acetilcolina.4 Por conseguinte, o uso de medicamentos anticolinérgicos pode ser um fator de risco para o delírio. Estudos anteriores investigaram a possível associação entre drogas anticolinérgicas e delírios, mas os resultados são contraditórios.5,6 As discrepâncias nos resultados podem ser causadas pelos métodos utilizados para avaliar o uso de drogas anticolinérgicas, que diferem substancialmente entre estudos.7 Em alguns estudos, o uso de drogas anticolinérgicas é avaliado com medidas grosseiras, tais como "expostas ou não expostas" ou o número total de drogas anticolinérgicas tomadas. Outros estudos utilizam a carga de drogas anticolinérgicas (ADB), que tem em conta a carga anti-colinérgica específica das drogas utilizadas por uma pessoa. A carga anticolinérgica pode ser calculada com escalas de medicamentos anticolinérgicos e é definida como a soma das notas atribuídas aos medicamentos. Na última década, foram desenvolvidas diferentes escalas de fármacos anticolinérgicos, mas estas escalas diferem substancialmente umas das outras em número e classificação de fármacos, e levanta-se a questão se a utilização de todas estas escalas resulta em associações comparáveis com o delírio. Portanto, o objectivo da presente revisão foi investigar a possível associação entre o ADB, medido com as escalas de medicamentos anticolinérgicos e o delírio.

Delírio Prevalente

Quatro estudos relataram a possível associação entre o BAD e o delírio prevalecente (delírio sobre admissão em 3 estudos 19,20,22 e delírio pré-operatório em 1 estudo11). Um total de 1993 foram estudadas pessoas (659 com delírio). Foram realizados três estudos em doentes agudos admitidos no hospital19,20,22 e um estudo em doentes admitidos com uma fractura da anca.11 Em todos os 4 estudos, a idade média ou média foi >80 anos. O Delirium foi avaliado com o Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4ª e 5ª edições),19,20 o teste 4 'A's,22 e o Confusion Assessment Method.11 O ADB foi avaliado com o ARS,20 o ACB,19,20,22 o ADS,11,19 e a lista de Chew.20 Os resultados do estudo são apresentados na Tabela 3. Apenas um ADB moderado e elevado, medido com o ARS, foi associado ao delírio na admissão.20 Não foram encontradas associações com as outras escalas de medicamentos anticolinérgicos.

Discussão

Os resultados desta revisão sistemática demonstram provas consistentes de que o BDA medido com o ARS está associado ao delírio. Além disso, com uma versão modificada do ARS e do ACB, foi encontrada uma associação entre o ADB elevado e o delírio. Os resultados foram con-flicting quando o ADB foi avaliado com outras escalas, com estudos mais negativos do que positivos. Esta revisão sistemática avaliou a associação entre medicamentos anticolinérgicos e delírios de forma mais profunda do que as anteriores reavaliações.5,6 Na presente revisão, incluímos especificamente estudos em que a pontuação de ADB foi calculada com uma escala, o que aumentou muito a capacidade de comparar os resultados. Revisões anteriores relataram resultados contraditórios e estas discrepâncias podem ser causadas pelo facto de os estudos incluídos serem bastante heterogéneos na sua quantificação da carga anticolinérgica. Além disso, a revisão de Welsh et al incluiu apenas outras revisões sistemáticas sobre ferramentas ADB e não foi concebida para investigar a associação entre drogas anticolinérgicas e delirium.32 Os 16 estudos incluídos na presente revisão utilizaram 6 escalas diferentes de drogas anticolinérgicas (ou seja, a ARS, ACB, ADS, a lista de Chew, uma versão modificada da ARS, e uma versão modificada da ACB), e apenas a ARS foi consistentemente associada ao delirium (5 dos 5 estudos encontraram uma associação positiva). Também, nos 2 estudos que utilizaram uma versão modificada do ARS e do ACB, foi encontrada uma associação entre um ADB elevado e um delírio durante o seguimento de 3 meses24 e 1 ano,23 respectivamente. A versão modificada do ARS inclui mais 60 medicamentos,24 e a versão modificada do ACB inclui mais 79 medicamentos23 do que a escala original do ARS27 e ACB.29 Além disso, em ambos os estudos, os autores também tiveram em conta a dose diária de medicamentos e, portanto, os resultados não podem ser comparados com os resultados encontrados com as escalas originais. Quando o ADB foi avaliado com outras escalas, os resultados foram inconclusivos, com apenas 1 associação positiva para o ACB26 (1 em 6 estudos) e 1 para o ADS25 (1 em 5 estudos). Uma explicação para as discrepâncias nos resultados pode ser as grandes diferenças no número total e na classificação dos medicamentos entre as escalas de medicamentos anticolinérgicos disponíveis, bem como os diferentes métodos utilizados para desenvolver as escalas. Um estudo anterior avaliou o acordo entre as escalas ARS, ACB, ADS, e a subescala anticolinérgica do Índice de Fardo de Drogas para medir o ADB, e encontrou um mau acordo entre as 4 escalas. Apenas o ACB e o ADS mostraram uma boa concordância,33 e estas conclusões foram confirmadas noutro estudo.34 Revisões sistemáticas anteriores já salientaram que a associação entre as escalas de medicamentos anticolinérgicos e os resultados, tais como mortalidade e função física, pode ser diferente dependendo da escala utilizada.35e37 Portanto, as grandes diferenças na medição do ADB entre as escalas de medicamentos anticolinérgicos disponíveis podem também ter um impacto elevado na descoberta de uma associação com o delírio.

Além disso, o ARS tenta prever tanto efeitos periféricos como centrais,27 em contraste com o ACB em que a classificação dos medicamentos se baseia no potencial de causar efeitos cognitivos.28 Pode ser possível que no delírio não só os efeitos anticolinérgicos centrais, mas também periféricos, desempenhem um papel. Visão turva, retenção urinária, e obstipação, efeitos adversos periféricos conhecidos dos medicamentos anticolinérgicos,4 são factores de risco para o delírio38 e podem explicar porque é que o ARS foi associado ao delírio. No entanto, como os estudos individuais não relataram efeitos adversos, isto continua a ser especulativo. Além disso, pode ser possível que as diferenças nas conclusões entre as escalas de medicamentos anticolinérgicos sejam causadas pela variedade nas populações de doentes e pela diversidade de variáveis para as quais foram ajustadas em modelos multivariados. Infelizmente, não se podem tirar conclusões porque algumas populações de doentes só foram estudadas uma vez. Apenas em doentes agudamente doentes mais velhos foi investigada várias vezes a associação entre ADB e delirium.13,18e20,22,26 Cinco estudos utilizaram o ACB (com idade média quase comparável e prevalência de delirium),13,19,20,22,26 e apenas 1 estudo encontrou uma associação.26 Além disso, os estudos incluídos não se ajustaram aos mesmos factores de confusão. Os factores que poderiam influenciar a associação, tais como demência e gravidade da doença de base,3 nem sempre foram incluídos nas análises e, portanto, não se podem tirar conclusões quanto ao efeito de possíveis confundidores. Com base nas conclusões da presente análise, pode-se concluir que a ARS poderia ser um instrumento adequado para identificar pacientes com risco acrescido de delírio. Estudos anteriores mostraram que as revisões de medicamentos podem ser eficazes na redução da pontuação ADB (com base na ARS) em pessoas com 65 anos ou mais.39,40 Por conseguinte, seria interessante investigar se as revisões regulares de medicamentos com a ARS como instrumento adicional, tanto no ambiente comunitário como hospitalar, reduzirão o delirium.

Esta revisão sistemática tem algumas limitações. Primeiro, a nossa pesquisa limitou-se a artigos publicados em língua inglesa. Tanto quanto sabemos, há 1 estudo publicado em espanhol no qual a associação entre a ARS, ACB, e ADS e delirium foi investigada em doentes internados numa ala geriátrica de um hospital.41 Os resultados estão de acordo com as nossas descobertas: foi encontrada uma associação significativa entre a ARS e o delirium incidente e não foi encontrada qualquer associação com as outras escalas de medicamentos anticolinérgicos. Em segundo lugar, poder-se-ia especular que a parcialidade de publicação poderia ter desempenhado um papel, considerando que foram excluídos 50 resumos de conferências. Destes 50 resumos, 8 resumos descreveram explicitamente que investigaram a associação entre a ARS, medida com uma escala, e o delírio. Dois destes resumos estão incluídos como estudos de texto integral na presente revisão. Dos restantes resumos, 3 utilizaram o ARS, dos quais 2 encontraram uma associação e 1 não; 4 resumos utilizaram o ACB e nenhum encontrou uma associação; e o ADS foi utilizado em 1, e também este resumo não encontrou associação. Estes resultados estão de acordo com os resultados da presente revisão e, por conseguinte, pensamos que o enviesamento da publicação não influenciou os resultados. Em terceiro lugar, verificou-se uma considerável heterogeneidade entre os estudos. Contudo, considerando que as evidências para o ARS são consistentes entre os estudos, apesar dos diferentes cenários e populações, não acreditamos que isto tenha influenciado as nossas conclusões. Quarto, os estudos incluídos nesta revisão utilizaram o ARS, ACB, ADS, e a lista de Chew. Embora estas sejam as escalas mais frequentemente utilizadas na investigação, existem outras escalas e não se sabe se estas escalas estão associadas ao delírio. Além disso, a lista de Mastigar e as versões modificadas do ACB e ARS só foram utilizadas em 1 estudo cada 20,23,24; portanto, é necessária a confirmação dos resultados. Em quinto lugar, esta revisão identificou apenas 2 estudos que investigam a possível associação entre o ADB e a gravidade do delírio,10,12 o que dificulta a capacidade de tirar conclusões. São necessários mais estudos neste campo. Os principais pontos fortes desta revisão são a pesquisa abrangente, que foi realizada em múltiplas bases de dados, e a inclusão, que se limitou a estudos em que a pontuação do BAD foi calculada.

Conclusões e Implicações

Os resultados desta revisão sistemática demonstram provas consistentes de que o BDA medido com o ARS está associado ao delírio. Também, com as versões modificadas do ARS e do ACB, foi encontrada uma associação entre o ADB elevado e o delírio, mas estas descobertas precisam de confirmação. Os resultados actuais sugerem que o ARS pode ser uma ferramenta útil para identificar pessoas em risco acrescido de delírio. São necessários estudos futuros para investigar se revisões regulares de medicamentos com o ARS, tanto na comunidade como no hospital, irão reduzir o delírio.