

# FARMACOLOGIA E TERAPÊUTICA NA VELHICE

*Milton Luiz Gorzoni e Maria Cristina Guerra Passarelli*

## INTRODUÇÃO

A proporção de idosos vem crescendo na população mundial devido à associação da redução progressiva dos índices de mortalidade e das taxas de fecundidade. O Brasil acompanhou esse processo demográfico a partir da década de 1960, sendo que já se observa crescente demanda em serviços de saúde decorrente de doenças crônico-degenerativas prevalentes na terceira idade. Individual ou comunitariamente, envelhecimento significa mudanças biológicas, econômicas e sociais que criam incapacidades físicas e mentais e aumentam a morbidade e a mortalidade. Essas circunstâncias provocam a constante observação na prática clínica de idosos sob efeito de vários fármacos simultaneamente. Conceituando-se polifarmácia como a utilização de dois ou mais medicamentos de uso contínuo por períodos acima de 240 dias ao ano, é freqüente o relato de percentuais acima de 40,0% de populações idosas abrangidas por esse conceito. Embora importante mercado consumidor, pacientes em idades mais avançadas são normalmente excluídos de amplos estudos farmacológicos. Note-se ainda que a maioria dessas pesquisas normalmente não ultrapassa o período de um ano de seguimento, impossibilitando-as de analisar os efeitos correlacionados ao uso crônico dos medicamentos, fato comum em idosos. Há poucos anos surgiu o interesse em se determinarem alterações que o envelhecimento produz em vários aspectos da farmacologia clínica e as principais delas serão objeto de discussão neste capítulo.

## O PACIENTE

O freqüente encontro de idosos com múltiplas queixas e doenças provoca o uso paralelo e constante de vários medicamentos ao mesmo tempo. Tendo em vista que o risco de efeitos colaterais e de interações medicamentosas é proporcional ao número de fármacos consumidos, tal situação é comum nessa faixa etária. Repetidas explicações e orientações sobre polifarmácia auxiliam a detectá-la precocemente, notadamente pela alta prevalência de idosos com alterações visuais, auditivas, osteoarticulares e cognitivas que podem dificultar a administração correta de medicamentos. Deve-se ainda ter em conta que muitas vezes o paciente dessa faixa etária vive sozinho ou com outra pessoa, cônjuge ou filho em idade avançada também, igualmente passível de apresentar dificuldades na compreensão de novos esquemas terapêuticos. Igual

cuidado se impõe com cuidadores profissionais, visto que em muitos casos eles são leigos dispostos a auxiliar, mas sem formação técnica adequada para isso. Pacientes dessa faixa etária também apresentam tendência à automedicação, muitas vezes não relatada em avaliações mais superficiais, notadamente de fármacos sintomáticos como laxantes, analgésicos e antiinflamatórios. Sobreponem-se ao descrito anteriormente mudanças de padrões farmacocinéticos e farmacodinâmicos relacionados ao envelhecimento humano de capital importância na avaliação desses pacientes.

## Farmacocinética

A compreensão das mudanças produzidas pelo envelhecimento na farmacocinética é primordial para a boa assistência ao idoso. Dosagens e padrões terapêuticos necessitam de atenção devido a alterações relacionadas com processos intrínsecos à terceira idade. Esses dados, quando ignorados, podem provocar graves complicações e aumentar a mortalidade desses pacientes. Como a farmacocinética analisa a relação fármaco—corpo humano quanto a absorção, distribuição, metabolismo e excreção, deve-se também ter em mente que cada organismo apresenta variações farmacocinéticas individuais e como o envelhecer não é homogêneo nem constante, individual e coletivamente, a posologia desses pacientes necessita de cuidados que serão discriminados em outra seção deste capítulo.

## ABSORÇÃO

A absorção sistêmica do fármaco depende de fatores extrínsecos, como sua forma e dosagem, que podem ser controlados, e de aspectos intrínsecos da anatomia e fisiologia do sítio de absorção, relacionados à dinâmica do envelhecimento. Envelhecer provoca, no sistema digestório, alterações com potencial de interferência na absorção, particularmente pelo fato de que nela há a necessidade de coordenações simultâneas e/ou sequenciais complexas. Por outro lado, alterações de absorção relacionadas com a idade não são uniformemente encontradas em todos os idosos, devendo assim ser consideradas em circunstâncias peculiares a cada caso, como discriminado adiante.

A utilização da mucosa oral como via de absorção apresenta vantagens, como a entrada do fármaco diretamente na circulação sistêmica sem a transposição do trato gastrointestinal e da primeira



passagem hepática. Essa via é muitas vezes mais confortável e conveniente do que as de outras formas de administração, notadamente em medicamentos cardiovasculares, analgésicos e psicofármacos. Problemas comuns na terceira idade, como falhas de dentição, disgeusia, xerostomia e atrofia da mucosa oral podem levar a alterações de absorção de medicamentos de uso bucal ou sublingual. Também frequentes nessa faixa etária, presbitesôfago e outros distúrbios na deglutição propiciam risco de lesões no órgão e início de degradação do fármaco antes do seu local correto de absorção. Percentuais entre 5,0 e 10,0% da população idosa caucasiana apresentam aumento do pH gástrico, provocado pela diminuição da produção basal e máxima de ácido clorídrico. Isso interfere na ionização e na solubilidade de certos medicamentos como, por exemplo, cetoconazol, ampicilina e ferro. Mesmo tendo-se em conta as dificuldades práticas de separar efeitos relativos às doenças e ao envelhecer, nota-se que a idade diminui a motilidade gastrointestinal, podendo, dessa forma, prolongar o tempo de absorção e/ou aumentar a degradação de medicamentos relacionada com a ação do ácido clorídrico. Provoca também esvaziamento intestinal mais lento. Ocorre ainda a redução na superfície da mucosa gastrointestinal e de seu fluxo sanguíneo e da circulação esplâncnica, retardando assim a absorção de vários fármacos. Análises sobre permeabilidade intestinal passiva consideram que a idade provavelmente não interfere na absorção da maioria dos medicamentos por essa via. Em contrapartida, o transporte ativo de vários nutrientes como glicose, cálcio e vitamina B<sub>12</sub> está diminuído no mesmo local. Finalmente, diminui o efeito da primeira passagem hepática, interferindo na disponibilidade dos fármacos na circulação sistêmica.

As alterações descritas e suas relações com a absorção de medicamentos não interferem na terapêutica usual na maioria dos pacientes idosos. Acredita-se que isso decorra da necessidade de grandes reduções na área de mucosa gastrointestinal, não usuais no envelhecimento normal. Recomendam-se, no entanto, avaliações periódicas da administração oral de fármacos em idosos, tendo em vista o potencial de influência nos mecanismos de absorção que o trinômio idade-doenças-medicamentos pode provocar.

Idosos com limitações físicas importantes, seqüelas, atrofia muscular ou com síndrome do imobilismo apresentam normalmente menor massa e vascularização muscular. Essas circunstâncias podem interferir na absorção de fármacos por via intramuscular. Mesmo medicamentos por via conjuntival podem sofrer alterações de absorção devido à má perfusão ocular.

## DISTRIBUIÇÃO

O envelhecimento provoca mudanças de composição corporal que merecem ser consideradas na análise de distribuição dos medicamentos. Observa-se aumento de tecido adiposo, de 15,0 para 30,0% do peso corporal total entre os 25 e 75 anos de idade. Dessa forma, medicamentos lipossolúveis, como vários psicofármacos, acumulam-se e são liberados mais lentamente, gerando aumento de tempo de ação e meia-vida em idosos. Aproximadamente no mesmo período etário a massa tissular total decresce 30,0%, principalmente devido à redução da musculatura esquelética. A perda de tecido muscular esquelético terá efeitos no cálculo da função renal pela creatinina sérica e será discutida na seção deste capítulo sobre excreção de fármacos. Há também diminuição do volume de água corporal total, particularmente do meio intracelular, chegando a ser 20,0% menor em septuagenários. Isso provoca, em medicamentos hidrossolúveis, como aminoglicosídeos e digitálicos, baixo volume de distribuição com altas concentrações plasmáticas e efeitos medicamentosos mais potentes. Devido a essas alterações de composição corporal, doses maiores de medicamen-

tos lipossolúveis e doses menores de substâncias hidrossolúveis podem ser necessárias, particularmente por via endovenosa, para que esses fármacos apresentem efetividade em idosos.

Medicamentos como sulfoniluréias, antiinflamatórios não-hormonais e anticoagulantes orais são habitualmente transportados por proteínas plasmáticas, principalmente albumina. O envelhecimento associado a quadros de desnutrição e doenças graves reduz progressivamente a albuminemia, possibilitando o aumento das frações livres desses fármacos e aumentando o risco de toxicidade medicamentosa. Concomitantemente ao decréscimo de albumina, nota-se aumento de glicoproteína ácida alfa-1, marcador de processos inflamatórios crônicos comuns na terceira idade, que colabora assim para manter a pressão oncótica plasmática dentro de valores normais. Ocorre porém que, como fármacos básicos são tamponados pela glicoproteína ácida alfa-1, têm-se relatado reduções de frações livres e biologicamente ativas de medicamentos como propranolol e lidocaína.

As alterações de composição corporal e plasmática mencionadas podem interferir em prescrições usuais e em fármacos de ampla utilização. Cabe assim, na prescrição para pacientes idosos, levar em consideração esses dados na definição de doses e intervalos de administração medicamentosa.

## METABOLISMO

Biotransformação ou metabolismo de fármacos é a conversão de medicamentos em metabólitos pelo fígado. O envelhecimento provoca alterações neste órgão, como a redução de massa tissular, peso e volume hepático de 20,0 a 40,0% entre 20 e 80 anos de idade, com decréscimo equivalente de fluxo sanguíneo hepático e esplâncnico. Desenvolve-se assim menor reserva funcional do fígado e diminuição no metabolismo de fármacos fluxo-dependentes. Observam-se então menor depuração medicamentosa e maiores concentrações séricas de vários fármacos como furosemida, propranolol e verapamil, o que provoca a intensificação de seus efeitos farmacológicos. Têm-se duas fases principais na biotransformação: fase I, que converte medicamentos em metabólitos ativos ou inativos, e fase II, que estabelece graus de polaridade e hidrossolubilidade para colaborar na excreção dessas substâncias pelas fezes e urina. O envelhecimento diminui progressivamente a capacidade de ação da fase I, provocando maiores meias-vidas de medicamentos como os benzodiazepínicos. O metabolismo hepático também sofre reduções devido a fatos comuns na terceira idade, como o predomínio do sexo feminino, múltiplas doenças e uso simultâneo de vários fármacos e suas potenciais interações medicamentosas. Clinicamente não há como determinar essas alterações, tendo em vista que testes usuais de função hepática não sofrem modificações significativas em idosos. Deve-se isso à manutenção qualitativa das atividades enzimáticas por grama de tecido hepático, dificultando assim a avaliação individual da biotransformação. Diante dessas circunstâncias, vários autores sugerem que a dose inicial de fármacos com metabolização hepática em idosos sofra redução de 30,0 a 40,0% em relação à preconizada para adultos de meia-idade.

## EXCREÇÃO

Idosos normais mantêm condições de estabilidade na homeostase basal interna apesar de alterações morfológicas e funcionais dos rins. O mesmo não ocorre em situações de estresse, como desidratação e outros quadros agudos, uso de medicamentos nefrotóxicos ou doenças como hipertensão arterial e diabetes mellitus, quando é observada, com frequência, deterioração da função renal nessa faixa etária. Diante do fato de que o sistema gênito-uri-



nário, durante o envelhecimento, perde progressivamente sua reserva funcional, ações terapêuticas devem procurar minimizar sobrecargas relativas à excreção renal.

A senilidade renal apresenta dados curiosos, como perda de massa renal, particularmente cortical, de 20,0 a 25,0% entre a terceira e oitava décadas de vida. Observa-se também redução da capacidade total de filtração glomerular e de concentração urinária máxima devido ao desenvolvimento de esclerose glomerular e nas arteríolas aferentes associada à fibrose intersticial com perda tubular.

O envelhecimento provoca, em medicamentos de excreção renal como digoxina, aminoglicosídeos e lítio, progressivo aumento de suas meias-vidas, pelo fato de que a taxa de filtração glomerular decresce aproximadamente 9,0% a cada década de vida após os 30 anos de idade. Como há redução simultânea da massa muscular esquelética e da taxa de filtração glomerular, as concentrações séricas de creatinina podem não refletir corretamente essa taxa. Avaliações da função renal, se baseadas apenas no valor da creatinina sérica, contribuem constantemente para a administração de doses excessivas de fármacos com potencial de nefrotoxicidade em idosos. Contorna-se esse problema lançando-se mão de normogramas e fórmulas, das quais a mais conhecida é a de Cockcroft e Gault:

$$\text{Clearance de creatinina} = \frac{(140 - \text{idade [anos]}) \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg\%)}} \times 0,85 \text{ (mulheres)}$$

Utilizando-se essa fórmula em dois hipotéticos pacientes do sexo masculino com idades de 30 e 70 anos, respectivamente, e ambos com 70 quilogramas de peso e 1,0 mg/dl de creatinina sérica, o *clearance* de creatinina será de 106,94 ml/min para o primeiro e de 68,05 ml/min para o segundo. Se esses pacientes necessitassem de vancomicina, calculando-se sua dose total diária pela fórmula de Nielson ( $[\text{clearance de creatinina} \times 15] + 150 = \text{mg de vancomicina/dia}$ ), a dosagem do adulto jovem seria de 1.754,1 mg/dia e a do idoso seria de 1.170,75 mg/dia, ou seja, um terço de dose menor para o septuagenário.

Outros aspectos da função renal também são alterados com o envelhecimento, tais como a perda de até 50,0% do fluxo plasmático renal entre a quarta e nona décadas de vida. Observa-se então formação de circulações colaterais e maior predisposição renal a distúrbios circulatórios associados a quadros de insuficiência cardíaca e hipotensão postural. Mesmo medicamentos aparentemente inocentes, como antiinflamatórios não-hormonais, podem provocar piora da função renal em idosos devido a sua ação inibitória em prostaglandinas, que são as maiores responsáveis, nesse segmento etário, pelo controle dos efeitos vasoespásticos renais de renina na filtração glomerular. Esse processo de redução do fluxo plasmático renal provoca ainda menor produção de renina-aldosterona pelo aparelho justaglomerular em idosos, diminuindo sua capacidade de ação em circunstâncias clínicas que apresentem perda de volume sérico, hipercalcemia ou a necessidade do uso de diuréticos poupadores de potássio.

## Farmacodinâmica

Define-se farmacodinâmica como a mensuração e a determinação do tipo, intensidade e duração do efeito de uma concentração determinada de um fármaco em seu sítio de ação. Contrariamente aos aspectos farmacocinéticos do envelhecimento, que se iniciam na quarta década de vida, alterações farmacodinâmicas

surtem habitualmente em idades acima de 70 anos, particularmente as associadas a receptores específicos. As principais dessas alterações podem ser classificadas nos dois grupos discriminados a seguir.

## ALTERAÇÕES EM MECANISMOS HOMEOSTÁTICOS

Idosos apresentam normalmente maior sensibilidade a vários tipos de medicamentos, como anticolinérgicos, hipotensores, psicofármacos e imunodepressores. Deve-se isso ao declínio de várias funções orgânicas como, por exemplo, a menor sensibilidade do sistema nervoso autônomo, que possibilita o desenvolvimento freqüente de distúrbios de controle pressórico, vesical e intestinal. Também há alterações na barorregulação que interferem no controle postural e na termorregulação, gerando maior propensão à hipotermia e menor capacidade de produzir hipertermias. Distúrbios cognitivos relacionados a quadros demenciais e depressivos podem progredir a *delirium* devido a ações medicamentosas. Da mesma forma, a imunossenescência interfere em respostas notadamente de imunidade celular e alterações metabólicas aumentam a intolerância à glicose.

## MODIFICAÇÕES EM RECEPTORES E SÍTIOS DE AÇÃO

Fármacos e seus agonistas interagem com receptores celulares provocando, via ligações enzimáticas, amplificação de respostas específicas na estrutura tissular e alterações na homeostase. O envelhecimento, embora de forma não uniforme, pode interferir em várias etapas farmacodinâmicas entre o encontro do medicamento com seu receptor específico e a resposta final orgânica. Mesmo sendo campo de pesquisa relativamente novo, os dados mais sólidos encontrados na literatura consultada apontam alterações produzidas pela idade em receptores colinérgicos, alfa e beta-adrenérgicos e GABA. Justifica-se assim o encontro de diferenças de afinidade e de capacidade reativa em idosos a fármacos como benzodiazepínicos e atropina.

## IATROGENIA: REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

### Definição, Epidemiologia e Classificação

Embora os potenciais benefícios dos medicamentos sejam inquestionáveis, há que se reconhecer que não existem fármacos completamente seguros e que mais da metade das iatrogenias sofridas por pacientes idosos tem relação com a terapêutica. A reação adversa a medicamentos (RAM), principal tipo de iatrogenia, é definida como a resposta nociva e não intencional ao uso de um medicamento que ocorre em associação a doses normalmente empregadas em seres humanos para profilaxia, diagnóstico e tratamento de doenças e para a modificação de uma função fisiológica, excluídos os casos de falha terapêutica.

Para melhor conhecer o impacto das reações adversas na saúde pública, é importante a determinação de suas características quanto à gravidade e à freqüência. Apesar de a maioria apresentar grau leve a moderado, pouco mais de um terço corresponde às reações sérias — que põem a vida em risco, prolongam a internação ou lhe constituem a causa ou provocam seqüelas permanentes ou significativas. De fato, 2 a 5% das RAM levam ao óbito, cabendo como exemplos a hemorragia digestiva alta por antiinflamatórios não-hormonais ou corticosteróides e as arritmias secundárias à intoxicação digitalica, ressaltando que os medicamentos citados são amplamente consumidos por idosos. Se as reações adversas fossem agrupadas, se classificariam em quinto lugar entre todas as



causas de óbito. Já quanto à sua frequência, tem sido demonstrado que acometem 10 a 20% de todos os pacientes hospitalizados e que constituem a própria causa das admissões hospitalares em 3 a 6% dos pacientes de todas as idades e em 3 a 24% da população idosa.

Os dados expostos assumem ainda maior relevância ao se ponderar que até 90% das reações adversas sofridas por idosos são do tipo A – esperadas, dose-dependentes e relacionadas aos próprios efeitos farmacológicos dos medicamentos. Tais reações podem ocorrer pela própria ação terapêutica do medicamento, como o sangramento por anticoagulantes ou a hipoglicemia por insulina, ou devido ao resultado de uma propriedade farmacológica independente da ação terapêutica, como a constipação e a retenção urinária frequentemente decorrentes do uso de antidepressivos tricíclicos. Vale esclarecer que as reações do tipo B, bem mais raras, independem da dose ou das propriedades farmacológicas dos medicamentos, sendo em geral imunomediadas ou de base genética, tomando como exemplos, respectivamente, o choque anafilático e a hipertermia maligna.

### Fatores de Risco

Tendo definido, portanto, as reações adversas como fator prevenível de morbidade e mortalidade, e também levando em conta não só sua elevada prevalência na população idosa como os custos gerados e sua importância epidemiológica como possível causa de internação, conclui-se que os geriatras devem estar plenamente habilitados a diagnosticá-las e a tratá-las, se for o caso. O primeiro passo para o diagnóstico corresponde à identificação dos grupos de risco. Conforme se verá a seguir, o perfil da população idosa, por reunir a maioria das características descritas como fatores de risco, é extremamente suscetível às possíveis consequências adversas dos medicamentos. Quanto aos fatores de risco, usa-se dividi-los em dois grandes grupos, a saber, os dependentes do paciente e os relacionados aos medicamentos.

Dentre os intrínsecos ao paciente, destacam-se as **alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas** inerentes ao envelheci-

mento – descritas anteriormente e resumidas no Quadro 97.1 –, que devem sempre ser consideradas ao escolher o tipo de medicamento e sua dose. Sabe-se que a magnitude do efeito do fármaco está diretamente relacionada à sua concentração sérica e à sensibilidade ao mesmo no sítio de ação, havendo nesse processo influências fisiológicas, homeostáticas e patológicas, modificando a resposta do organismo idoso e tornando-o mais propenso às RAM. O **número de doenças** apresentadas pelo paciente também está associado ao risco de RAM, já tendo sido demonstrado que mais de quatro diagnósticos ativos predispõem ao seu aparecimento. Até o tipo de doença pode atuar como fator de risco, especialmente as **insuficiências renal e hepática**, por aumentarem a chance de o paciente desenvolver reações adversas a medicamentos eliminados por esses órgãos.

Outros fatores predisponentes relatados por vários autores são **sexo feminino** – talvez pelo elevado número de medicamentos consumidos pelas mulheres, embora essa justificativa não seja consensual –, **uso crônico de álcool** e antecedente de **história prévia de RAM**.

Apesar de não guardar relação apenas com a população idosa, a **farmacogenética** merece especial menção, uma vez que a extensa variabilidade interindividual no metabolismo dos medicamentos e respostas aos mesmos constitui causa concreta – embora não bem conhecida – de toxicidade, sendo até 40% de tais diferenças atribuíveis a fatores genéticos. Pacientes portadores de certas mutações de genes do citocromo P450 tendem a apresentar rápido aumento das concentrações séricas de alguns medicamentos mesmo ao usarem doses recomendadas, com risco evidente de reações adversas. Tamanho é o interesse por esses conceitos que se acredita que, no futuro, a prescrição médica possa ser individualizada.

No entanto, o principal fator de risco para reações adversas é o **número de medicamentos**, o que mais uma vez chama a atenção para a relevância do tema na população idosa, considerando suas características bem estabelecidas em termos de polifarmácia. Há uma relação exponencial entre o número de medicamentos e a probabilidade de RAM, o que independe da classe terapêutica

**Quadro 97.1** Alterações Farmacocinéticas e Farmacodinâmicas Próprias do Envelhecimento e Repercussão na Farmacologia Clínica

| Processo Farmacológico | Alterações Observadas                                                                                         | Consequências Farmacológicas                                                                                                                                                                                     |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Absorção               | ↓ número de células de absorção<br>↑ pH gástrico<br>↓ motilidade do trato digestório<br>↓ trânsito intestinal | Absorção de fármacos não sofre alterações significativas                                                                                                                                                         |
| Distribuição           | ↑ massa de gordura<br>↓ massa hídrica<br>↓ albumina sérica (idosos frágeis)                                   | ↑ meia-vida de fármacos lipossolúveis (p. ex., benzodiazepínicos)<br>↓ volume de distribuição de fármacos hidrossolúveis (p. ex., digoxina)<br>↑ fração livre de fármacos ligados à albumina (p. ex., fenitoína) |
| Metabolismo            | ↓ massa hepática e fluxo sanguíneo hepático<br>↓ atividade do citocromo P450                                  | ↓ metabolismo de fármacos fluxo-dependentes (p. ex., nitratos)<br>↓ metabolismo oxidativo (p. ex., quinidina)                                                                                                    |
| Excreção               | ↓ massa renal total<br>↓ fluxo plasmático renal<br>↓ taxa de filtração glomerular                             | ↓ clearance dos fármacos de excreção renal                                                                                                                                                                       |
| Receptores             | ↓ da maioria deles (p. ex., colinérgicos)                                                                     | Sensibilidade alterada (p. ex; a fármacos de ação no SNC)                                                                                                                                                        |
| Homeostase             | ↓ de várias funções orgânicas (p. ex., reflexo barorreceptor)                                                 | ↑ risco de hipotensão ortostática pelo uso de anti-hipertensivos                                                                                                                                                 |



desses medicamentos e das doenças de base dos pacientes. O elevado número de medicamentos também se reveste de importância por aumentar o risco de **interações medicamentosas** e do **uso de medicamento inapropriado para idosos**, ambas situações altamente prevalentes como causa de RAM. Uma interação de medicamentos corresponde à alteração na magnitude ou na ação de determinado fármaco devido à presença de outro, o que tanto pode reduzir a eficácia de um ou de ambos quanto desencadear novo efeito, não observado com o uso isolado de qualquer dos medicamentos. Além da polifarmácia, outra característica pertinente à população idosa que tem mostrado influência em interações é o número de médicos prescritores envolvidos no atendimento, observando-se redução do risco quando a prescrição fica a cargo de um único profissional. Convém lembrar que nem todas as interações resultam em eventos adversos, sendo algumas até desejáveis, como as que ocorrem entre vários fármacos usados simultaneamente para controle da hipertensão arterial ou do *diabetes mellitus*. Por outro lado, há interações potencialmente letais, citando como exemplos o aumento do risco de sangramento secundário ao emprego conjunto de ácido acetilsalicílico e heparina e a hiperpotassemia pela associação entre captopril e espironolactona. O conhecimento de tais possíveis complicações, porém, não deve impedir a prescrição de medicamentos com risco de interagir, caso exista indicação bem fundamentada e as doses sejam rigorosamente mensuradas, cabendo ao médico assistente a monitorização criteriosa dos parâmetros clínicos e, quando possível, das concentrações séricas dos medicamentos.

Já o conceito de medicamento inapropriado repousa na constatação da existência de medicamentos pouco seguros para idosos, em sua maioria os que apresentam baixo índice terapêutico, ou seja, a concentração sérica terapêutica e a concentração tóxica são muito próximas. A partir do início dos anos 1990 vêm sendo propostos critérios com o objetivo de definir os medicamentos a evitar ao prescrever para idosos, sendo os mais empregados os descritos por Beers e os canadenses. Infelizmente, vários desses medicamentos integram a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) do Ministério da Saúde, com o agravante

que, para determinadas classes terapêuticas, os únicos medicamentos padronizados são inapropriados, como, por exemplo, os anti-histamínicos: apenas a prometazina e a dexclorfeniramina estão disponíveis. Assim, não chegam a causar surpresa os resultados de pesquisa recentemente publicada, realizada em hospital público da Grande São Paulo, segundo os quais 67% dos idosos receberam prescrição de medicamento inapropriado, bem superior à descrita na literatura; ressalte-se que o uso de tais medicamentos foi inevitável, por corresponderem eles à única opção terapêutica para certas doenças. Outra observação interessante referente aos medicamentos inapropriados é o relato, por vários autores, de diferenças significativas quanto à sua prescrição conforme a faixa etária de idosos, sendo esta menos freqüente para pacientes com 80 anos ou mais. Acredita-se ser maior a cautela ao prescrever medicamentos de alto risco para os muito idosos, teoricamente mais vulneráveis, para os quais se preferem medicamentos com perfil mais seguro. Espera-se estender no futuro esse cuidado a toda a população idosa.

Constam do Quadro 97.2 os medicamentos inapropriados de uso mais comum e suas possíveis conseqüências.

## Diagnóstico

Uma vez identificada a população sob maior risco, o passo seguinte vem a ser o reconhecimento das reações adversas a medicamentos, o que nem sempre é fácil ou simples, já que estas podem se mostrar sob diversas formas, variando, por exemplo, de quadros inespecíficos – como confusão mental, anorexia, tendência a quedas de repetição – a alterações bioquímicas – hipo e hiperglicemia, hipo e hiperpotassemia e tantas outras. Tem-se, portanto, que é recomendável pensar em RAM como diagnóstico diferencial de qualquer novo sintoma, sinal ou alteração de exame laboratorial apresentados pelo paciente, quer isso se perceba ambulatorialmente, durante uma hospitalização ou no próprio momento da internação. Para o diagnóstico de RAM, é fundamental estabelecer uma relação causal entre o evento observado e o medicamento suspeito, para o que devem ser avaliados os seguintes aspectos:

**Quadro 97.2** Medicamentos Potencialmente Inapropriados para Idosos

| Medicamentos                                                     | Possíveis Conseqüências                                                               |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Antidepressivos tricíclicos (amitriptilina)                      | efeitos anticolinérgicos e hipotensão ortostática                                     |
| Antiagregantes plaquetários (dipiridamol)                        | eventos adversos no SNC (e a eficácia das doses toleradas por idosos é duvidosa)      |
| Anti-histamínicos (prometazina, dexclorfeniramina)               | propriedades anticolinérgicas potentes; sedação prolongada                            |
| Anti-hipertensivos (metildopa)                                   | exacerbação de quadros depressivos; bradicardia                                       |
| Inibidores seletivos de recaptação da serotonina (fluoxetina)    | estimulação do SNC, agitação e distúrbios do sono                                     |
| Antiarrítmicos (amiodarona)                                      | alterações do intervalo QT; arritmias graves (p. ex., <i>torsade de pointes</i> )     |
| Antiinflamatórios não-hormonais (indometacina, fenilbutazona)    | agranulocitose e eventos adversos no SNC                                              |
| Hipoglicemiantes orais (clorpropamida)                           | hipoglicemia prolongada e síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético |
| Bloqueadores de canais de cálcio (nifedipina de meia-vida curta) | hipotensão; constipação                                                               |
| Benzodiazepínicos de meia-vida longa (diazepam, flurazepam)      | sedação; possibilidade de quedas e fraturas                                           |
| Digoxina (em dose > 0,125 mg)                                    | maior risco de toxicidade digitalica                                                  |

Adaptado de Fick DM, Cooper JW, Wade WE et al. 2003.



- sequência cronológica: determinação do período de tempo transcorrido entre o uso do medicamento e o aparecimento da reação e, principalmente, a confirmação do início do uso precedendo o quadro suspeito;

- plausibilidade farmacológica: análise das propriedades farmacológicas do medicamento e se estas poderiam explicar o evento considerado; existência na literatura de relatos prévios descrevendo aquela reação;

- efeito da retirada do medicamento suspeito: determinação da evolução da reação após a suspensão do medicamento;

- efeito da reintrodução do medicamento suspeito: comprovação do reaparecimento da reação após a reintrodução do medicamento, quando esta ocorrer;

- existência de causa alternativa: investigação quanto a possíveis causas alternativas do evento suspeito que não o medicamento.

Todos esses conceitos poderão ser mais bem compreendidos por meio da descrição de alguns casos bem ilustrativos, conforme exposto a seguir.

**Caso 1.** Paciente do sexo masculino, 72 anos, hipertenso em tratamento ambulatorial, medicado com captopril 50 mg/dia, queixa-se depois de 30 dias de tosse seca que desaparece com a suspensão do medicamento; após algumas semanas é tentada sua reintrodução, voltando o paciente a referir tosse. Nega antecedente de tabagismo ou de doenças respiratórias e não usa outros medicamentos.

Interpretação: a relação temporal compatível e a plausibilidade farmacológica bem conhecida já apontam fortemente para a possibilidade de uma reação adversa, que vem a ser comprovada com a reintrodução do medicamento, embora esta não seja obrigatória para que se suspeite de uma RAM, até pela dificuldade ética implícita nesse procedimento. Note-se ainda que não há causas alternativas outras para o sintoma apresentado que não o próprio medicamento.

**Caso 2.** Paciente do sexo feminino, 69 anos, internada em enfermaria de Clínica Médica há três dias para compensação de insuficiência cardíaca congestiva, medicada com furosemida 40 mg/dia, evolui com hipopotassemia que melhora com a redução da dose do medicamento e que não leva à necessidade de prolongamento da internação. Apresentou ainda alguns episódios de vômito atribuídos a quadro de pancreatite biliar.

Interpretação: os aspectos sugestivos de RAM correspondem à sequência temporal plausível, às propriedades farmacológicas do medicamento suspeito e à melhora da reação com a redução da dose; há, no entanto, evidência de causa alternativa para a hipopotassemia – os vômitos – tornando menos provável a hipótese de RAM, ainda que se possa suspeitar de sua existência. Vale também observar que o quadro não preenche critérios para reação séria.

**Caso 3.** Paciente do sexo feminino, 75 anos, diabética, é internada de urgência com o diagnóstico de coma hipoglicêmico, referindo uso de clorpropamida 500 mg/dia há vários anos e negando o uso de outros hipoglicemiantes ou de insulina.

Interpretação: trata-se de reação séria – pois constitui a própria causa da internação e pode levar ao óbito –, com o agravante de ter sido provocada por medicamento considerado inapropriado para idosos.

**Caso 4.** Paciente do sexo feminino, 65 anos, após consulta ambulatorial de rotina recebe a prescrição de ezetimibe 10 mg/dia para controle de hipercolesterolemia, vindo após 90 dias a apresentar anemia megaloblástica. Após descartadas todas as possíveis causas alternativas para o evento observado, optou-se pela suspensão do ezetimibe, com progressiva normalização dos valores hematológicos.

Interpretação: embora não existam até o momento relatos semelhantes na literatura, a suspeita de RAM é obrigatória neste caso, considerando-se a temporalidade compatível, a melhora com a suspensão e a ausência de outras causas. O achado de reações adversas desconhecidas a medicamentos de introdução recente no mercado é uma possibilidade sempre a ser cogitada, lembrando da necessidade de atenção constante quando do uso de tais medicamentos em pacientes idosos.

## Conduta

Todo aquele profissional que desenvolver uma alto grau de suspeita de RAM certamente identificará várias delas, devendo, portanto, saber como abordá-las. Obviamente a situação preferível seria a sua prevenção, cuja primeira medida corresponde à introdução cautelosa dos medicamentos: avaliar a sua indicação, escolher os de perfil mais seguro, calcular rigorosamente a dose a empregar, evitar a prescrição simultânea de novos medicamentos e de interações e explicar detalhadamente ao paciente ou a seu cuidador cada item da prescrição médica. Durante o acompanhamento posterior, lembrar de suspender medicamentos que não surtiram o efeito desejado e os indicados apenas por determinados períodos, bem como monitorizar as concentrações séricas de medicamentos de índice terapêutico estreito.

Apesar de todos esses cuidados, a possibilidade do aparecimento de RAM não pode ser excluída, principalmente naqueles pacientes de maior risco, sendo em geral aconselhável a suspensão do medicamento implicado ou a redução de sua dose. O uso de outro medicamento para tratar uma RAM é inevitável em alguns casos, como a necessidade da reposição de potássio ou da administração de glicose para pacientes portadores de quadros de hipopotassemia ou hipoglicemia, embora a duração de tais medidas deva ser limitada, até pelo risco de desencadeamento de *cascata iatrogênica*. Merecem especial comentário as RAM sérias desencadeadas por medicamentos essenciais ao tratamento de doenças potencialmente letais, como a hemorragia digestiva secundária ao uso de corticosteróides em pacientes portadores de neoplasias ou colagenoses graves, cabendo aí o bom senso para avaliar, caso a caso, a indicação de outro medicamento e o momento adequado para a reintrodução do corticosteróide, sempre que possível em doses menores.

## Notificação

Finalmente, há que se salientar a importância da adoção do hábito da notificação espontânea das reações adversas a medicamentos – especialmente as sérias e as desconhecidas – aos órgãos oficiais de farmacovigilância: a Anvisa, por meio do site [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br), e, no estado de São Paulo, o Centro de Vigilância Sanitária – [www.cvs.saude.sp.gov.br](http://www.cvs.saude.sp.gov.br). De fato, a questão da segurança dos medicamentos é um processo sem retorno: desde a tragédia da talidomida, em 1961, a Organização Mundial da Saúde tem coordenado ações internacionais direcionadas à criação de políticas rigorosas de monitorização de todos os medicamentos disponíveis no mercado, função que é regulada pelos órgãos de farmacovigilância. Entende-se por farmacovigilância o conjunto de atividades destinadas a detecção, avaliação, compreensão e prevenção de eventos adversos ou quaisquer outros possíveis problemas relacionados a medicamentos, sendo seu principal objetivo a implantação do uso racional de medicamentos. Para tanto, é essencial a geração de conhecimentos que permitam o desenho do perfil das RAM em cada população e dos principais medicamentos implica-



dos, particularmente as RAM sérias e aquelas não identificadas na fase pré-comercialização.

No momento, a vigilância pós-comercialização de medicamentos é realizada pelos centros nacionais de farmacovigilância, que se reportam ao Centro Internacional de Monitorização de Medicamentos de Uppsala, na Suécia, cuja principal função é a administração da base de dados internacional de notificações de RAM recebidas dos centros nacionais. O Brasil é membro integrante do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da Organização Mundial da Saúde desde agosto de 2001. Outra iniciativa brasileira desenvolvida com a pretensão de ampliar a rede nacional de notificações é o Projeto Hospitais Sentinela, criado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária em parceria com os maiores hospitais do país. Esse projeto tem possibilitado a formação de uma rede de hospitais terciários distribuídos em todo o Brasil, motivada e treinada para a notificação não apenas de reações adversas a medicamentos mas também de queixas técnicas relacionadas a todos os tipos de equipamentos, materiais e produtos utilizados em saúde. As informações produzidas são incluídas no Sistema Nacional de Vigilância Sanitária Pós-comercialização, com a finalidade de subsidiar a Anvisa nas ações de regularização desses produtos.

A expansão do conhecimento científico sobre segurança de medicamentos pode ser atribuída às políticas de saúde e ao maior interesse acadêmico por essa área. Em muitas instituições médicas, principalmente nos países desenvolvidos, a monitorização de RAM é reconhecida como atividade essencial para garantia de qualidade. É preciso ainda propiciar maior integração da farmacovigilância com a prática clínica, em especial a geriátrica, para o que é indispensável a conscientização de todos os profissionais envolvidos nos cuidados com idosos.

## BIBLIOGRAFIA

- Atkin PA, Veitch PC, Veitch EM et al. The epidemiology of serious adverse drug reactions among the elderly. *Drugs & Aging*, 1999; 14(2):141-152.
- Beck LH. The aging kidney: defending a delicate balance of fluid and electrolytes. *Geriatrics*, 2000; 55:26-32.
- Braga TBT, Pfaffenbach G, Weiss DPL, Barros MBA, Bersten-Mendes, G. Point prevalence of drug prescriptions for elderly and non-elderly inpatients in a teaching hospital. *Sao Paulo Med J*, 2004; 122(2):48-52.
- Chaimowicz F. A saúde dos idosos brasileiros às vésperas do século XXI: problemas, projeções e alternativas. *Rev Saúde Pública*, 1997; 31(2):184-200.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 1976; 16:31-41.
- Coelho Filho JM, Marcopito LF, Castelo A. Perfil de utilização de medicamentos por idoso em área urbana no Nordeste do Brasil. *Rev Saúde Pública*, 2004; 38(4):557-564.
- Cusack BJ. Drug therapy in older persons. In: van Boxtel CJ, Santos B, Edwards R. (eds). *Drug Benefits and Risks: International Textbook of Clinical Pharmacology*. London: John Wiley & Sons, 2001, pp. 175-209.
- Cusack BJ. Pharmacokinetics in older persons. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2004; 2(4):274-302.
- Garrido R, Menezes PR. O Brasil está envelhecendo: boas e más notícias por uma perspectiva epidemiológica. *Rev Bras Psiquiatr*, 2002; 24(Supl1):3-6.
- Gill S, Liu B. How to avoid dangerous medication prescribing practices. *Geriatrics Aging*, 2001; 4:18-19.
- Davies DM. History. In: Davies DM, Ferner RE, de Glanville H (eds). *Davies's Textbook of Adverse Drug Reactions*, 5 ed. London: Chapman & Hall Medical, 1998, pp. 1-5.
- Dergal J, Rochon PA. The challenges of prescribing drug therapy to older people. *Geriatrics Aging*, 2001; 4:7.
- Dukes MNG, Aronson JK (eds). *Meyler's Side Effects of Drugs*, 14 ed. New York: Elsevier Science, 2000.
- Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. *Lancet*, 2000; 356(9237):1255-1259.
- Fick DM, Cooper JW, Wade WE et al. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Arch Intern Med*, 2003; 163(22):2716-2724.
- Giacomin KC, Uchôa E, Firmo JOA, Lima-Costa MF. Projeto Bambuí: um estudo de base populacional da prevalência e dos fatores associados à necessidade de cuidador entre idosos. *Cad Saúde Pública Rio de Janeiro*, 2005; 21(1):80-91.
- Hämmerlein A, Derendorf H, Lowenthal DT. Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly. Clinical implications. *Clin Pharmacokinet*, 1998; 35(1):49-64.
- Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics: an opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy. *J Intern Med*, 2001; 250:186-200.
- Lantz MS. Problems with polypharmacy. *Clinical Geriatrics*, 2002; 10:18-20.
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*, 1998; 279(15):1200-1205.
- Leipzig RM. Keys to maximizing benefit while avoiding adverse drug effects. *Geriatrics*, 2001; 56:30-34.
- Lima-Costa MF, Barreto SM, Giatti L. Condições de saúde, capacidade funcional, uso de serviços de saúde e gastos com medicamentos da população idosa brasileira: um estudo descritivo baseado na Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios. *Cad Saúde Pública Rio de Janeiro*, 2003; 19(3):735-743.
- Mangoni AA, Jackson SH. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*, 2004; 57(1):6-14.
- Martin U, George C. Drugs and the elderly. In: Mann R, Andrews E (eds). *Pharmacovigilance*. London: John Wiley & Sons, 2002, pp. 77-96.
- McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev*, 2004; 56:163-184.
- McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM et al. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *Can Med Assoc J*, 1997; 156(3):385-391.
- Meyboom RHB, Lindquist M, Egberts ACG. An ABC of drug-related problems. *Drug Saf*, 2000; 22(6):415-423.
- Meyer UA. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet*, 2000; 356:1667-1671.
- Mosegui GBG, Rosenfeld S, Veras RP, Vianna CMM. Quality assessment of drug use in the elderly. *Rev Saúde Pública*, 1999; 33:437-444.
- Nóbrega OT, Karnikowski MGO. A terapia medicamentosa no idoso: cuidados na medicação. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2005; 10(2):309-313.
- Onder G, Landi F, Cesari M et al. Inappropriate medication use among hospitalized older adults in Italy: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly. *Eur J Clin Pharmacol*, 2003; 59(2):157-162.
- Onder G, Pedone C, Landi F et al. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc*, 2002; 50(12):1962-1968.
- Oskvig RM. Special problems in the elderly. *Chest*, 1999; 115:158S-164S.
- Passarelli MCG, Jacob-Filho W, Figueras A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population: inappropriate prescription is a leading cause. *Drugs Aging*, 2005; 22(9):767-777.
- Pirmohamed M, Breckenridge AM, Kitteringham NR et al. Adverse drug reactions. *BMJ*, 1998; 316(7140):1295-1298.
- Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ*, 1997; 315(7115):1096-1099.
- Rosenfeld S. Prevalência, fatores associados e mau uso de medicamentos entre os idosos: uma revisão. *Cad Saúde Pública*, 2003; 19(3):717-724.
- Seymour RM, Routledge PA. Important drug-drug interactions in the elderly. *Drugs & Aging*, 1998; 12(6):485-494.
- Swift CG. Pharmacodynamics: changes in homeostatic mechanisms, receptor and target organ sensitivity in the elderly. *Brit Med Bull*, 1990; 46:36-52.