



UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Faculdade de Ciências e Tecnologia



*Alterações farmacológicas
na terapêutica geriátrica*

Cátia Alexandra Duarte Alves

Dissertação para a obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação do Mestre João Rocha

2012



UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Faculdade de Ciências e Tecnologia

*Alterações farmacológicas
na terapêutica geriátrica*

Cátia Alexandra Duarte Alves

Dissertação para a obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação do Mestre João Rocha

2012



Alterações farmacológicas na terapêutica geriátrica

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

Copyright[®]

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho, através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.



Agradecimentos

Primeiro que tudo, aos meus pais. Sem o seu esforço, apoio e motivação, nunca teria conseguido chegar a este ponto.

À minha irmã, Melissa, que apesar de todas as picardias e atritos típicos das irmãs, sempre me fez sentir um exemplo a seguir.

Aos meus avós, infelizmente nem todos presentes, mas que serviram como inspiração para esta monografia e sempre serão inspiração para a minha vida.

Ao resto da minha família, pelo carinho e orgulho que sempre demonstraram.

Aos meus amigos, eles sabem quem são, em especial aos que partilharam comigo as melhores memórias destes 5 anos de vida académica.

Ao Mestre João Rocha, por ter aceitado ser meu orientador, por toda a ajuda, ensinamentos e conselhos, essenciais ao desenvolvimento deste meu trabalho.

Por serem muitos e todos especiais à sua maneira, a todos os Professores do MICF, pelos conhecimentos e valores que nos transmitiram ao longo deste curso. Em especial aos que integraram ou integram a direção de curso, por tudo o que fizeram e continuam a fazer pelo reconhecimento do bom nome do nosso curso e da nossa universidade.

A todo o pessoal dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar do Barlavento Algarvio e da Farmácia Pedra Mourinha, por tudo o que me ensinaram e pelos bons momentos que passei nos estágios.

Ao Pedro, por ser uma presença e apoio constante na minha vida.

Muito obrigada a todos!



"Envelhecer ainda é a única maneira que se descobriu de viver muito tempo."

Charles Saint-Beuve

"Não poderá a velhice chegar tão depressa que não tenhamos de fazer meio caminho para ir ao seu encontro? De resto, o que é que nos faz velhos? Não é a idade, são as doenças."

Alexandre Dumas

"Ninguém é assim tão velho para não acreditar que poderá viver por mais um ano."

Marcus Cícero

1. *Resumo*

O envelhecimento global é uma realidade para a qual a sociedade mundial ainda se está a adaptar. A evolução do conhecimento científico e o surgimento de novos medicamentos, cada vez mais sofisticados e eficazes, tem contribuído, e muito, para este facto, pois cada vez mais se conseguem bons resultados no combate a doenças que há alguns anos eram consideradas quase uma sentença de morte. O aumento da esperança média de vida e da proporção da população idosa tem evidente influência no aumento da prevalência de certas doenças. Para além disso, uma vez que se vivem mais anos, há maior probabilidade do surgimento de co morbilidades e da necessidade de várias terapêuticas, existindo cada vez mais doentes idosos, com várias doenças crónicas em simultâneo e, por isso, polimedicados.

Esta evolução populacional acarreta consequências importantes para a terapêutica. O envelhecimento engloba alterações fisiológicas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas, que estão intimamente ligadas a uma modificação da forma como o corpo lida com os fármacos. Em termos terapêuticos, individualmente, a idade, as co morbilidades e a polimedicação surgem como fatores de risco cruciais para o surgimento de eventos adversos relacionados com a medicação.

O farmacêutico deve estar bem ciente destas alterações que conferem uma suscetibilidade maior ao idoso, bem como dos fármacos que deverão ser evitados nesta faixa etária. Desta forma, pode aumentar a sua importância como especialista do medicamento, sendo uma peça crucial na seleção e acompanhamento da melhor farmacoterapêutica em geriatria.

Termos chave: Envelhecimento, Alterações farmacológicas, Co morbilidades, Eventos adversos relacionados com a medicação, Polimedicação, Medicamentos impróprios no idoso.



Abstract

Global aging is a reality for which world society is still adapting. The evolution of scientific knowledge and the emergence of new drugs, ever more sophisticated and effective, has contributed a lot for this fact, because increasingly good results are achieved in fighting diseases that, a few years ago, were considered almost a sentence to death. Growing average life expectancy and proportion of the elderly population, has obvious influence on the increased prevalence of certain diseases. Furthermore, since we live longer, there is a greater probability of onset of comorbidities and the need for multiple therapies, existing more and more elderly patients with various chronic illnesses simultaneously and thus polymedicated.

This populational evolution carries significant consequences for therapy. Aging entails physiological, pharmacokinetic and pharmacodynamic changes, which are closely linked to a modification in the way the body handles drugs. In therapeutic terms, individually, age, comorbidities and polypharmacy emerge as risk factors crucial to the onset of adverse events related to medication.

The pharmacist should be well aware of these changes that confer a greater susceptibility to the elderly, as well as the drugs that should be avoided in this age group. Therefore, pharmacist may increase its importance as medicine specialist, being a crucial piece in the selection and monitoring of finest pharmacotherapy in geriatrics.

Keywords: Aging, Pharmacological changes, Comorbidities, Adverse drug events, Polypharmacy, Inappropriate medication in the elderly.



Índice

1. Resumo	6
Abstract.....	7
Lista de siglas	11
2. Envelhecimento global	14
3. Alterações no idoso.....	18
3.1. Alterações a nível fisiológico	19
3.2. Alterações a nível farmacocinético	21
3.2.1. Absorção	23
3.2.2. Distribuição.....	24
3.2.3. Metabolização.....	26
3.2.4. Excreção.....	27
3.3. Alterações a nível farmacodinâmico	29
4. Doenças mais prevalentes no idoso e sua farmacoterapia.....	32
4.1. Hipertensão arterial	32
4.1.1. Farmacoterapia da HTA.....	37
4.1.1.1. Diuréticos	37
4.1.1.2. Simpaticolíticos	40
4.1.1.3. Modificadores do eixo renina-angiotensina-aldosterona	42
4.1.1.4. Bloqueadores dos canais de cálcio.....	44
4.1.1.5. Vasodilatadores diretos	45
4.1.2. Particularidades da HTA e sua farmacoterapia no idoso	46
4.2. Diabetes.....	49

4.2.1.	Insulinoterapia	53
4.2.2.	Antidiabéticos orais.....	55
4.2.2.1.	Sulfonilureias.....	56
4.2.2.2.	Meglitinidas.....	56
4.2.2.3.	Glitazonas.....	57
4.2.2.4.	Biguanidas	57
4.2.2.5.	Inibidores da α -glucosidase intestinal.....	58
4.2.2.6.	Gliptinas	59
4.2.3.	Particularidades da DM e sua farmacoterapia no idoso.....	59
4.3.	Dislipidémias.....	62
4.3.1.	Farmacoterapia das dislipidémias	66
4.3.1.1.	Inibidores da HMG-CoA redutase.....	67
4.3.1.2.	Fibratos	68
4.3.1.3.	Inibidores seletivos da absorção de colesterol.....	69
4.3.1.4.	Resinas ligantes aos sais biliares	69
4.3.1.5.	Ácido nicotínico	70
4.3.2.	Particularidades das dislipidémias e sua farmacoterapia no idoso.....	71
5.	Obstáculos à terapêutica geriátrica	74
5.1.	Adesão à terapêutica.....	75
5.2.	Polimedicação	76
5.3.	Interações medicamentosas.....	77
5.4.	Reações adversas medicamentosas.....	79
5.5.	Fármacos inadequados no idoso	82
6.	Conclusões finais.....	87
7.	Referências Bibliográficas.....	89

Índice de Figuras

Figura 2.1 - Proporção relativa da população acima dos 60 anos: mundial, nas regiões desenvolvidas e nas regiões em desenvolvimento, 1950-2050.....	14
Figura 2.2 - Evolução mundial da taxa de fertilidade total e da esperança média de vida ao nascimento, entre 1950-2050.....	16
Figura 3.1 - Alterações na composição corporal consequentes da idade.....	21
Figura 3.2 - Processos envolvidos na farmacocinética e farmacodinâmica.....	22
Figura 3.3 - Regulação da interação do ligando com os recetores.....	30
Figura 4.1 - Principais fatores biológicos que afetam a pressão arterial.....	34
Figura 4.2 - Estrutura do nefrónio	38
Figura 4.3 - Eixo renina-angiotensina-aldosterona e seus mecanismos de regulação da pressão arterial	42
Figura 4.4 - Mecanismo geral de contração do músculo liso.....	44
Figura 4.5 - Processos desencadeados pela interação da insulina com o seu recetor tecidual.....	53
Figura 4.6 - Visão geral sobre o metabolismo dos quilomicra e VLDL.....	63
Figura 4.7 - Locais de ação de 4 dos 5 antilipídicos disponíveis.....	66

Índice de Tabelas

Tabela 4.1 - População residente segundo a prevalência dos principais tipos de doença crónica em 1998/1999 e em 2005/2006, com a correspondente percentagem relativamente à população média residente, em Portugal continental	32
Tabela 4.2 - Classificação em categorias dos valores da pressão arterial	34
tabela 4.3 - Classificação geral dos fármacos anti-hipertensivos e seus mecanismos de ação	36
Tabela 4.4 - Critérios de classificação dos valores de glicémia	50
Tabela 4.5 - Valores de referência para os parâmetros lipídicos	65
Tabela 4.6 - Resumo das hiperlipoproteinémias primárias mais frequentes, suas causas e manifestações	66
Tabela 5.1 - Resumo dos grupos de fármacos inadequados no idoso e seus potenciais problemas, comercializados em Portugal, segundo os "Critérios de Beers"	83



Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

- ADH – Hormona Antidiurética
ADN – Ácido Desoxirribonucleico
AINEs – Anti-inflamatórios Não Esteroides
AO – Antidiabéticos Orais
ARAs – Antagonistas do Recetor da Angiotensina II AT₁
AT₁ – Recetor da Angiotensina II tipo 1
AT₂ – Recetor da Angiotensina II tipo 2
ATP – Adenosina Trifosfato
BCC – Bloqueadores dos Canais de Cálcio
Ca²⁺ – Ião Cálcio
cGMP – Guanosina Monofosfato cíclica
C-HDL – Colesterol associado a lipoproteínas de alta densidade
Cl⁻ – Ião Cloreto
C-LDL – Colesterol associado a lipoproteínas de baixa densidade
COX₂ – Ciclooxygenase 2
CYP – Citocromo P450
DC – Débito Cardíaco
DM – Diabetes *mellitus*
DM1 – Diabetes *mellitus* tipo 1
DM2 – Diabetes *mellitus* tipo 2
DPP IV – Dipeptidil Peptidase IV
ECA – Enzima de Conversão da Angiotensina
FFA – Ácidos Gordos Livres (*Free Fatty Acids*)
GLUT4 – Transportador da glicose, tipo 4
GTP – Guanosina Trifosfato



HbA1c – Hemoglobina Glicosilada

HDL – Lipoproteína de alta densidade

HL – Lipase Hepática

HMG-CoA – 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A

HSI – Hipertensão Sistólica Isolada

HTA – Hipertensão Arterial

IDL – Lipoproteína de densidade intermédia

IECAs – Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina

INE – Instituto Nacional de Estatística

IR – Inibidores da Renina

K⁺ – Ião Potássio

LDL – Lipoproteína de baixa densidade

LP – Lipoproteína

LPL – Lipoproteína Lipase

MDR1 – Gene da Resistência Múltipla a Fármacos (*Multi Drug Resistance*)

mg/dL – miligramas por decilitro

mmHg – milímetros de Mercúrio

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

Na⁺ – Ião Sódio

NaCl – Cloreto de Sódio

NaHCO₃ – Bicarbonato de Sódio

OMS – Organização Mundial de Saúde

ONU – Organização das Nações Unidas

PA – Pressão Arterial

PAD – Pressão Arterial Diastólica

PAS – Pressão Arterial Sistólica

P-gp – Glicoproteína P

pH – Potencial de Hidrogénio



PPAR- α – Recetor alfa ativado pela proliferação dos peroxissomas

PPAR- γ – Recetor gama ativado pela proliferação dos peroxissomas

PTGO – Prova de Tolerância à Glucose Oral

RAM – Reação Adversa Medicamentosa

RVP – Resistência Vascular Periférica

VLDL – Lipoproteína de muito baixa densidade

α – alfa

β – beta

γ – gama

δ – delta

μ – micra

$\mu\text{U/ml}$ – microunidades por mililitro

2. Envelhecimento global

A população mundial está a envelhecer. Ao analisar o gráfico da **Figura 2.1**, percebe-se que esta tendência se deve ao crescimento da população pertencente a faixas etárias mais velhas, a um ritmo superior do que o resto da população, o que resulta num aumento da sua proporção relativa na população mundial. Entre 1980 e a atualidade, a população acima dos 60 anos duplicou, estimando-se que, em 2050, já se tenham atingido os 2 mil milhões de população além desta idade, o que representará 22% da população mundial (OMS, 2012a; Divisão da População, 2010). Destes, 400 milhões terão mesmo mais de 80 anos. Segundo as mesmas previsões, são as zonas em desenvolvimento que mais contribuirão para o aumento da proporção de idosos, como o continente africano, onde esta faixa etária (> 60 anos) quadruplicará dos cerca de 54 milhões atuais para mais de 200 milhões em 2050 (OMS, 2012a).

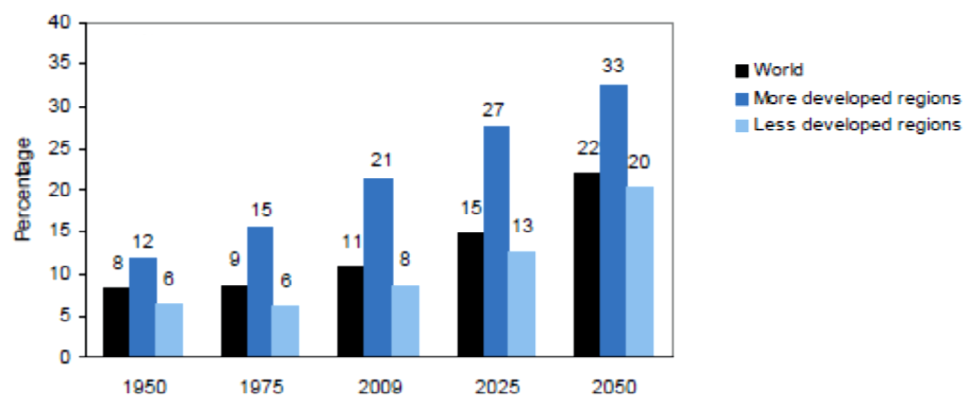


Figura 2.1 – Proporção relativa da população acima dos 60 anos: mundial, nas regiões desenvolvidas e nas regiões em desenvolvimento, 1950-2050. (Fonte: Divisão da População. *World Population Ageing 2009*. Departamento dos Assuntos Económicos e Sociais, Organização das Nações Unidas. Nova Iorque : s.n., 2010)

Dados dos Censos realizados em 2011 demonstram que Portugal segue a tendência mundial de crescimento das camadas mais idosas da população. Enquanto em 2001 existiam cerca de 102 idosos (maiores de 65 anos) por cada 100 jovens (menores de 14 anos), uma década depois, o índice de envelhecimento já tinha

atingido os 129 idosos por 100 jovens. Os idosos correspondem a 19% dos residentes em Portugal (INE, 2011a), ultrapassando os 2 milhões de pessoas com mais de 65 anos, o que reflete um crescimento de cerca de 19% nos últimos 10 anos (INE, 2011b).

O fenómeno de envelhecimento da população tem por base diversos fatores, mas os que mais têm contribuído para este são o alargamento da esperança média de vida e a decadência das taxas de fertilidade total (número médio de filhos por mulher) a nível mundial (Divisão da População, 2010; OMS, 2012b), como se pode comprovar pelo gráfico da **Figura 2.2** mais adiante. O ano de 2009 aparece a tracejado, por ser o ano a que se referem os dados.

Entre 1950 e 2009, a taxa de fertilidade total reduziu para cerca de metade, de 4,9 para 2,6. Segundo dados da ONU, em 2050 atingirá mesmo o valor de 2,0 crianças por mulher. No entanto, estes números globais escondem a clara diferença que tem existido entre as regiões mais e menos desenvolvidas. Nas primeiras, em 1950 o nível de fertilidade já era baixo (2,8 crianças por mulher), tendo atingido 1,6 em 2009, o que está aquém do valor necessário para garantir a renovação das gerações - 2,1 filhos por casal. Quanto às regiões menos desenvolvidas, o decréscimo neste indicador começou mais tarde, nos anos 70 do século passado, onde o valor da taxa de fertilidade total era de 6,0, mas evoluiu mais rapidamente, reduzindo-se para menos de metade, 2,7 em 2009. Contudo, esta diferença inter-regional tende a desaparecer, uma vez que se supõe que, nas zonas menos desenvolvidas, a tendência se mantenha, atingindo o valor de 2,4 no final da primeira metade do século XXI, enquanto se prevê que, nas regiões mais desenvolvidas, haja um ligeiro aumento até se atingir o valor de 1,8 por essa altura (Divisão da População, 2010).

Num estado inicial, é a redução do número médio de nascimentos que contribui para o envelhecimento, uma vez que conduz rapidamente a uma diminuição do número de jovens, aumentando conseqüentemente a proporção de idosos na população. Mas a médio prazo, esta redução da taxa de fertilidade faz com que diminua o número de mulheres em idade fértil, pelo que esta taxa se conservará baixa

e razoavelmente estável. É nesta fase que a diminuição da taxa de mortalidade se destaca como fator preponderante para o envelhecimento populacional, uma vez que cada vez há mais pessoas a atingir idades avançadas (Divisão da População, 2010).

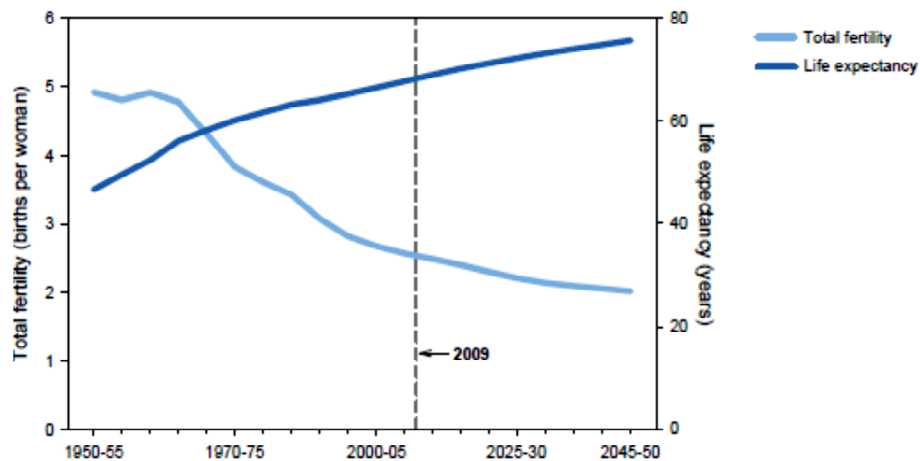


Figura 2.2 - Evolução mundial da taxa de fertilidade total e da esperança média de vida ao nascimento, entre 1950-2050. (Fonte: Divisão da População. *World Population Ageing 2009*. Departamento dos Assuntos Económicos e Sociais, Organização das Nações Unidas. Nova Iorque : s.n., 2010)

Como se pode comprovar pela **Figura 2.2**, numa perspetiva mundial, a esperança média de vida ao nascimento cresceu em mais de 20 anos entre 1950 e 2009, passando de 46,6 para 67,6 anos. Tal como para a fertilidade, também na mortalidade existe uma clara diferença entre as regiões mais e menos industrializadas. Muito devido à redução de mortes em idades prematuras, as segundas é que contribuíram mais para este crescimento, com uma média de 24,6 anos de vida, face aos 11,1 das regiões mais desenvolvidas. Para além disso, existem atualmente esperanças médias de vida de mais de 80 anos, como na Região Administrativa Especial de Macau da República Popular da China, em Israel e em Singapura, que contrastam com o Afeganistão e o Zimbabué, onde é cerca de 45 anos. Também neste aspeto demográfico as diferenças tendem a desvanecer pois, segundo previsões da ONU, em 2050, este valor oscilará entre os 83 anos nas zonas mais desenvolvidas e os 74 nas menos. Prevê-se que mais de metade dos bebés nascidos em 2050 chegue aos 80 anos de idade. De salientar ainda que as mulheres tendem a viver mais anos do que

os homens e esta vantagem também está a aumentar: em 1950 a diferença era em média 2,7 anos, mas em 2050 atingirá o valor médio mundial de 4,5 anos (Divisão da População, 2010). Em 2010, a esperança média de vida à nascença em Portugal prevista era de 79,20 anos de idade, dividindo-se entre 76,14 para homens e 82,05 anos para as mulheres, o que segue o panorama mundial (INE, 2011c).

Esta tendência para o envelhecimento da população, tem também repercussões a nível das causas de morte. A OMS prevê que, no início da segunda metade do século XXI, tanto nos países desenvolvidos como em vias de desenvolvimento, as doenças cardiovasculares sejam as principais responsáveis pela mortalidade, enquanto o compromisso visual, a demência, a surdez e a osteoartrite serão as causas primordiais de incapacidade. Obviamente, estas alterações demográficas acarretarão consequências sociais de elevada importância, pois o envelhecimento é praticamente indissociável da limitação da mobilidade, saúde física e mental debilitada e surgimento de doenças crónicas associadas à idade, o que requer cuidados geriátricos especializados, tanto a nível domiciliário, como a nível dos centros de apoio a idosos e hospitais (OMS, 2012a).

Seria de esperar que o aumento da proporção das camadas mais idosas face à população ativa viesse fragilizar a sustentabilidade do sistema de reformas e pensões. No entanto, a crise socioeconómica em que o mundo inteiro se viu mergulhado nos dias de hoje veio agravar esta previsão. É portanto de extrema importância o desenvolvimento de políticas de proteção dos idosos, ou seja, que se desenvolvam condições para que o envelhecimento se dê da maneira mais natural e saudável possível, gerando idosos cada vez mais independentes, ativos fisicamente e mesmo participativos no desenvolvimento da sociedade onde se inserem (OMS, 2012a; Divisão da População, 2010; OMS, 2012b). Naturalmente, significativos benefícios sociais e económicos resultarão do investimento na área dos cuidados geriátricos (Divisão da População, 2010).

3. Alterações no idoso

O envelhecimento populacional que se tem vindo a registar tem implicações não só a nível demográfico e económico, mas também a nível da medicina, pois traz inúmeras implicações no diagnóstico e na farmacoterapia. Os idosos diferem bastante dos adultos mais jovens, o que poderá afetar o uso apropriado do medicamento (McLean, *et al.*, 2004).

De um ponto de vista clínico, o envelhecimento pode ser definido como uma perda progressiva de funções, acompanhada da diminuição da fertilidade e aumento da incapacidade e mortalidade, o que afeta a resposta a procedimentos farmacológicos, cirúrgicos e reabilitativos (McLean, *et al.*, 2004). Consideram-se como idosos todos aqueles acima dos 65 anos de idade, grupo este que se caracteriza por ter uma redução da atividade dos sistemas fisiológicos, uma fragilidade e suscetibilidade maior à doença, uma maior prevalência de morbilidades quer diagnosticadas, quer assintomáticas, um uso aumentado de medicação devido a estas, um risco elevado de ocorrência de reações adversas à medicação, mas também uma experiência de vida e visão económica, social e cultural diferente, o que condiciona as suas expectativas para a terapêutica e a sua adesão a esta (Hobson, 1992; Crome, 2003). No entanto, este é um grupo altamente heterogéneo, que engloba desde pessoas relativamente saudáveis até àqueles que estão num estado de *debilidade*, ou seja, um declínio fisiológico associado à idade, acompanhado de um certo grau de incapacidade motora e sensação de fadiga, em que está reduzida a resistência à doença e aumentada a probabilidade de uma má resposta à terapêutica (Hilmer, *et al.*, 2007; Wynne, *et al.*, 2010) e que pode ter por base inúmeros fatores: doença física ou mental, mal nutrição ou ser simplesmente o culminar de todas as alterações fisiológicas associadas à idade (Crome, 2003).

Estas características, juntamente com dificuldades no cumprimento do protocolo e risco elevado de abandono do estudo ou “*dropout*”, levam a que, por norma, não sejam incluídos idosos nos ensaios clínicos gerais e, portanto, que sejam escassos os dados científicos concretos acerca do modo como o doente geriátrico responde à terapêutica (McLean, *et al.*, 2004; Wynne, *et al.*, 2010).

Torna-se, então, indispensável olhar para o idoso como um doente especial, de modo a ajustar a terapêutica às suas peculiaridades físicas, fisiológicas e mesmo psicológicas, sempre com o objetivo de conseguir a medicação que se ajusta melhor a cada caso.

3.1. Alterações a nível fisiológico

Com o passar dos anos, ocorre uma manifesta degradação da estrutura e função da maior parte dos sistemas orgânicos (Crome, 2003), sendo que vários fatores celulares poderão estar na base deste envelhecimento. O *stress* oxidativo provocado pelo acumular de radicais livres, derivados do metabolismo celular, a disfunção mitocondrial devida à perda da integridade do ADN mitocondrial pelo congregar de mutações ao longo da vida, o encurtamento dos telómeros e entrada da célula em senescência, o descontrolo da apoptose, o culminar de anos de pequenas mutações somáticas não reparadas, ou mesmo a existência de “genes da morte”, que apenas se ativariam na fase terminal da vida, são exemplos de possibilidades, não exclusivas, já propostas para explicar o envelhecimento do ponto de vista celular (McLean, *et al.*, 2004; Seeley, *et al.*, 2004).

Com o passar dos anos, ocorre uma diminuição significativa do número de células neuronais e musculares, o que poderá estar relacionado com a degradação progressiva da acuidade visual, olfato, sabor e tato, bem como da função cerebral. A pele vai perdendo a sua elasticidade, flexibilidade e resistência, devido ao decréscimo de colagénio, elastina e outras fibras de suporte, bem como os vasos sanguíneos (arteriosclerose), os tendões e os ligamentos. Por sua vez, os ossos começam a perder densidade e a tornar-se também mais frágeis, as articulações tornam-se mais rígidas e

a massa muscular diminui. A capacidade de cicatrização e regeneração dos tecidos, como a pele e o osso, também é reduzida, pois as células dividem-se mais lentamente (Seeley, *et al.*, 2004).

Ocorre hipertrofia do ventrículo esquerdo, uma diminuição da frequência e da capacidade de bombeamento cardíacas, podendo estas alterações estar acompanhadas de uma disfunção valvular, o que torna o coração cada vez menos funcional. A aptidão respiratória é outra variável que se deteriora com o decorrer dos anos. Também características do envelhecimento são as modificações a nível reprodutivo: no homem há diminuição da produção de esperma, uma hipertrofia da próstata, podendo surgir impotência e, na mulher, dá-se a entrada na menopausa, havendo uma diminuição do tamanho do útero e da espessura das paredes vaginais (Seeley, *et al.*, 2004).

Outras alterações decorrentes da idade, pela importância dos órgãos onde ocorrem, terão um impacto mais visível na resposta a fármacos. A nível hepático, há uma atrofia progressiva de cerca de 30% (Wynne, *et al.*, 2010), um decréscimo da irrigação e redução da capacidade de metabolização hepática (Hobson, 1992; McLean, *et al.*, 2004). No tubo gastrointestinal, ocorre um aumento do pH gástrico, pela redução da capacidade secretora da maioria das glândulas anexas. A atrofia muscular provoca um retardamento no tempo de esvaziamento gástrico e a diminuição da motilidade intestinal, acompanhados pelo decréscimo da irrigação do tubo digestivo (Seeley, *et al.*, 2004; Klotz, 2009). Já no rim, há redução da massa renal e diminuição da sua perfusão devida à crescente fibrose e arteriosclerose, enquanto a atrofia tubular limita a taxa de filtração glomerular (Hobson, 1992; Crome, 2003; McLean, *et al.*, 2004; Klotz, 2009). Também a aptidão renal para a secreção e reabsorção tubulares diminui, juntamente com a capacidade de produção de renina (Seeley, *et al.*, 2004).

Gradualmente, sucedem-se uma redução da massa corporal total, com diminuição da proporção de água corporal e aumento das reservas lipídicas, um decréscimo do volume plasmático e de fluido extracelular (ver

Figura 3.1), uma pequena redução na albumina sérica e um aumento da α 1-glicoproteína ácida (Hobson, 1992; Crome, 2003; Klotz, 2009).

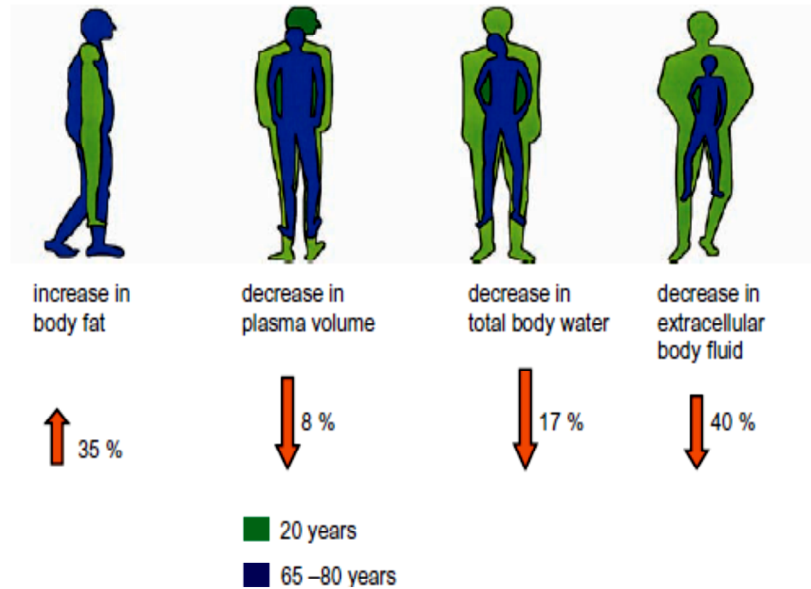


Figura 3.1 - Alterações na composição corporal consequentes da idade. (Fonte: Klotz, Ulrich. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metabolism Reviews*. 2009, Vol. 41, 2, pp. 69.)

Apesar de algumas destas modificações poderem repercutir-se diretamente na forma como o corpo responde ao fármaco, esta resposta varia de pessoa para pessoa e mesmo de medicamento para medicamento, dependendo de fatores tão variados como o estado de saúde da pessoa, a via de metabolização e eliminação do fármaco e a sua janela terapêutica, entre outros. É também importante perceber que não é a idade por si que irá afetar a resposta terapêutica, mas sim o culminar de todas as mudanças que o envelhecimento acarreta e todo o estilo de vida que o indivíduo experienciou, podendo fatores como o tabagismo, alcoolismo, as morbilidades ou a dieta ser mais preponderantes do que a própria idade (Crome, 2003; Klotz, 2009).

3.2. Alterações a nível farmacocinético

A farmacocinética refere-se à forma como o fármaco é processado no organismo, ou seja, a relação que é gerada entre a dose administrada e a concentração sérica atingida. Assim que uma substância entra no corpo, começam logo uma série de

ações que vão permitir o seu bom uso e efeito. A farmacocinética engloba os processos de absorção, distribuição, metabolização e excreção, passos condicionantes, que determinam a quantidade de fármaco que estará disponível no local pretendido, o tempo que se leva a atingir a concentração terapêutica e a duração do efeito terapêutico desejado. Estas variáveis encontram-se relacionadas na **Figura 3.2**. Quatro parâmetros essenciais regulam a disposição do fármaco no organismo: o volume de distribuição, que representa o espaço corporal onde este estará disponível, a biodisponibilidade, ou seja, a fração da dose administrada que chegou à circulação sanguínea, a depuração ou *clearance*, que mede a eficiência da sua eliminação, e o tempo de semivida, que se relaciona com o tempo de remoção do fármaco do organismo (Katzung, 2004; Brunton, et al., 2007).

Para além das explicações dadas nas secções seguintes, deve ter-se em atenção que também as comorbilidades, a polimedicação – uso de mais de 5 medicamentos em simultâneo – e as próprias alterações fisiológicas e interpessoais poderão contribuir para as diferenças na farmacocinética de determinados fármacos (Hobson, 1992).

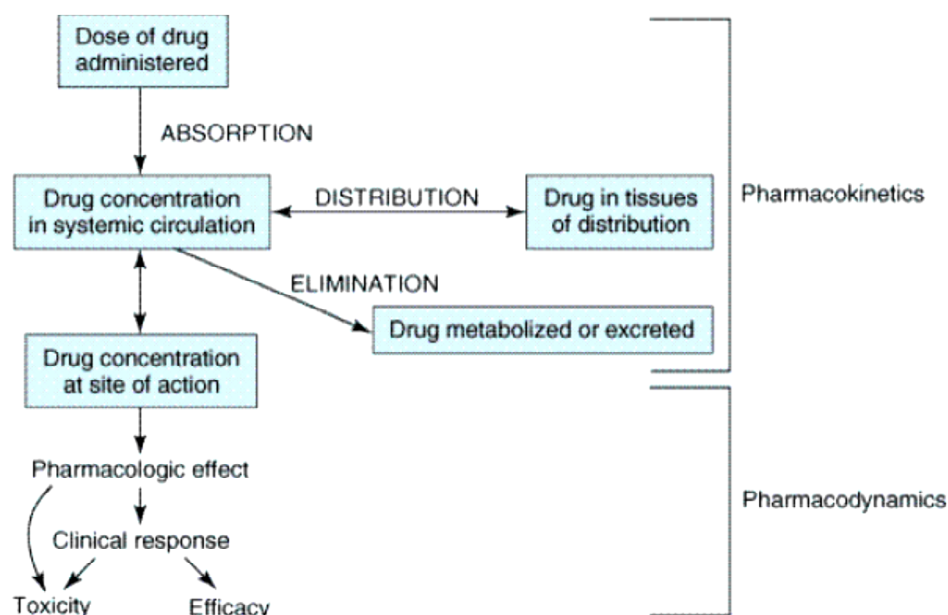


Figura 3.2 - Processos envolvidos na farmacocinética e farmacodinâmica. (Fonte: Katzung, Bertram G. *Basic and Clinical Pharmacology*. 9th Edition. s.l. : Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2004)

3.2.1. Absorção

A absorção é o processo de passagem do fármaco do local de administração para a corrente sanguínea, atravessando as membranas celulares por mecanismos de transporte passivo, facilitado, ativo ou por endocitose. A fração de fármaco que chega à circulação sanguínea, com capacidade para realizar o efeito terapêutico pretendido, é definida por biodisponibilidade, estando esta intimamente dependente da via de administração. Tendo-se estabelecido que a biodisponibilidade máxima, 100%, é conseguida pela administração intravenosa, todas as outras vias terão fatores ligados à molécula ou às condições de absorção, que irão diminuir este parâmetro farmacocinético (Katzung, 2004; Brunton, *et al.*, 2007).

Quanto ao fármaco em si, o seu peso e forma moleculares, o seu grau de ionização, a lipossolubilidade das suas formas ionizada e não ionizada e a sua afinidade para as proteínas plasmáticas e tecidulares, afetarão todos os movimentos através de membranas e, portanto, a absorção. Para a via oral, os principais fatores condicionantes relacionados com o ambiente da absorção são a extensão de absorção, ou seja, a fração do fármaco ingerido que passa para a circulação, e o efeito de primeira passagem – efeito que algumas moléculas sofrem, quando são absorvidas, passam pelo fígado e são novamente lançadas para o intestino, conjugadas na biliar, o que atrasa o lançamento do fármaco na circulação sistémica, reduzindo a sua biodisponibilidade (Katzung, 2004; McLean, *et al.*, 2004).

Apesar de existir uma diminuição da secreção ácida do estômago e uma redução da absorção intestinal com o envelhecimento, parece não haver significância clínica resultante na absorção da maioria dos fármacos (Wynne, *et al.*, 2010), embora esta possa estar reduzida para certos catiões como o ferro e o cálcio (Hobson, 1992). Já o aumento do tempo de esvaziamento gástrico, a menor irrigação da superfície intestinal, alterações nos hábitos alimentares e o elevado consumo de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), como os antiácidos e os laxantes, podem influenciar a taxa de absorção de certas moléculas (Katzung, 2004), especialmente as

menos solúveis e menos permeáveis. Em certos casos, é difícil avaliar se alterações na concentração de fármacos com a idade são devidas a um processo de absorção menos eficaz ou a um abrandamento do efeito de primeira passagem devido à diminuição da massa e perfusão hepáticas (McLean, *et al.*, 2004; Wynne, *et al.*, 2010).

3.2.2. *Distribuição*

Quando um fármaco chega à corrente sanguínea, é distribuído pelos tecidos corporais, de forma a concretizar o seu efeito terapêutico. Quando a molécula atinge uma concentração maior no tecido extravascular do que no compartimento vascular, diz-se que tem um volume de distribuição elevado. Vários fatores influenciam este parâmetro farmacocinético: quanto maior o débito cardíaco, o aporte sanguíneo local, a permeabilidade capilar, o volume do tecido ou a afinidade do fármaco para os tecidos, maior será o volume de distribuição de determinada molécula (Katzung, 2004; Brunton, *et al.*, 2007).

Devido à contribuição da afinidade para os tecidos, com o aumento da proporção de gordura corporal (rever **Figura 3.1**), o volume de distribuição dos fármacos lipossolúveis (apolares) tende a aumentar, enquanto o das moléculas polares diminui (Brunton, *et al.*, 2007). Este efeito explica a necessidade de diminuição das doses de gentamicina e digoxina, moléculas altamente hidrófilas, no idoso, uma vez que, como o volume de distribuição diminui, a concentração sérica é aumentada, surgindo mais efeitos adversos. Também por haver uma redução da distribuição, juntamente com a redução do efeito de primeira passagem, são atingidas alcoolémias superiores no idoso, com a ingestão da mesma quantidade de álcool. A alteração na proporção corporal explica ainda a maior dependência de benzodiazepinas que, por serem lipofílicas e altamente distribuídas, geram um efeito de ressaca maior no idoso e a elevada acumulação de barbitúricos nos adipócitos, como o tiopental. A fraca vascularização do tecido lipídico faz com que seja ainda extremamente demorada a eliminação das moléculas que nele se acumulem e que possam surgir sintomas de

toxicidade por estas em regimes de emagrecimento (Katzung, 2004; Brunton, *et al.*, 2007; Wynne, *et al.*, 2010).

A grande maioria dos fármacos não circula na corrente sanguínea na sua forma livre, mas sim ligados a proteínas plasmáticas. A albumina é a principal proteína de transporte, sendo a responsável pela ligação de grande parte das moléculas com caráter ácido. Já as básicas, ligam-se preferencialmente à α 1-glicoproteína ácida. Tanto a toxicidade como o efeito terapêutico dos fármacos são dependentes, não só da dose administrada e da eliminação do fármaco, mas também da concentração da fração não ligada. Para a maioria dos princípios ativos, os dois primeiros fatores costumam ser os mais decisivos. No entanto, a fração livre pode ser preponderante para o efeito terapêutico ou tóxico dos fármacos cuja margem terapêutica é reduzida (Brunton, *et al.*, 2007).

Posto isto, é natural que a redução da concentração de albumina decorrente do envelhecimento torne necessária uma redução da dose de fármacos com estreita margem terapêutica e que se liguem muito a esta proteína plasmática, pois a fração livre, disponível para o efeito terapêutico, vai ser maior. A varfarina, a fenitoína e os salicilatos são exemplos disso, por isso a sua dose de carga é geralmente menor no idoso, ajustando posteriormente a dose em função dos efeitos (Hobson, 1992; Katzung, 2004; Wynne, *et al.*, 2010). A quinidina, a lidocaína e o propranolol são exemplos de moléculas que se ligam preferencialmente à α 1-glicoproteína ácida, por isso, a elevação desta proteína plasmática relacionado com a idade provocará uma diminuição da fração livre destes fármacos (Katzung, 2004).

Também alterações relacionadas com as proteínas de transporte podem ter uma influência crucial na distribuição de fármacos. A glicoproteína P (P-gp), sintetizada endogenamente a partir do gene *MDR1*, constitui uma importante barreira à passagem de fármacos através das membranas, especialmente a nível do cérebro, rim e fígado. Logo, alterações na sua atividade com a idade poderão também afetar a

disposição dos fármacos. No entanto, ainda não está totalmente esclarecido se haverá uma diminuição da atividade da P-gp relacionada com a idade (Klotz, 2009).

3.2.3. *Metabolização*

A grande maioria das moléculas com atividade farmacológica são lipossolúveis, pelo que se ligam fortemente às proteínas plasmáticas, são pobremente filtradas a nível do rim e, mesmo que o sejam, são facilmente reabsorvidas. Assim, se dependessem apenas da excreção renal, teriam uma ação extremamente prolongada no organismo, devido à sua fraca eliminação. A metabolização, ou biotransformação é o processo que permite que estes sejam eliminados, geralmente pela via renal, pois confere-lhes um certo grau de polaridade (Katzung, 2004). Geralmente, os produtos da biotransformação são menos ativos farmacologicamente do que os que lhes deram origem, mas também existe moléculas, pró-fármacos, cujo produto da metabolização tem mais atividade do que o primordial, como é o caso da maioria dos pertencentes à classe dos Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina - IECAs (Katzung, 2004; Brunton, *et al.*, 2007).

O fígado é o local de metabolização por excelência, tendo um papel preponderante quer no mecanismo de primeira passagem (passo intermédio de metabolização de substâncias como a meperidina e a morfina), quer na destoxificação através de reações de fase I (oxidação, com perda da atividade biológica) e de fase II (conjugação com um grupo hidrófilo). Outros órgãos, como os pulmões, o intestino e o rim, também têm alguma capacidade de metabolização. Todavia, qualquer que seja a localização física onde ocorra o metabolismo, este tem como principais executantes as enzimas do citocromo P450 (CYP). Existem inúmeras isoformas desta superfamília de enzimas, que podem ser mais ou menos específicas para os substratos. Praticamente todas são passíveis de indução ou inibição por diversos xenobióticos, o que, de certa forma, controla a sua atividade (Katzung, 2004; Brunton, *et al.*, 2007).

A atrofia hepática e a diminuição da perfusão sanguínea neste órgão para 40 a 65% do valor aos 20 anos, poderão provocar uma redução na taxa de metabolização

hepática (Katzung, 2004; McLean, *et al.*, 2004). Estes factos, devido ao papel de destaque que o fígado tem na destoxificação, são os que têm repercussões mais significativas na terapêutica (Wynne, *et al.*, 2010). Também uma ligeira diminuição da atividade metabólica das enzimas hepáticas, especialmente as de fase I, e a diminuição da disponibilidade de cofatores endógenos necessários para a conjugação poderão ser explicações para a desaceleração do metabolismo com a idade. A juntar a estes fatores intrínsecos do envelhecimento estão ainda variáveis pessoais, como a coexistência de danos hepáticos derivados do álcool ou hepatite viral, a mal nutrição ou a insuficiência cardíaca, como limitantes do metabolismo (Katzung, 2004).

Devido aos efeitos da idade na atividade do fígado, verifica-se um aumento da biodisponibilidade de fármacos que sofreriam um evidente efeito de primeira passagem (Wynne, *et al.*, 2010), bem como daqueles cuja eliminação esteja altamente dependente da inativação hepática, sendo importante ter tais aspetos em atenção para que a dose administrada não resulte em toxicidade. Por outro lado, este órgão terá também uma menor capacidade de ativar os pró-fármacos, podendo haver uma redução da efetividade deste tipo de moléculas no idoso (Hilmer, *et al.*, 2007). Porém, aumentar a dose de fármacos que necessitem de ativação hepática de forma a garantir o efeito terapêutico, ou reduzir a quantidade dos que são inativados por este órgão, para evitar toxicidade não é uma solução assim tão linear, pois é necessário garantir que ficaremos dentro da janela terapêutica do fármaco.

3.2.4. *Excreção*

Os fármacos, tal como quaisquer outros xenobióticos, poderão ser eliminados na sua forma inalterada mas, geralmente, as moléculas necessitam de ser metabolizadas para adquirirem um certo grau de polaridade que permita a sua excreção. A principal via de eliminação de fármacos é a excreção renal, que tem como local privilegiado o nefrónio e pode ser dividida em 3 fases: filtração glomerular, secreção tubular e reabsorção tubular (Brunton, *et al.*, 2007; Wynne, *et al.*, 2010).

Estima-se que, no adulto, o rim perca cerca de 1% de função por ano, sendo portanto de esperar uma excreção das substâncias administradas cada vez menos eficaz. A diminuição da taxa de filtração glomerular parece ser a principal responsável por este decréscimo de atividade. Contudo, deve ser tida em conta a influência de fatores de confundimento, como as comorbilidades que poderão exacerbar esta diminuição da função renal ao longo do tempo: a hipertensão, a arteriosclerose, a diabetes, entre outras (McLean, *et al.*, 2004; Brunton, *et al.*, 2007).

No idoso, geralmente, é necessário um ajuste na dose e uma monitorização sérica bastante atenta de fármacos cuja *clearance* renal seja a principal condicionante da concentração sérica. Isto acontece especialmente com as moléculas mais hidrossolúveis, como os antibióticos aminoglicosídeos, o lítio e a digoxina. A função renal, em que se baseia este ajuste é muitas vezes deduzida a partir da *Clearance de Creatinina*, parâmetro calculado pela equação de Cockcroft-Gault:

$$\text{Clearance de creatinina} = \frac{(140 - \text{Idade}) \times \text{Peso (kg)}}{72 \times \text{Creatinina Sérica (mg/dL)}}$$

A idade aparece como um dos fatores chave, devido à sua contribuição para a diminuição deste parâmetro biológico, bem como pela inerente redução da fração muscular corporal. Para o sexo feminino, deve fazer-se um ajuste, multiplicando o resultado por 0,85, por haver uma menor produção de creatinina (Katzung, 2004; Brunton, *et al.*, 2007; Wynne, *et al.*, 2010). Uma vez que a concentração de creatinina está intimamente relacionada com a massa muscular, terá de ser tido em atenção que a taxa de produção endógena deste marcador pode ser afetada pelo volume de músculo, pelo exercício físico e pela ingestão de carne (McLean, *et al.*, 2004).

Existe ainda uma outra fórmula para calcular a função renal, que alguns autores consideram mais precisa pelo ajuste em relação à superfície corporal, a Modificação da Dieta em Doença Renal (Klotz, 2009; Wynne, *et al.*, 2010). Porém, uma revisão sistemática da literatura concluiu que a fórmula de Cockcroft-Gault continua a ser de aplicação mais simples e adequada ao uso em idosos (Helou, 2010).

As fezes, o suor, a saliva, o leite materno e as secreções brônquicas são exemplos de outros veículos de eliminação, porém muito menos preponderantes do que a urina (Brunton, *et al.*, 2007). De notar que a diminuição da capacidade respiratória decorrente da idade também poderá afetar a excreção de fármacos voláteis (Katzung, 2004).

3.3. Alterações a nível farmacodinâmico

Enquanto a farmacocinética diz respeito à relação entre a dose e a concentração atingida, a farmacodinâmica refere-se à forma como o organismo responde ao fármaco, isto é, a relação entre a concentração atingida e o efeito terapêutico ocorrido, como se pode observar pela **Figura 3.2**. Quando uma molécula passa para a circulação sanguínea e é distribuída pelos tecidos, vai interagir com macromoléculas componentes do organismo, os recetores, provocando alterações bioquímicas e fisiológicas, características da resposta daquele recetor para aquela determinada molécula (Katzung, 2004; Brunton, *et al.*, 2007).

De um ponto de vista puramente bioquímico, a interação molécula-recetor pode ser por ligação iónica, por pontes de hidrogénio, interação hidrofóbica, interação van der Waals ou ligação covalente. A afinidade recetor-ligando é tanto maior, quanto maior for a força da interação entre estas duas moléculas. São as suas estruturas químicas que irão determinar principalmente a afinidade e a atividade intrínseca resultante da interação. Já a localização corporal e a capacidade funcional dos recetores serão responsáveis pela extensão do efeito obtido e os locais onde o fármaco terá ação. São estes os fatores que contribuem para que algumas moléculas tenham ação a nível geral e outras conduzam apenas a reações em locais específicos (Katzung, 2004; Brunton, *et al.*, 2007).

De acordo com a sua ação fisiológica, podemos classificar os fármacos ligantes como agonistas, no caso de conduzirem a uma resposta idêntica à do ligando endógeno daquele recetor, ou como antagonistas, caso a sua ligação impeça a

interação com o ligando natural, bloqueando a resposta excitatória que ele provocaria. Porém, podem coexistir as formas ativa e inativa do recetor, num equilíbrio que vai ser influenciado pela interação com as moléculas ligantes. Desta forma, podemos distinguir os agonistas em três tipos: agonistas totais, que se ligam preferencialmente à forma ativa do recetor, deslocando o equilíbrio no sentido da formação deste (processo saturável), os agonistas parciais, que tendo afinidade tanto para o recetor na forma ativa como na forma inativa, conduzem a uma resposta parcial qualquer que seja a concentração, e os agonistas inversos, com elevada afinidade para a forma inativa, conduzindo ao efeito oposto ao esperado para o agonista. A **Figura 3.3** exemplifica as interações descritas anteriormente, com o nível de resposta em função da concentração de fármaco presente (Brunton, *et al.*, 2007).

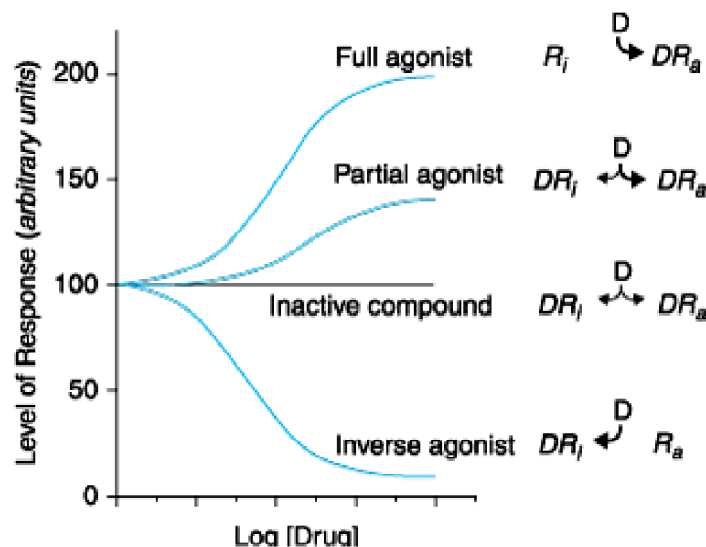


Figura 3.3 - Regulação da interação do ligando com os recetores.

D - Fármaco; R_i – Conformação inativa do recetor; R_a - Conformação ativa do recetor.

(Fonte: Brunton, Laurence L.; Chabner, Bruce A. e Knollmann, Björn C. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11ª Edição. 2007.)

Para além das modificações a nível farmacocinético, o envelhecimento também vai afetar a forma como o organismo responde ao fármaco. A principal causa destas alterações farmacodinâmicas são as implicações que a idade acarreta na atividade e expressão dos recetores (McLean, *et al.*, 2004), existindo mesmo estudos

que concluíram que há alterações das características e do número de recetores consequentes da idade (Katzung, 2004).

A principal alteração na farmacocinética de hipnóticos como as benzodiazepinas é a elevação do seu tempo de semivida devido à acumulação destas no tecido adiposo (Katzung, 2004). Porém, esta não é a única modificação de destaque na relação do idoso com este tipo de medicação: está demonstrado que o idoso é mais sensível a alguns fármacos desta classe, ou seja, há uma exacerbação da resposta a estes. Por exemplo, doentes que tomem triazepam (Hilmer, *et al.*, 2007), midazolam ou flunitrazepam estão muito mais sujeitos a sedação excessiva e quedas, efeitos secundários deste tipo de medicação que estão muitas vezes associados a fraturas ósseas, especialmente da bacia (McLean, *et al.*, 2004).

Outros estudos suportam que ocorre uma diminuição da expressão de recetores β -adrenérgicos, com consequente aumento da concentração de noradrenalina no sangue e redução da resposta a ligandos destes recetores. Pela localização corporal deste tipo de recetores, o envelhecimento trará consequências tanto a nível respiratório, com a diminuição da resposta broncodilatadora a estimulantes β -adrenérgicos, como a nível cardiovascular, com a possibilidade de redução do efeito anti hipertensor dos bloqueadores β no idoso (McLean, *et al.*, 2004; Hilmer, *et al.*, 2007).

Uma outra vulgar implicação da idade na farmacodinâmica prende-se com a instabilidade dos processos de homeostase – conjunto de mecanismos de autorregulação, que convergem na manutenção do equilíbrio do organismo. A maior ocorrência de enfartes após esforço físico, o aumento da incidência de hipotensão ortostática, apesar da hipertensão arterial, o aumento da glicémia pós-prandial um ritmo de 1 mg/dL por ano após os 50 anos e a maior sensibilidade à hipotermia são exemplos de situações que refletem esta diminuição da resposta homeostática (Katzung, 2004; Hilmer, *et al.*, 2007).

4. Doenças mais prevalentes no idoso e sua farmacoterapia

Com o avançar da idade, aumenta também o risco de incidência da maior parte das doenças. A hipertensão, a diabetes, a hipercolesterolemia, a insuficiência cardíaca, o cancro e a artrite são algumas das morbilidades mais comuns no idoso, cuja prevalência tem aumentado conjuntamente com a tendência para o envelhecimento populacional (McLean, *et al.*, 2004). A **Tabela 4.1** foi adaptada do “Anuário Estatístico de Portugal 2010” e traduz em números esta tendência em Portugal. É de notar o aumento da percentagem de casos existentes, entre os períodos de 1998/1999 e 2005/2006, de 4,68 para 6,55% para a diabetes e de 14,93 para 20,01% para a hipertensão arterial, prevendo-se que a tendência se mantenha (INE, 2011c).

Tabela 4.1 - População residente segundo a prevalência dos principais tipos de doença crónica em 1998/1999 e em 2005/2006, com a correspondente percentagem relativamente à população média residente, em Portugal continental. (Adaptado de: INE. Anuário Estatístico de Portugal 2010. 102ª Edição. Lisboa : Instituto Nacional de Estatística, 2011c)

Ano	População média residente	População residente que tem/já teve a doença					
		Diabetes	Asma	Hipertensão arterial	Dor crónica	Osteoporose	Depressão
1998/9	9 693 475	453 533 (4,68%)	549 018 (5,66%)	1 447 243 (14,93%)	Sem dados	Sem dados	Sem dados
2005/6	10 062 959	658 945 (6,55%)	556 979 (5,53%)	2 013 619 (20,01%)	1 643 871	631 058	839 319

4.1. Hipertensão arterial

A pressão arterial (PA) é um parâmetro fisiológico que pode ser definido como a tensão exercida nas paredes dos vasos sanguíneos, pelo sangue proveniente do coração (Madeira, *et al.*, 2008). Está proporcionalmente relacionada com o débito

cardíaco (DC) e com a resistência vascular periférica (RVP), podendo ser calculada pela fórmula:

$$PA = DC \times RVP$$

Este parâmetro é altamente variável, pois está dependente de fatores genéticos, ambientais e demográficos, como a idade, sexo, peso, dieta e consumo de sal, tabaco e álcool, mas também é estreitamente controlada por elementos biológicos como fatores hormonais e neurológicos (Kumar, *et al.*, 2005; Pinto, 2007).

Tanto o DC como a RVP são controlados, ininterruptamente, pelos diversos sistemas de regulação existentes (Katzung, 2004). O principal contribuinte para DC é o volume do próprio sangue, ou seja, o volume de água retido a nível renal, resultado da homeostase do sódio (pormenorizado na secção **4.1.1.1. Diuréticos**). A frequência cardíaca, a capacidade de contração e a tonicidade do músculo cardíaco são outros fatores que poderão influenciar este parâmetro. A nível vascular, existem várias substâncias que atuam como vasoconstritoras – angiotensina II, catecolaminas, tromboxanos, leucotrienos e endotelina, juntamente com os recetores α -adrenérgicos, e outras que contribuem para a vasodilatação – as prostaglandinas, as quininas e o óxido nítrico, bem como os recetores β -adrenérgicos vasculares. Os barorecetores são ainda locais que pressentem alterações na pressão sanguínea. O pH e a hipoxia também poderão ter influência na PA, através de quimiorrecetores sensíveis a alterações. Todas estas interações estão exemplificadas na **Figura 4.1** (Seeley, *et al.*, 2004; Kumar, *et al.*, 2005).

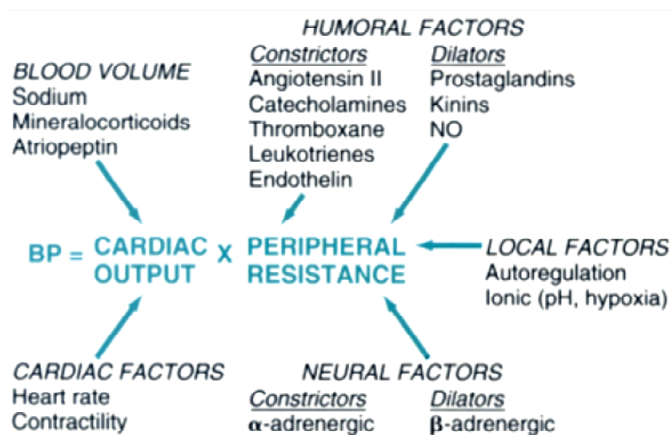


Figura 4.1 - Principais fatores biológicos que afetam a Pressão Arterial (BP: Blood Pressure), Débito Cardíaco (Cardiac Output) e Resistência Vascular Periférica (Peripheral Resistance). (Fonte: Kumar, Vinay; Abbas, Abul K. e Fausto, Nelson. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 7ª Edição. Philadelphia : Elsevier Saunders, 2005.)

Pode definir-se a Hipertensão Arterial (HTA) como a presença de valores persistentes de PA superiores aos estabelecidos como referência, geralmente a partir dos 140 mmHg (milímetros de mercúrio) de Pressão Arterial Sistólica (PAS) ou 90 mmHg de Pressão Arterial Diastólica (PAD). No entanto, uma medição dentro de tais valores não é suficiente para o diagnóstico desta doença, é necessário confirmar e registar a persistência da elevação dos valores. A **Tabela 4.2** exemplifica a classificação em categorias dos valores da PA. De notar que, caso os valores de PAS e PAD estejam em categorias diferentes, deve ser considerada a classificação mais elevada (Brunton, *et al.*, 2007; Madeira, *et al.*, 2008).

Tabela 4.2 – Classificação em categorias dos valores da pressão arterial. (Adaptado de: Madeira, Anabela, Horta, Maria Rute e Santos, Rita. *Checksaúde - Risco Cardiovascular*. 2ª Edição. Lisboa : Associação Nacional das Farmácias, 2008)

Categoria	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
Ideal	< 120	e	< 80
Normal	120 – 129	e/ou	80 - 84
Normal Alto	130 – 139	e/ou	85 – 89
HTA Estádio 1	140 – 159	e/ou	90 – 99
HTA Estádio 2	≥ 160	e/ou	≥ 100

Uma outra classificação para esta doença tem a ver com a sua etiologia. Cerca de 95% dos casos de HTA encontram-se na classificação de hipertensão primária ou essencial, sendo considerados idiopáticos, ou seja, sem uma causa estabelecida. Nestes casos, acredita-se que a HTA tem uma origem multifatorial, sendo o resultado de fatores genéticos, ambientais e comportamentais. Apenas cerca de 5% pertencem à classe de HTA secundária, por ocorrerem devido à contribuição de patologias já instaladas como, por exemplo, doença renal crónica, feocromocitoma, apneia do sono, aldosteronismo primário, coartação da aorta, doença tiroideia ou síndrome de Cushing, ou derivada do consumo de certos compostos: corticosteroides, contraceptivos orais, AINEs (Anti-Inflamatórios Não Esteroides) ou anfetaminas (Kumar, *et al.*, 2005; Pinto, 2007; Madeira, *et al.*, 2008).

Inúmeros fatores de risco estão associados ao prognóstico desta patologia. A idade jovem, o sexo masculino, a raça negra, a obesidade, a diabetes *mellitus*, a dislipidémia e o consumo de álcool e tabaco trazem geralmente consequências mais nefastas para a HTA. A instalação desta patologia aumenta significativamente o risco cardiovascular (RCV), ou seja, a probabilidade de desenvolver doença cardiovascular (DCV) num determinado período de tempo. A longo prazo, pode resultar em situações graves e mesmo fatais, a nível do coração e vasos sanguíneos ou dos órgãos-alvo mais sensíveis, como os rins e o cérebro. Insuficiência cardíaca ou renal, enfarte do miocárdio, aneurismas, acidente vascular cerebral (AVC) e retinopatia são exemplos de patologias que podem advir da HTA (Pinto, 2007; Madeira, *et al.*, 2008).

De acordo com as comorbilidades existentes, os objetivos terapêuticos podem variar. Se para a população hipertensa em geral o objetivo é que se atinjam valores abaixo dos 140/90 mmHg, para diabéticos, insuficientes renais ou com antecedentes de DCV ou lesão orgânica derivada da HTA, os valores máximos ideais são mais baixos: 130/80 mmHg. Para que se atinjam tais valores é importante recorrer em primeiro lugar a medidas não farmacológicas, como a mudança para um estilo de vida mais saudável, passando pelo menor consumo de sal, gorduras saturadas, álcool e

tabaco, aumentando o de frutas e vegetais, o controlo rigoroso do peso e instauração de uma prática desportiva regular. Para além destas, muitas vezes é necessário recorrer a medidas farmacológicas e vigiar atenta e regularmente os valores da PA (Brunton, *et al.*, 2007; Madeira, *et al.*, 2008).

Afortunadamente, existem atualmente vários tipos de terapias anti hipertensoras que limitam o desenvolvimento desta patologia, diminuindo a sua morbilidade e mortalidade. É importante saber então os seus mecanismos de ação, de forma a prever a sua efetividade, limitar os seus efeitos adversos e avaliar a possibilidade de terapias combinadas, de forma a escolher a melhor terapêutica para cada doente em particular (Katzung, 2004).

Tabela 4.3 - Classificação geral dos fármacos anti-hipertensivos e seus mecanismos de ação. (*Adaptado de: Katzung, Bertram G. Basic and Clinical Pharmacology. 9ª Edição. s.l. : Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2004 e Brunton, Laurence L.; Chabner, Bruce A. e Knollmann, Björn C. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11ª Edição. 2007*)

Grupos	Mecanismo de ação geral	Subcategorias
<i>Diuréticos</i>	Aumento da excreção de sódio e diminuição do volume sanguíneo	<ul style="list-style-type: none"> - Inibidores da Anidrase Carbónica - Diuréticos Osmóticos - Diuréticos da Ansa - Diuréticos Tiazídicos - Diuréticos Poupadores de Potássio
<i>Simpaticolíticos</i>	Redução da RVP, inibição da atividade cardíaca e aumento do volume venoso	<ul style="list-style-type: none"> - Antagonistas β adrenérgicos - Antagonistas α adrenérgicos - Antagonistas α e β - Agentes de ação central - Agentes bloqueadores neuronais
<i>Modificadores do eixo renina-angiotensina-aldosterona</i>	Inibição da produção ou ação da angiotensina, reduzindo a RVP e o DC	<ul style="list-style-type: none"> - Inibidores da enzima de conversão da angiotensina II (IECAs) - Antagonistas do recetor da angiotensina II AT₁ (ARAs) - Inibidores da renina (IR)
<i>Bloqueadores dos canais de cálcio (BCC)</i>	Relaxamento do músculo liso vascular, por inibição da entrada do cálcio	<ul style="list-style-type: none"> - Dihidropiridínicos - Não dihidropiridínicos
<i>Vasodilatadores diretos</i>	Relaxamento do músculo liso vascular	<ul style="list-style-type: none"> - Arteriais - Arteriais e venosos

4.1.1. Farmacoterapia da HTA

Existem 4 locais principais de regulação da PA: as arteríolas, as vénulas, o coração e os rins, sendo onde os fármacos anti-hipertensivos vão atuar preferencialmente. De acordo com o mecanismo de ação, podemos agrupá-los em diversos grupos: os diuréticos, os agentes simpaticolíticos, os modificadores do eixo renina-angiotensina-aldosterona, os bloqueadores dos canais de cálcio e os vasodilatadores diretos, que se encontram resumidos na **Tabela 4.3** (Katzung, 2004).

4.1.1.1. Diuréticos

Com base no conhecimento geral de que a restrição do consumo de sal, e portanto de sódio, é benéfica para o controlo da PA, foi desenvolvido este grupo de fármacos. O seu mecanismo de ação passa essencialmente pela depleção dos níveis de sódio por via renal, o que escoia simultaneamente uma quantidade notável de água, aumentando o volume urinário – diurese (daí o nome diuréticos). Esta ação leva à redução do volume sanguíneo e naturalmente o débito cardíaco baixa, reduzindo a PA. Esta classe de fármacos tem também utilização clínica em situações de insuficiência cardíaca ou renal, cirrose, edema idiopático, diabetes, entre outras (Katzung, 2004; Brunton, *et al.*, 2007).

Por ser o local de excreção por excelência, é no rim que atua esta classe de anti hipertensores, mais concretamente no nefrónio. De forma a entender melhor a sua ação, é necessário recordar brevemente este sistema e o seu funcionamento. O nefrónio é a unidade funcional do rim e consiste numa estrutura tubular, que se divide em várias zonas: a cápsula de Bowman, o túbulo proximal, a ansa de Henle, o túbulo contornado distal e o tubo coletor, como se pode observar na **Figura 4.2**. No glomérulo, presente na cápsula de Bowman, ocorre a filtração, por diferença de pressão osmótica, do sangue aferente ao rim, da qual resulta o filtrado renal – retirando os eritrócitos e as proteínas plasmáticas ao plasma. Este passa então pelo túbulo proximal, onde são reabsorvidos para a circulação sanguínea o bicarbonato de

sódio (NaHCO_3), o cloreto de sódio (NaCl), a glucose, vários aminoácidos e outros solutos orgânicos. Nesta secção do nefrónio é também reabsorvida água, de uma forma proporcional à reabsorção dos sais, em especial o sódio. No troço descendente da ansa de Henle, a água continua a ser extraída por forças osmóticas. Porém, a parte ascendente desta secção do nefrónio é praticamente impermeável à água, ocorrendo

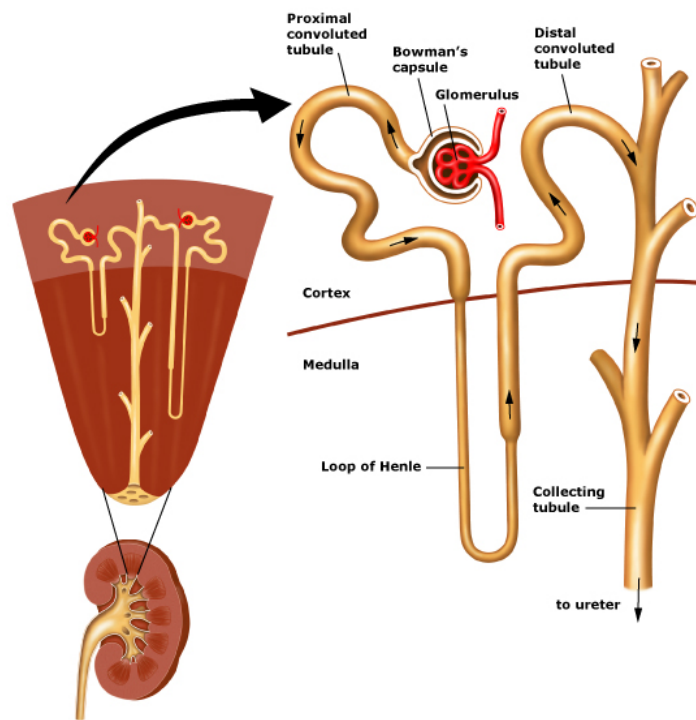


Figura 4.2 - Estrutura do nefrónio. (Fonte: Beltina.org. [Online] [Visualizado a 13/09/2012.] <http://www.beltina.org/health-dictionary/nephron-function-kidney-definition.html>.)

essencialmente a reabsorção de NaCl , por ação do transporte $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$. No túbulo contornado distal, que também é relativamente impermeável à água, continua a reabsorção de NaCl , mas agora pelo co transporte apenas de Na^+/Cl^- . Nesta zona há ainda canais de cálcio e transportadores $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, que impedem que iões como o cálcio e o magnésio sejam excretados em demasia. Finalmente, por ser o último local de reabsorção do NaCl , o tubo coletor é responsável pelo volume final do filtrado e pela concentração de Na^+ na urina. É também o local onde atua a aldosterona, responsável pelo balanço do potássio excretado e a hormona antidiurética (ADH), que regula a permeabilidade desta estrutura à água (Katzung, 2004; Seeley, *et al.*, 2004).

De acordo com a sua forma de atuação, os diuréticos podem dividir-se em vários subgrupos (Katzung, 2004; Brunton, *et al.*, 2007):

- **Inibidores da Anidrase Carbónica:** atuam no túbulo proximal, onde inibem esta enzima essencial à reabsorção do bicarbonato, aumentando a diurese. *Exemplos:* acetazolamida, diclorfenamida e metazolamida.

- **Diuréticos Osmóticos:** são substâncias relativamente inertes, que aumentam o gradiente osmótico no sentido retenção da água e de todos os eletrólitos no nefrónio. Atuam essencialmente no túbulo proximal e no ramo descendente da ansa de Henle. *Exemplos:* manitol, glicerina, isossorbido e ureia.

- **Diuréticos da Ansa:** atuam no ramo ascendente da ansa de Henle, inibindo seletivamente a reabsorção de NaCl (transporte $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$), e portanto de água, o que aumenta o volume de urina formado. *Exemplos:* furosemida, bumetanida, torsemida e ácido etacrínico.

- **Diuréticos Tiazídicos:** inibem o transporte Na^+/Cl^- , no túbulo contornado distal. *Exemplos:* hidroclorotiazida, indapamida e clorotalidona.

- **Diuréticos Poupadores de Potássio:** atuam no final do túbulo contornado distal e no tubo coletor, antagonizando o efeito excretor de potássio da aldosterona (*Exemplos:* espironolactona e eplerenona) ou aumentando a excreção de NaCl, mas não de K^+ (*Exemplos:* amilorida e triamtereno).

O principal efeito secundário deste tipo de medicamentos é a hipocaliémia, ou seja, a depleção de potássio. Este é altamente prejudicial em pessoas que sujeitas a digitálicos, com arritmias, com disfunção ventricular esquerda ou com antecedentes de enfarte agudo do miocárdio. Outras reações adversas menos frequentes passam por depleção do magnésio, comprometimento da tolerância à glucose e aumento da concentração sanguínea de lípidos e ácido úrico (Katzung, 2004).

Em situações de HTA ligeira a moderada, os diuréticos costumam ser bastante efetivos, uma vez que permitem uma redução de cerca de 10 a 15 mmHg. É possível utilizar associações de diuréticos, por exemplo tiazidas com diuréticos da ansa, ou

ainda poupadores de potássio. Em casos mais complicados, poderá ser conveniente uma terapia combinada entre esta classe de fármacos e outras, potenciando os efeitos hipotensores da medicação (Katzung, 2004; Brunton, *et al.*, 2007).

4.1.1.2. Simpaticolíticos

Para entender a ação destes fármacos, é necessário recordar brevemente o funcionamento do sistema nervoso. O sistema nervoso encontra-se dividido em duas partes principais – o sistema nervoso central (SNC) e o sistema nervoso autónomo (SNA). Este último é o principal responsável pela manutenção das funções básicas vitais e subdivide-se no sistema nervoso simpático (SNS), sistema nervoso parassimpático (SNP) e sistema nervoso entérico (SNE). Os componentes de qualquer um destes subsistemas são semelhantes: muito resumidamente, a condução de um impulso nervoso passa inevitavelmente de um neurónio pré-ganglionar para um neurónio pós-ganglionar e deste para o órgão-alvo, por ação de um neurotransmissor que se liga a um recetor específico. São dois os neurotransmissores principais do SNA – a acetilcolina, libertada pelos neurónios colinérgicos (todos os neurónios pré-ganglionares autonómicos, os pós-ganglionares parassimpáticos e alguns simpáticos) e a noradrenalina, libertada pelos neurónios adrenérgicos (a maioria dos pós-ganglionares simpáticos). A acetilcolina liga-se aos recetores nicotínicos, iniciando uma resposta excitatória, enquanto a noradrenalina se liga aos recetores adrenérgicos. Existem 5 tipos destes recetores: α_1 , localizados especialmente no músculo liso, promovendo a contração muscular; α_2 , encontrados nas plaquetas, lipócitos e músculo liso, cuja estimulação inibe a contração muscular; β_1 , localizados no coração, lipócitos e cérebro, promovendo a contração muscular; β_2 , essencialmente relacionados com a contração do músculo cardíaco e o relaxamento do músculo liso vascular e, por último, β_3 , associados aos lipócitos (Katzung, 2004; Seeley, *et al.*, 2004).

Como o nome indica, os agentes simpaticolíticos têm a sua ação hipotensora ao inibir a função do SNS, o que pode ocorrer a vários níveis. De acordo com o local

onde atuam, este grupo divide-se em diferentes subcategorias (Katzung, 2004; Brunton, *et al.*, 2007):

▪ **Antagonistas β adrenérgicos:** atuam como antagonistas das catecolaminas nos recetores β_1 , β_2 ou ambos, diminuindo a força (ionotropia) e frequência (cronotropia) cardíacas. Apresentam vantagens terapêuticas adicionais em doentes com insuficiência cardíaca. *Exemplos:* propranolol, metoprolol, nebivolol, atenolol e bisoprolol.

▪ **Antagonistas α adrenérgicos:** atuam como antagonistas das catecolaminas nos recetores α_1 adrenérgicos do músculo liso vascular, provocando a vasodilatação. São mais eficazes em associação com bloqueadores β ou diuréticos. Apresentam vantagem terapêutica em homens com hiperplasia benigna da próstata. *Exemplos:* terazosina e doxazosina.

▪ **Antagonistas α e β :** inibem de forma não seletiva os recetores α_1 , β_1 e β_2 . *Exemplos:* carvedilol e labetalol.

▪ **Agonistas α_2 centrais:** atuam por redução do fluxo simpático nos recetores α_2 pré-sinápticos, reduzindo a ação simpática iônica e cronotrópica positiva. *Exemplos:* metildopa e clonidina.

▪ **Agentes bloqueadores neuronais:** inibem a libertação de noradrenalina nos neurónios pós-ganglionares, reduzindo o DC e a RVP. *Exemplos:* guanetidina e reserpina.

Devido ao seu modo de atuação, sobre os mecanismos de regulação nervosa da PA, os principais efeitos adversos deste tipo de medicação prendem-se com a possível falta de seletividade no SNC. Pode surgir então a hipotensão ortostática, sedação, disfunção erétil ou ejaculatória, taquicardia, miose e náuseas, entre outros (Katzung, 2004; Brunton, *et al.*, 2007).

A redução da PA fármacos desta classe pode desencadear mecanismos compensatórios, que tentem, por outras vias, aumentar este parâmetro fisiológico. Por isso, são normalmente utilizados em associação com um diurético (Katzung, 2004).

4.1.1.3. Modificadores do eixo renina-angiotensina-aldosterona

O eixo renina-angiotensina-aldosterona é um sistema de regulação da PA a nível renal muito preponderante e está representado na **Figura 4.3**. A renina é uma protease produzida no rim, em resposta a uma redução da PA, estimulação simpática ou variação do Na^{2+} renal, e que é responsável pela clivagem do angiotensinogénio a angiotensina I. Este polipéptido é posteriormente convertido, pela enzima de conversão da angiotensina (ECA), a angiotensina II, cuja concentração é inibidora da síntese de mais renina. A angiotensina II promove o aumento da PA por dois mecanismos complementares: por um lado, é vasoconstritora, aumentando a RVP e, por outro lado, incita a secreção de aldosterona a nível renal, hormona que conduz ao aumento da reabsorção de sódio e água. Para que ocorram estes efeitos, são necessários recetores tecidulares da angiotensina II. Existem dois tipos: AT_1 e AT_2 ,

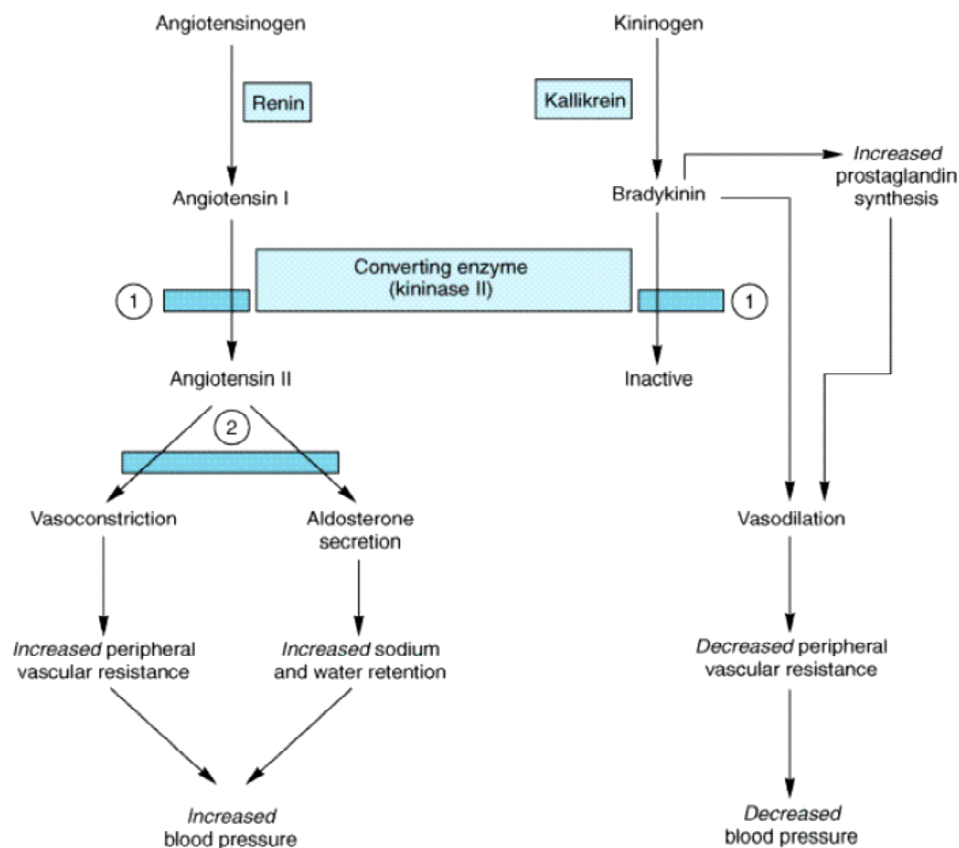


Figura 4.3 - Eixo renina-angiotensina-aldosterona e seus mecanismos de regulação da PA.
(Fonte: Katzung, Bertram G. *Basic and Clinical Pharmacology*. 9ª Edição. s.l. : Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2004)

sendo os primeiros os mais associados ao músculo liso vascular e portanto à vasoconstrição e os segundos mais preponderantes para o desenvolvimento fetal. A ECA é ainda responsável pela inativação da bradicinina, um péptido com potente ação vasodilatadora e, previsivelmente, hipotensora (Katzung, 2004; Seeley, *et al.*, 2004).

Por ser um mecanismo de regulação tão importante, a intervenção farmacêutica neste eixo é bastante vantajosa no tratamento da HTA. Existem três grupos de fármacos que interferem neste sistema (Katzung, 2004; Brunton, *et al.*, 2007; Morganti, 2011):

▪ **Inibidores da ECA (IECAs):** Como o nome indica, inibem a ECA, o que resulta na diminuição da RVP por impedimento da vasoconstrição devida à angiotensina II e promoção da vasodilatação mediada pela bradicinina ativada. Devido à inibição da secreção de aldosterona, provocam ainda natriurese (excreção de Na^+ na urina). São bastante benéficos no tratamento em indivíduos com nefropatia diabética e insuficiência cardíaca e com antecedentes de enfarte agudo do miocárdio. *Exemplos:* captopril e lisinopril (fármacos ativos), enalapril, perindopril, ramipril, benazepril, fosinopril e zofenopril (pró-fármacos).

▪ **Antagonistas do recetor da angiotensina II AT_1 (ARAs):** Bloqueiam a ligação da angiotensina II ao seu recetor, inibindo os seus efeitos, sem ação sobre a ECA. Alguns também conferem vantagem terapêutica em nefropatia diabética e insuficiência cardíaca. *Exemplos:* losartan, valsartan, candesartan, irbesartan, telmisartan e eprosartan.

▪ **Inibidores da renina:** Bloqueiam a ação desta enzima, o que irá diminuir a formação de angiotensina II e, portanto, reduzir a PA. Podem ser associados aos IECAs ou ARAs, bem como a outros agentes contra a HTA. *Exemplo:* aliscireno (Morganti, 2011).

O uso de IECAs tem como efeitos adversos mais característicos a tosse seca e o angioedema, resultado da acumulação de bradicinina a nível pulmonar. Pode também ocorrer hipotensão, hipercaliémia (excesso de potássio sanguíneo),

neutropénia e insuficiência renal aguda, com proteinúria. Os ARAs, por não impedirem diretamente a inativação da bradicinina, não apresentam geralmente como efeito secundário a tosse seca e angioedema. Ambas as classes têm efeitos teratogénicos, não devendo ser usados na grávida (Katzung, 2004; Brunton, *et al.*, 2007). O perfil de segurança do aliscireno é bastante semelhante ao dos ARAs (Morganti, 2011).

4.1.1.4. Bloqueadores dos canais de cálcio

A contração do músculo liso é um processo dependente de cálcio (Ca^{2+}). Este ião entra na célula através dos canais de Ca^{2+} - proteínas transmembranares. A abertura destes canais é iniciada pela ligação de uma molécula de guanosina trifosfato (GTP) à subunidade α . Quando o Ca^{2+} entra na célula, liga-se a uma proteína citoplasmática, a calmodulina. Esta ligação vai ativar a miosina cinase, o que transfere

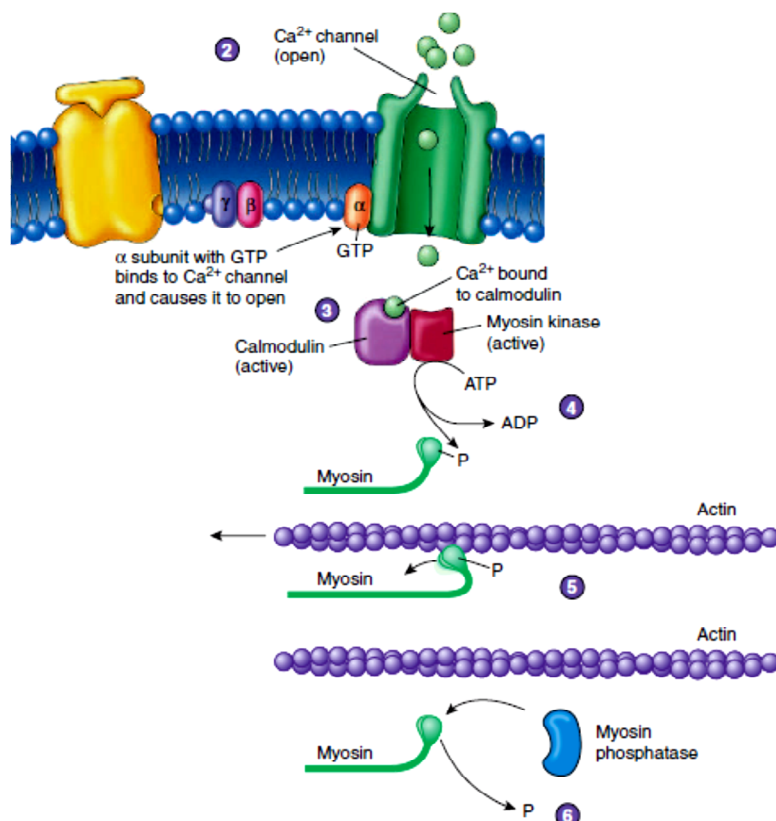


Figura 4.4 - Mecanismo geral de contração do músculo liso. (Fonte: Seeley, Rod; Stephens, Trent e Tate, Philip. *Anatomy and Physiology*. 6ª Edição. s.l. : The McGraw-Hill Companies, 2004.)

um grupo fosfato de uma molécula de adenosina trifosfato (ATP) para a miosina. É o complexo entre esta proteína fosforilada e a actina que promove a contração muscular. A miosina fosfatase é a enzima que desfosforila a miosina, permitindo o relaxamento muscular. A **Figura 4.4** ilustra este processo. O mecanismo de contração do músculo cardíaco é ligeiramente mais

complexo, mas igualmente dependente da entrada de Ca^{2+} (Seeley, *et al.*, 2004).

Este tipo de agentes anti-hipertensivos tem a base da sua ação no bloqueio da abertura destes transportadores através da ligação à sua subunidade α . No músculo liso vascular, o impedimento da entrada de Ca^{2+} resulta numa diminuição do tónus, especialmente ao nível das arteríolas, diminuindo a RVP. No músculo cardíaco, vai também reduzir a força e a frequência de contração, diminuindo o DC. Devido à sua ação a nível coronário, este grupo de fármacos tem também aplicação terapêutica na angina e nalguns tipos de arritmia (Katzung, 2004; Brunton, *et al.*, 2007).

Existem dois tipos de bloqueadores dos canais do Ca^{2+} (Katzung, 2004; Brunton, *et al.*, 2007):

- **Dihidropiridínicos:** Apresentam maior seletividade para o músculo liso vascular do que para o coração, tendo por isso efeitos vasodilatadores mais pronunciados. Pela redução da PA, podem desencadear uma ativação reflexa do SNS, aumentando o DC com conseqüente taquicardia. *Exemplos:* amlodipina, nifedipina, felodipina, nitrendipina e nilvadipina.

- **Não-dihidropiridínicos:** São menos específicos, demonstrando uma maior ação no músculo cardíaco – redução da frequência cardíaca e do DC. Diminuem ainda a necessidade cardíaca de oxigénio, daí a sua aplicação na angina. O facto de terem ação direta no coração limita o desenvolvimento de taquicardia reflexa. *Exemplos:* diltiazem e verapamil.

Uma vez que os BCC têm pouca atividade a nível do tónus venoso, a hipotensão ortostática é uma reação adversa rara. Efeitos secundários mais comuns são as cefaleias, náuseas, rubor, obstipação, edema periférico ou pulmonar (Katzung, 2004; Brunton, *et al.*, 2007).

4.1.1.5. Vasodilatadores diretos

Este tipo de fármacos atua por diminuição da RVP, provocando o relaxamento do músculo liso ao nível dos vasos sanguíneos, em especial, das arteríolas. Os seus

mecanismos de ação são mais diversos do que os dos BCC. A sua ação pode limitar-se às arteríolas ou estender-se às vénulas (Katzung, 2004; Brunton, *et al.*, 2007):

▪ **Arteriais:** Provocam a vasodilatação arteriolar por diversos mecanismos. Por diminuição do cálcio intracelular (hidralazina), por abertura dos canais de potássio e consequente relaxamento do músculo liso vascular (minoxidil e diazóxido), ou por agonismo dos recetores da dopamina D₁ e consequente vasodilatação (fenoldopam).

▪ **Arteriais e venosos:** Exercem a sua ação vasodilatadora sobre as arteríolas e veias, reduzindo tanto a RVP como o retorno venoso ao coração. Através da libertação de óxido nítrico, promove o aumento do cGMP (guanosina monofosfato cíclico). Desta forma, diminui a concentração de GTP, reduzindo a estimulação para a abertura dos canais de Ca²⁺ do músculo liso capilar. *Exemplo:* Nitroprussiato de sódio.

É vulgar ocorrer estimulação simpática e retenção de sódio e água associadas a este tipo de anti-hipertensivos. Podem, por isso, desencadear mecanismos compensatórios para elevar a PA, pelo que a sua associação com terapias que limitem esta resposta fisiológica é altamente vantajosa (Katzung, 2004; Brunton, *et al.*, 2007).

Geralmente não estão associados a hipotensão ortostática, nem a disfunção sexual. As reações adversas mais comumente associadas a esta terapia são as cefaleias, náuseas, anorexia, palpitações e suores. O minoxidil está ainda associado a hirsutismo, daí ser utilizado como estimulante capilar tópico para a calvície (Katzung, 2004; Brunton, *et al.*, 2007).

4.1.2. Particularidades da HTA e sua farmacoterapia no idoso

Algumas das alterações com a idade levam a que a HTA tenha características diferentes no idoso. Nestes é mais prevalente a hipertensão sistólica isolada – HSI (PAS > 160 mmHg e PAD < 90 mmHg), que é geralmente devida à maior rigidez das artérias, quer por disfunção do endotélio, quer por perda da distensibilidade e capacidade de

vasodilatação. Há também uma maior sensibilidade ao sódio, aumentando em particular a PAS, o que torna o controlo do sal ingerido e o uso de diuréticos bastante mais eficaz do que em indivíduos mais jovens. A hipotensão ortostática é um problema bastante frequente, previsivelmente devido a uma diminuição da resposta dos baroreceptores. A “HTA da bata branca”, ou seja, elevação da PA, particularmente da PAS, na presença de um profissional de saúde é também mais comum nos mais velhos, numa resposta nervosa exagerada (Stokes, 2009; Kithas, *et al.*, 2010).

Praticamente todos os estudos realizados sobre o assunto concluíram o mesmo: o uso de terapias para redução da PA no idoso diminui significativamente a mortalidade, especialmente devida a enfarte e AVC, bem como a incidência de DCV, insuficiência renal crónica, insuficiência cardíaca congestiva e demência (Stokes, 2009; Kithas, *et al.*, 2010; Schäfer, *et al.*, 2012).

Em qualquer idade, o primeiro passo para uma terapêutica hipotensiva eficaz deverá ser sempre a promoção de medidas não farmacológicas para reduzir a PA. Nalguns casos de HTA não complicada, podem ser suficientes para reduzir este parâmetro para valores aceitáveis. Noutros, mais complicados, irão sempre potenciar a eficácia da medicação prescrita. A seleção da terapêutica mais indicada para um idoso pode ser um processo complicado, devido à vasta lista de fármacos existentes e às inúmeras variáveis individuais que condicionam a resposta a estes. Certos grupos ou associações podem ser mais benéficas para determinados indivíduos, dependendo das comorbilidades adjacentes (Brunton, *et al.*, 2007; Stokes, 2009).

Tal como para mais jovens, os diuréticos aparecem como terapêutica de 1ª linha para os idosos, sobretudo os diuréticos tiazídicos. A dose inicial deve ser baixa e incrementada pouco a pouco. Devido à sua sensibilidade a este tipo de fármacos, é necessário ter especial atenção à hipotensão, excesso de ureia no sangue e distúrbios eletrolíticos, o que os torna contraindicados, em altas doses, em doentes com gota e hiperuricemia, diabetes e alteração da função renal. A hipocaliémia pode ser

contornada com a associação com um diurético poupador de potássio ou um IECA (Stokes, 2009).

Os BCC são também aconselhados como terapêutica de 1ª linha. Os dihidropiridínicos são preferíveis em situações de HTA mais grave ou quando o doente já tomava previamente bloqueadores β , enquanto os não dihidropiridínicos apresentam vantagem na prevenção do enfarte isquémico do miocárdio e em insuficientes renais. Os IECAs e ARAs devem também ser considerados como 1ª linha de medicação hipotensora no idoso, sendo preferíveis aos BCC em casos de insuficiência cardíaca ou hipertrofia ventricular esquerda (Stokes, 2009), melhorando ainda significativamente o prognóstico de indivíduos com nefropatia diabética (Katzung, 2004; Kithas, *et al.*, 2010).

Quando a PAS está mais de 20 mmHg acima do objetivo terapêutico, a monoterapia não costuma ser suficiente, sendo recomendável utilizar associações de duas classes de anti-hipertensivos: um IECA, ARA ou IR, em associação com um diurético tiazídico ou BCC (Stokes, 2009; Kithas, *et al.*, 2010). Em casos de HSI a associação de um diurético com um BCC parece ser bastante proveitosa (Brunton, *et al.*, 2007; Schäfer, *et al.*, 2012). Caso a terapia dupla não seja ainda satisfatória, pode-se utilizar concomitantemente as 3 classes de fármacos referidas em sinergia, ou mesmo adicionar as outras classes disponíveis no mercado (Stokes, 2009).

Os agentes de ação central e os vasodilatadores diretos são desaconselhados no idoso devido ao elevado risco de sedação e hipotensão ortostática. Os bloqueadores β são também desaconselhados, à exceção de casos de doença coronária prévia. O uso de bloqueadores α_1 no idoso hipertenso também não é proveitoso, a não ser em homens com hipertrofia benigna da próstata (Kithas, *et al.*, 2010). Existem associações fixas comercializadas, que permitem simplificar o regime posológico e melhorar a adesão ao mesmo (INFARMED, 2012). O uso de associações permite ainda que sejam utilizadas doses mais baixas devido aos efeitos sinérgicos, o que reduz significativamente a ocorrência de efeitos adversos (Schäfer, *et al.*, 2012).

Para além destas linhas orientadoras, é também importante pesar fatores como a simplicidade do regime terapêutico, melhorando a adesão ao mesmo, a efetividade individual do fármaco, o seu perfil de segurança e, por fim, o custo do medicamento, especialmente no caso de co terapias (DGS, 2011; Schäfer, *et al.*, 2012).

4.2. Diabetes

Dados do INE dizem que, em 2006, cerca de 6,55% da população de Portugal continental era diabética (**Tabela 4.1**), altura em que, segundo a Federação Internacional de Diabetes, existiam já 246 milhões de diabéticos a nível mundial e 308 milhões de pessoas com reduzida tolerância à glicose. Estima-se que em 2025 estes números tenham aumentado para 380 e 418 milhões, correspondentemente, o que traduz um futuro deveras preocupante, face aos riscos que esta doença acarreta (Pinto, 2007).

A glicémia é o parâmetro bioquímico chave para esta doença e pode ser definida como a concentração de glicose no sangue, em miligramas por decilitro (mg/dL). O controlo deste parâmetro é feito essencialmente pelo pâncreas, uma glândula extremamente inervada e vascularizada. É constituído por duas zonas secretórias distintas: a parte exócrina, que secreta o suco pancreático (utilizado no processo de digestão de alimentos) e a região endócrina, que consiste nos ilhéus de Langerhans e secreta várias hormonas, dependendo do tipo de células. Assim, as células α correspondem a 25% do peso total do pâncreas e secretam glucagina, as células β , que representam a parte mais preponderante do pâncreas (70%) e são responsáveis pela produção de insulina e as células δ , equivalentes aos restantes 5% pancreáticos, que produzem somatostina (Seeley, *et al.*, 2004; Pinto, 2007).

A somatostina é um pequeno péptido que tem, na inibição da produção de insulina e glucagina, a sua principal função pancreática. A glucagina, polipéptido, atua essencialmente a nível hepático, onde estimula a libertação de glicose e consequente aumento da glicémia por 3 mecanismos: induz a clivagem do glicogénio (polímero de

glicose, armazenado no fígado como reserva), impele a neoglicogénese (produção de glicose a partir de fontes não glucídicas) e ativa, a uma menor escala, o metabolismo dos lípidos. A insulina é uma proteína que tem ação oposta à glucagina. Estimula a entrada de glicose numa grande variedade de tecidos, que a utilizam como fonte de energia (glicólise), induz a formação de glicogénio no fígado e aumenta a síntese e reserva de ácidos gordos e glicerol nos adipócitos (Seeley, *et al.*, 2004; Pinto, 2007).

A secreção destas hormonas é controlada por vários fatores, de modo a manter a glicémia em níveis aceitáveis. A produção de glucagina é estimulada e a de insulina é inibida por baixos níveis de glicose no sangue e por inervação simpática. Já a glicémia elevada, a inervação parassimpática e algumas hormonas gastrointestinais relacionadas com a digestão levam ao aumento dos níveis de insulina e diminuição dos de glucagina. Uma refeição rica em proteínas estimula a secreção tanto de insulina como de glucagina (Seeley, *et al.*, 2004).

Tabela 4.4 - Critérios de classificação dos valores de glicémia. (*Adaptado de: Madeira, Anabela; Horta, Maria Rute e Santos, Rita. Checksaúde - Risco Cardiovascular. 2ª Edição. Lisboa : Associação Nacional das Farmácias, 2008*)

Categoria	Valores de glicémia
Hiperglicémia	
<i>Diabetes</i>	Em jejum ≥ 126 mg/dL 2 horas após PTGO ≥ 200 mg/dL Ocasional ≥ 200 mg/dL (+ sintomatologia)
<i>Tolerância diminuída à glicose</i>	Em jejum ≥ 110 e < 126 mg/dL 2 horas após PTGO ≥ 140 e < 200 mg/dL
Normoglicémia	Em jejum > 70 e < 110 mg/dL
Hipoglicémia	Em jejum < 70 mg/dL

Jejum – Sem ingestão calórica nas 8 horas anteriores

PTGO – Prova de Tolerância à Glicose Oral (75 g de glicose dissolvida em água)

Ocasional – Qualquer altura, independentemente da ingestão calórica

A principal consequência da desregulação destes processos de controlo da glicémia é a diabetes *mellitus* (DM), doença metabólica que se caracteriza por níveis crónicos elevados de glicose no sangue, que resultam essencialmente da secreção inadequada de insulina, ou resposta comprometida dos tecidos a esta hormona. Os

critérios de diagnóstico desta doença e de outras categorias de descontrolo da glicémia estão resumidos na **Tabela 4.4** (Seeley, *et al.*, 2004; Madeira, *et al.*, 2008).

Existem 4 tipos distintos de DM:

- **DM tipo 1** – Também chamada DM insulino dependente, por não haver qualquer produção de insulina endógena. Representa cerca de 5 a 10% dos casos de DM e é diagnosticada geralmente até aos 30 anos. Pode ser idiopática, mas na maior parte dos casos é devida à destruição autoimune das células β do pâncreas. Julga-se que a hereditariedade seja o principal fator na base do surgimento desta doença, mas fatores ambientais como vírus, toxinas e certos alimentos poderão desencadear a resposta autoimune (Katzung, 2004; Pinto, 2007; Madeira, *et al.*, 2008).
- **DM tipo 2:** Este tipo de DM é considerado não-insulino dependente, uma vez que o que acontece é uma resistência periférica à ação da insulina, podendo estar acompanhada de uma alteração pancreática de secreção de insulina. Representa cerca de 90% dos casos desta doença. A sua origem pode ser pelo conjugado de causas genéticas, ambientais e metabólicas, tendo como fatores de risco, associados ao desenvolvimento da doença, a idade, o excesso de peso, a obesidade abdominal, hábitos de sedentarismo, tabagismo, historial familiar de DM, tolerância diminuída à glucose, HTA, dislipidémia e DCV. Na maioria dos casos é assintomática, sendo diagnosticada por volta dos 45 anos (Seeley, *et al.*, 2004; Pinto, 2007; Madeira, *et al.*, 2008).
- **Outros tipos específicos de DM:** Esta classificação engloba todas as situações que poderão dar origem a hiperglicémia crónica – defeitos genéticos das células β ou da ação da insulina, doenças pancreáticas (pancreatite, neoplasia, fibrose cística, entre outras), endocrinopatias (acromegalia, síndrome de Cushing, hipertiroidismo, entre outras), DM induzida por xenobióticos (glucocorticoides, inibidores da protease, diuréticos tiazídicos, agonistas β , fenitoína, entre outros),

infecções, formas raras de DM autoimune ou outros síndromes genéticos associados à diabetes (Kumar, *et al.*, 2005; Pinto, 2007; Madeira, *et al.*, 2008).

- **DM gestacional:** Desenvolve-se pela resistência à insulina gerada pela placenta e hormonas associadas à gravidez. Caracteriza-se por glicémia elevada, especialmente no terceiro trimestre de gestação (Katzung, 2004).

Os sintomas característicos da diabetes são a poliúria (excesso de produção de urina), polidipsia (sede exagerada), polifagia (ingestão de alimentos desmesurada), perda de peso, infeções urinárias ou vaginais de repetição, feridas de longa cicatrização, acidose metabólica com hálito característico a acetona, entre outros. A DM2 é geralmente assintomática, pelo que o diagnóstico deve ser feito apenas após a confirmação de dois valores de hiperglicémia (Madeira, *et al.*, 2008).

A glicémia elevada, a longo prazo vai conduzir inúmeras alterações patológicas, especialmente devido a complicações microvasculares. A nível cerebral pode ocorrer microangiopatias, hemorragias e neuropatia autonómica e periférica, no olho são frequentes retinopatias, cataratas e glaucoma e a nível renal pode desenvolver-se nefropatia diabética. As alterações vasculares periféricas são as principais responsáveis pelo desenvolvimento de feridas não cicatrizantes e infeções no pé, condição conhecida como pé diabético, que poderá resultar em necrose e consequente amputação. A DM pode precipitar o surgimento de HTA, aterosclerose e enfarte agudo do miocárdio, entre outros eventos cardiovasculares. O controlo dos níveis de glicémia é, portanto, fundamental para limitar essas complicações associadas à diabetes. A hemoglobina glicosilada (HbA1c), um indicador da evolução dos valores de glicémia a longo prazo, parece ser preponderante para o prognóstico desta doença (Kumar, *et al.*, 2005; Madeira, *et al.*, 2008).

Os objetivos terapêuticos para doentes com DM2, recomendados pela Sociedade Portuguesa de Diabetes, são: para glicémia em jejum < 108 mg/dL, glicémia pós-prandial (1 a 2 horas após refeição) < 140 mg/dL e HbA1c < 6,5%, objetivos que podem ser redefinidos de acordo com as morbilidades existentes. Tal como na HTA,

para atingir os limiares terapêuticos a modificação do estilo de vida é o primeiro passo: alimentação saudável, com redução da ingestão de alimentos ricos em açúcar, controlo do peso, implementação de uma atividade física regular, cessação tabágica e o controlo regular da glicémia. As terapêuticas mais comuns para a DM passam pela insulino-terapia e pelo uso de antidiabéticos orais (Madeira, *et al.*, 2008).

4.2.1. *Insulinoterapia*

A insulino-terapia é especialmente utilizada na DM1 e DM gestacional, mas também em certos casos de DM2 mais resistente à terapêutica oral. A sua utilização visa mimicar a ação da insulina endógena, nos casos em que esta não é produzida de forma eficiente. Em indivíduos saudáveis, a insulina endógena tem como valores basais 5 – 15 $\mu\text{U}/\text{mL}$ e, após refeição, 60 – 90 $\mu\text{U}/\text{mL}$. É rapidamente metabolizada a nível hepático e renal, pelo que a sua semivida é de 3 a 5 minutos. Quando entra na circulação, liga-se a recetores específicos nas membranas dos tecidos-alvo, exercendo a sua ação.

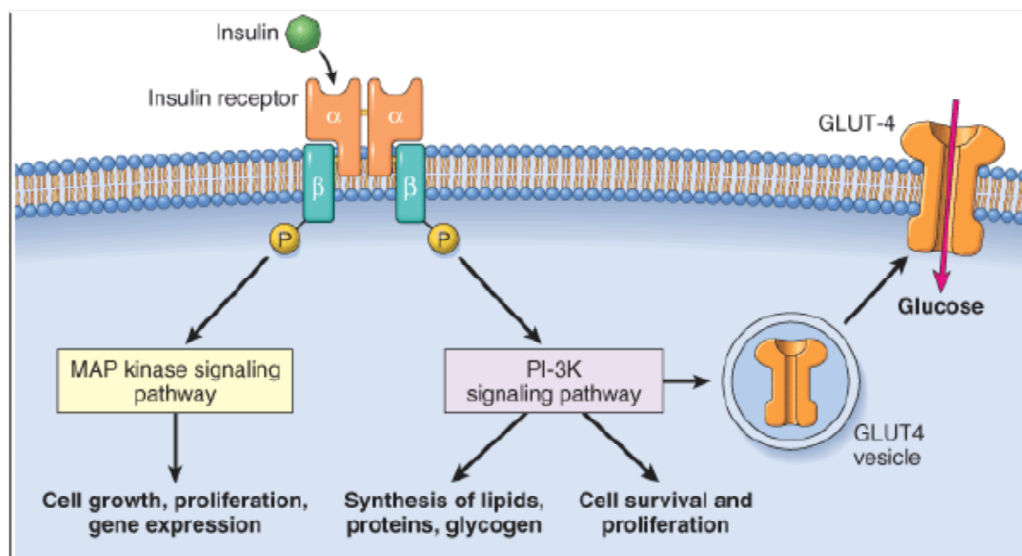


Figura 4.5 - Processos desencadeados pela interação da insulina com o seu recetor tecidual. (Fonte: Kumar, Vinay; Abbas, Abul K. e Fausto, Nelson. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 7ª Edição. Filadélfia : Elsevier Saunders, 2005.)

Os recetores da insulina são constituídos por dois heterodímeros ligados covalentemente, cada um com uma subunidade α , extracelular, e uma subunidade β ,

transmembranar, que contém uma tirosina cinase. Quando a insulina se liga à subunidade α , ocorre a fosforilação de resíduos de tirosina intracelulares, com consumo de ATP, o que ativa diversos sistemas, conduzindo aos efeitos da insulina: a entrada de glicose na célula, pela ativação de transportadores (principalmente o GLUT4), a ativação da glicogénio sintase e aumento da formação desta substância de armazenamento de energia, o aumento da lipogénese e a ativação de fatores de transcrição mitogénicos, que estimulam a divisão e o crescimento celulares. Esta interação da insulina com o seu recetor está esquematizada na **Figura 4.5**.

Já foram desenvolvidas várias de preparações injetáveis de insulina, que se diferenciam pela técnica recombinante utilizada para a sua obtenção, sequência proteica, concentração, solubilidade e, pela diferença mais preponderante em terapêutica, o tempo de duração da sua ação (Katzung, 2004; Brunton, *et al.*, 2007):

- **Ultra rápida:** Têm uma atuação quase fisiológica, pois, devido à sua ação rápida, reproduzem o que acontece naturalmente após uma refeição. Devem ser administradas por via subcutânea, imediatamente antes da refeição. São rapidamente absorvidas, têm início de ação aproximadamente 15 minutos após a injeção, atingem o pico de atividade ao fim de uma hora e a duração máxima da sua ação é de 3 a 5 horas. *Exemplos:* Insulina lispro e insulina aspártico.
- **Rápida:** É bastante semelhante à insulina humana, podendo ser administrada por via intravenosa. Subcutaneamente, tem o início do seu efeito após 30 minutos da administração, atinge o máximo de atividade 2 a 3 horas depois, permanecendo ativa cerca de 5 a 8 horas. *Exemplo:* Insulina regular.
- **Intermédia:** Iniciam a sua ação cerca de 1 a 2 horas após a administração, o pico é por volta das 6 a 12 horas e a sua ação pode estender-se por 18 a 24 horas. A atuação prolongada deve-se à conjugação da molécula de insulina com fatores que adiam o início de ação e prolongam a sua duração. *Exemplos:* Insulina lente e insulina isofânica.

- **Longa:** Mantêm uma ação constante durante um longo período de tempo. Geralmente iniciam a sua ação 2 a 5 horas após administração, com pico variável entre as 5 e as 24 horas. O seu efeito pode prolongar-se até às 36 horas. *Exemplos:* Insulina glargina e insulina detemir.

Devido aos diferentes tempos de início e duração de ação, para a correta insulinoaterapia é frequentemente necessário combinar tipos de insulinas, geralmente as de ação intermédia ou longa para a manutenção dos níveis basais, com as de ação rápida ou ultra rápida para controlo da glicémia pós-prandial (Katzung, 2004).

A insulinoaterapia deve ser altamente controlada, de modo a que não ocorram crises de hipoglicémia, o principal efeito adverso desta medicação. Esta pode acontecer se a dose de insulina administrada for elevada para as necessidades, ou se a refeição for adiada para além do pico de ação da insulina, se a ingestão de hidratos de carbono for inadequada, ou após exercício físico intenso. A reação caracteriza-se por taquicardia, palpitações, transpiração excessiva, náuseas, visão turva e fome exagerada, podendo mesmo evoluir para convulsões, perda de consciência e coma. Nos casos menos graves, a ingestão imediata de açúcar é suficiente. Nos casos mais graves, pode ser necessária a administração intravenosa de uma solução concentrada de glicose ou mesmo de glucagina. Outras reações adversas deste tipo de terapia podem ser a alergia à insulina, a lipodistrofia no local de injeção e edema (Katzung, 2004; Brunton, *et al.*, 2007).

4.2.2. *Antidiabéticos orais*

Para além da insulinoaterapia, existem outras formas de controlar a glicémia, especialmente nos casos em que há uma resistência à ação desta hormona. Assim, os antidiabéticos orais (AO) são a terapêutica de eleição para os casos de DM2. Existem diversos tipos de AO, que se distinguem pelo seu mecanismo de ação (Katzung, 2004).

4.2.2.1. Sulfonilureias

Esta classe de AO tem ação secretogoga sobre as células β pancreáticas, estimulando a libertação da insulina formada previamente. O processo passa pela ligação da molécula a um recetor, que inibe o efluxo de K^+ , provocando a abertura dos canais de Ca^{2+} , o influxo deste ião e consequente libertação da insulina. Para além disso, estimulam a secreção de somatostatina, o que vai inibir a libertação de glucagina, permitindo a manutenção do efeito hipoglicemiante (Katzung, 2004).

Existem sulfonilureias de 1ª geração (tolbutamida, clorpropamida, tolazamida e acetohexamida), mas que têm vindo a ser substituídas pelas de 2ª geração, por serem mais potentes e apresentarem menos efeitos adversos e interações. A glibenclamida, a glipizida, glimepirida e a gliclazida pertencem a este grupo de fármacos (Katzung, 2004; Brunton, *et al.*, 2007).

Todas sofrem metabolismo hepático e excreção renal, pelo que devem ser utilizadas com restrições em doentes com insuficiência hepática ou renal. Podem sofrer interações com fármacos que alterem a sua elevada ligação às proteínas plasmáticas, ou que potenciem o seu efeito hipoglicemiante (Brunton, *et al.*, 2007).

As principais reações adversas associadas à terapêutica com sulfonilureias são a hipoglicémia, náuseas, vómitos, icterícia, agranulocitose, anemia e hipersensibilidade ao enxofre. Podem causar ainda uma reação de rubor exagerado derivado do consumo de álcool ou excreção excessiva de Na^{2+} (Brunton, *et al.*, 2007).

4.2.2.2. Meglitinidas

Tal como as sulfonilureias, são secretogogas de insulina. A sua ação também se deve ao bloqueio dos canais de K^+ e consequente secreção de insulina, porém esta é bastante mais rápida. Devem, por isso, ser administradas imediatamente antes da refeição, permitindo um eficaz controlo sobre a glicémia pós-prandial. Pertencem a esta classe a repaglinida e a nateglinida (Katzung, 2004; Brunton, *et al.*, 2007), ambas

com autorização de comercialização em Portugal, sendo que só a última é efetivamente comercializada (INFARMED, 2012)

Devido à sua ação rápida, a repaglinida poderá originar hipoglicémia se houver atraso na ingestão da refeição, ou se esta for bastante pobre em hidratos de carbono. Já a nateglinida parece ser sensível aos níveis de glicémia, diminuindo o seu efeito quando esta está dentro dos valores normais. Desta forma, o risco de hipoglicémia é mínimo. Apesar de ambas sofrerem metabolização hepática e excreção renal, a nateglinida parece ser mais segura quando a função renal está diminuída (Katzung, 2004; Brunton, *et al.*, 2007).

4.2.2.3. Glitazonas

Os recetores gama ativados pelo proliferador de peroxissoma (PPAR- γ) encontram-se no músculo, fígado e tecido adiposo e estão relacionados com o metabolismo dos lípidos e glicose. Este tipo de fármacos funciona como agonista destes recetores, aumentando a sensibilidade periférica à insulina, que tem de estar presente. Têm ação também na redução dos triglicéridos, pelo consumo da glicose que lhe poderá dar origem endógena (Katzung, 2004; Brunton, *et al.*, 2007).

A única molécula comercializada em Portugal é a pioglitazona (INFARMED, 2012). É metabolizada hepaticamente, pelo que deve ser tido cuidado especial em doentes com esta função comprometida e atenção especial às interações. Pode ser utilizada em associação com as sulfonilureias, a metformina e mesmo com insulina (Katzung, 2004; Brunton, *et al.*, 2007).

Os seus efeitos adversos mais comuns são o ligeiro aumento de peso, retenção de líquidos, edema periférico, disfunção hepática e anemia (Katzung, 2004; Brunton, *et al.*, 2007).

4.2.2.4. Biguanidas

Esta classe de fármacos não tem qualquer ação sobre a secreção de insulina. A sua ação na DM deve-se mais ao impedimento da subida dos níveis de glicémia, do

que propriamente a uma ação hipoglicemiante. São responsáveis pelo aumento da utilização de glicose pelos tecidos, atenuação da neoglicogénese, redução da absorção intestinal de glicose e diminuição dos níveis de glucagina (Katzung, 2004; Brunton, *et al.*, 2007).

A metformina é a única biguanida atualmente existente no mercado português (INFARMED, 2012). Esta não se liga às proteínas plasmáticas e é excretada a nível renal, sem sofrer metabolização. Não provoca hipoglicémia e está associada a uma redução do peso, pela inibição da absorção de açúcares da dieta. Este medicamento reduz os níveis de HbA1c, o que diminui as complicações da DM a nível micro e macrovascular. Pode ser utilizada em complementaridade com os secretogogos de insulina e com as glitazonas (Katzung, 2004; Brunton, *et al.*, 2007).

Devido à sua ação a nível gastrointestinal, os efeitos adversos mais relatados são anorexia, náuseas, vômitos, diarreia e desconforto intestinal. A longo prazo, pode causar défice em vitamina B₁₂ e ácido fólico. A elevada probabilidade de acidose metabólica, especialmente em insuficientes renais, hepáticos e alcoólicos, é uma contraindicação forte (Katzung, 2004; Brunton, *et al.*, 2007).

4.2.2.5. Inibidores da α -glucosidase intestinal

As α -glucosidases são um conjunto de enzimas que se encontram na superfície intestinal, cuja função é a clivagem de oligo e dissacáridos a monossacáridos, de modo a que consigam ser absorvidos pela mucosa intestinal. A sua inibição retarda a absorção de açúcares mais complexos, impedindo o excesso destes componentes no sangue. Devem portanto ser tomados antes da refeição. Não têm qualquer influência na libertação de insulina, pelo que não são hipoglicemiantes (Katzung, 2004; Brunton, *et al.*, 2007).

A acarbose é o único fármaco desta classe atualmente comercializado (INFARMED, 2012). Devido ao excesso de hidratos de carbono não processados no intestino, os principais efeitos adversos desta medicação são meteorismo, diarreia e

desconforto abdominal. Pode ainda provocar um ligeiro aumento das transaminases hepáticas, que é reversível. Pode ser utilizada em associação com biguanidas ou sulfonilureias, sendo que com estas últimas poderão ocorrer reações de hipoglicémia (Katzung, 2004; Brunton, *et al.*, 2007).

Está provado que o seu uso, bem como o de biguanidas, retarda o desenvolvimento de DM2 em indivíduos com tolerância diminuída à glicose (Brunton, *et al.*, 2007).

4.2.2.6. Gliptinas

São também conhecidas como inibidores da dipeptidil peptidase IV (DPP IV), enzima que degrada a incretina. Esta substância permite uma melhoria significativa da função das células β pancreáticas, sendo responsável pelo aumento da síntese e libertação de insulina. Provoca ainda redução dos níveis de glucagina, ações que, em conjunto, têm forte ação hipoglicemiante (Gude, 2012).

No nosso país são comercializados 3 fármacos desta classe: sitagliptina, vildagliptina e saxagliptina (INFARMED, 2012), sendo que todas elas demonstram eficácia, quer em monoterapia, quer em associação com outros AO. Os seus efeitos adversos são a hipoglicémia, infeções respiratórias superiores, cefaleias, náuseas, pancreatite e hipersensibilidade (Gude, 2012).

4.2.3. *Particularidades da DM e sua farmacoterapia no idoso*

Os idosos estão em risco acrescido de desenvolver DM, especialmente DM2, pois a resistência à insulina, a diminuição da função das células pancreáticas que a secretam e a produção hepática de glucose acima das necessidades são consequências naturais do envelhecimento. As alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas que advêm da idade aumentam o risco de hipoglicémia face ao uso de antidiabéticos nesta faixa etária. Os regimes posológicos complexos, a má nutrição, a insuficiência renal ou hepática, o consumo de álcool e a falta de consciência dos sintomas são outros fatores que tornam o idoso mais suscetível à hipoglicémia (Neumiller, *et al.*, 2009).

Em qualquer idade, a DM2 é um fator de risco adicional para o surgimento de DCV. Os idosos estão, no entanto, mais sujeitos às complicações macro e microvasculares desta doença, como a cegueira e amputações dos membros inferiores. A longo prazo, esta doença está também associada ao desenvolvimento de demência, depressão e incontinência urinária (Grossman, 2011; McCulloch, *et al.*, 2012). Por isso, especialmente em idades avançadas, esta doença deve ser eficazmente medicada. Os objetivos terapêuticos para este grupo etário são semelhantes aos dos mais jovens ($HbA1c < 6,5\%$), mas deverão ser menos exigentes para idosos débeis, com morbilidades complementares e esperança média de vida curta, visto o risco de hipoglicémia. Tal como para a HTA, a modificação do estilo de vida deve ser o primeiro passo e é imprescindível para que a terapêutica resulte: dieta controlada e exercício físico são essenciais. Qualquer que seja a terapia escolhida, deve-se sempre começar com doses baixas, incrementando suavemente, para que não haja falta de adesão ao tratamento e o controlo da glicémia seja ótimo (Neumiller, *et al.*, 2009; Grossman, 2011).

A metformina é geralmente considerada a primeira escolha para idosos com DM2, sobretudo quando têm excesso de peso, podendo reduzir a HbA1c em cerca de 2%. Esta é, no entanto, desaconselhada em doentes débeis, com peso baixo, insuficiência cardíaca congestiva, hepática ou renal. A dose inicial deve ser sempre a menor possível de forma a reduzir os seus efeitos gastrointestinais, o défice de vitamina B₁₂ e a acidose metabólica, que pode precipitar eventos cardiovasculares fatais (Neumiller, *et al.*, 2009; McCulloch, *et al.*, 2012).

As gliptinas são sugeridas como a 2ª linha de terapêutica para os idosos. Os seus efeitos são dependentes da glucose, pelo que o risco de hipoglicémia é reduzido. Reduzem a HbA1c em cerca de 0,8%. Apenas é necessário ajuste na dose em insuficientes renais graves (Neumiller, *et al.*, 2009; Grossman, 2011).

Como 3ª linha, sugerem-se as meglitinidas. O cuidado especial a ter com esta medicação é a não ocultação da refeição após a toma, devido à ação secretogoga de

insulina ser bastante rápida (Neumiller, *et al.*, 2009). Estão associadas a um aumento de peso, o que poderá interferir com a adesão à terapêutica (Grossman, 2011).

O risco de hipoglicémia com sulfonilureias é bastante acrescido no idoso, especialmente naqueles em que a função hepática e renal está diminuída. A glibenclamida é a que acarreta maior risco de hipoglicémia. As glitazonas são desaconselhadas em idosos com insuficiência cardíaca e visão comprometida, devido ao elevado risco de edema periférico e ocular e de DCV mortal. As mulheres com osteoporose também não deverão usar estes AO, por aumentarem o risco de fraturas. A acarbose tem demonstrado eficácia na redução de até 1,0% da HbA1c em diabéticos com hiperglicémia pós-prandial e com dieta rica em hidratos de carbono. No entanto, os frequentes efeitos gastrointestinais e o elevado risco de hipoglicémia em associação com insulina ou fármacos que aumentem a sua secreção tornam esta medicação pouco indicada no idoso (Neumiller, *et al.*, 2009; Grossman, 2011).

Os AO podem ser conjugados em terapias duplas, ou mesmo triplas, para um melhor prognóstico da doença. Mas por vezes é necessário conjugar a insulinoterapia com o regime oral, de modo a conseguir manter níveis aceitáveis de insulina basal. Existem estudos que sugerem que o uso precoce de insulina poderá melhorar ou mesmo restaurar a função das células β (Grossman, 2011). São usadas as de ação intermédia, como a isofânica, ou longa, como a glargina e a determir. Esta última está associada a um menor risco de hipoglicémia noturna e aumento de peso mais ligeiro. Para um maior controlo da glicémia pós-prandial, pode ainda ser inseridas insulinas de ação rápida ou ultra rápida, antes da refeição, ou imediatamente após. O tipo ideal de insulinoterapia varia muito de acordo com as especificidades particulares de cada doente. É importante ter em consideração a capacidade do doente para a administração da injeção: fatores como a acuidade visual, destreza manual e a capacidade psicológica do diabético, ou do prestador de cuidados, devem ser verificados cuidadosamente (Neumiller, *et al.*, 2009).

O seguimento dos doentes com DM é muito importante para o sucesso da terapêutica. Parâmetros como a glicémia, a PA, o colesterol, o peso e a função renal devem ser avaliados regularmente (Grossman, 2011) e a HbA1c deve ser determinada de seis em seis meses no mínimo. São também importantes exames regulares aos alvos mais sensíveis à hiperglicémia: olhos, rins e pés (McCulloch, *et al.*, 2012).

4.3. Dislipidémias

A aterosclerose é uma disfunção arterial que se caracteriza pela acumulação de lípidos, macrófagos e células de músculo liso arterial, na parede das artérias, formando as chamadas placas de ateroma. A sua origem é multifatorial, mas parece ter por base processos imunológicos e inflamatórios ativados pela obesidade, HTA, DM ou radicais livres provenientes do tabaco. A idade avançada, a hereditariedade e o *stress* também são fatores de risco, porém o mais preponderante é mesmo a dislipidémia, ou seja, níveis elevados de lípidos sanguíneos. A aterosclerose aumenta, por si só, o risco de desenvolver DCV como AVC isquémico, trombose, enfarte agudo do miocárdio, aneurismas, estenoses arteriais várias e angina de peito, o que a coloca, juntamente com a HTA e a DM, no topo das causas de morte mais prevalentes na atualidade (Seeley, *et al.*, 2004; Pinto, 2007).

O síndrome metabólico é uma entidade fisiopatológica com expressão crescente nos dias de hoje. É o expoente máximo do RCV, sendo caracterizado pela presença concomitante de vários fatores de risco: obesidade abdominal, elevados valores de triglicéridos sanguíneos, HTA, tolerância à glucose diminuída e resistência à insulina, bem como reduzidos níveis do colesterol HDL (explicado em seguida). Devido ao elevado risco, é essencial a redução do peso, associada a medidas farmacológicas para tratamento dos vários parâmetros afetados (Brunton, *et al.*, 2007).

O metabolismo lipídico engloba vários passos necessários para o processamento dos lípidos provenientes da alimentação e está representado na **Figura 4.6**. Primeiramente têm de ser emulsificados pelos sais biliares, formando partículas

pequenas no intestino. É então que entram em ação as lipases, especialmente pancreáticas, que vão degradar os triglicéridos a ácidos gordos livres (FFA – Free Fatty Acids) e glicerol. Estas partículas, juntamente com o colesterol e fosfolípidos, são rodeadas pelos sais biliares, formando micelas que permitem a sua entrada nas células epiteliais do intestino. De um modo geral, os lípidos são insolúveis em água, pelo que necessitam de ser incorporados em estruturas macromoleculares chamadas lipoproteínas (LP). A zona central é a mais apolar e na superfície encontram-se as cabeças polares dos fosfolípidos e as apoproteínas. Estas são específicas para cada tipo de LP, sendo responsáveis pelo seu reconhecimento por parte das células (Seeley, *et al.*, 2004; Katzung, 2004; Brunton, *et al.*, 2007).

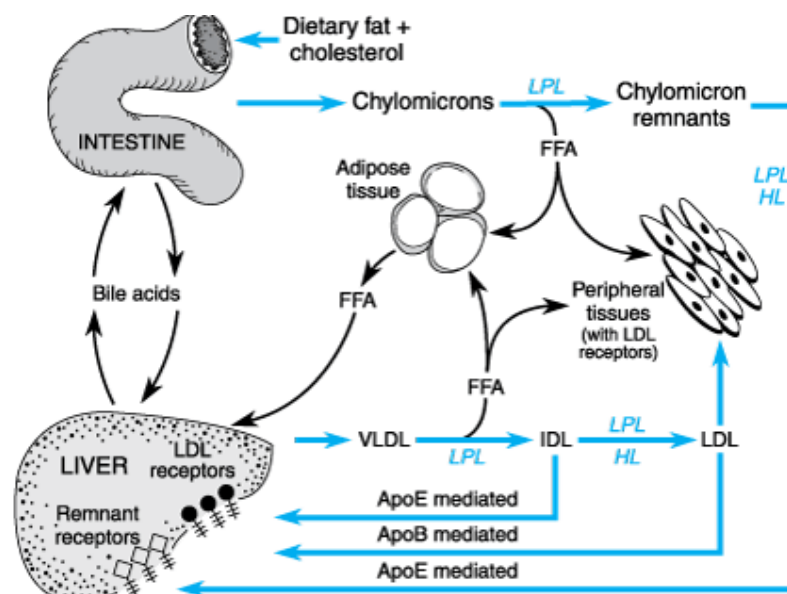


Figura 4.6 - Visão geral sobre o metabolismo dos quilomicrons e VLDL. (Fonte: Brunton, Laurence L.; Chabner, Bruce A. e Knollmann, Björn C. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11ª Edição. 2007)

As primeiras LP a ser formadas são os quilomicrons, nas células epiteliais do intestino, que contêm principalmente os triglicéridos reesterificados e pequenas quantidades de colesterol, fosfolípidos e proteínas. Esta é a estrutura lipídica de mais baixa densidade, que é posteriormente absorvida para a corrente sanguínea, onde permanece cerca de 12 horas. Ao chegar aos adipócitos, os triglicéridos são armazenados como reserva de energia e os quilomicrons remanescentes dirigem-se ao

fígado, onde serão transformados noutros tipos de LP. A lipoproteína lipase (LPL) é a enzima que permite a extração dos triglicéridos das LP (Katzung, 2004; Seeley, *et al.*, 2004; Madeira, *et al.*, 2008).

As LP de muito baixa densidade (VLDL) são enviadas pelo fígado para a circulação, para que os lípidos atinjam os tecidos periféricos. Estas têm menor concentração de triglicéridos, contendo 18% de fosfolípidos, 14% de colesterol e 8% de proteínas. À medida que vão sofrendo a ação da LPL e perdendo os triglicéridos para os tecidos, estas LP transformam-se em LP intermédias (IDL) (Katzung, 2004; Brunton, *et al.*, 2007).

As IDL podem ser sequestradas pelo fígado ou continuar em circulação e perdendo teor em triglicéridos até formar LP de baixa densidade (LDL), com apenas 10% de triglicéridos, juntamente a 45% de colesterol, 25% de proteínas e 20% de fosfolípidos. Estas são as principais responsáveis pelo transporte de colesterol, contendo cerca de 70% da concentração plasmática deste lípido, e podem permanecer em circulação até 4 dias. Este lípido tem várias funções endógenas: é utilizado para a produção de hormonas esteroides nas glândulas suprarrenais, serve como precursor da síntese de ácidos biliares e é um componente essencial para as membranas citoplasmáticas. A sua entrada nas células-alvo é mediada por recetores LDL específicos. Cerca de 70% das LDL retorna ao fígado, mas alguma parte também é depositado nas paredes dos vasos sanguíneos, o que torna estas LP as de maior risco para a aterosclerose. Por isso, o C-LDL (Colesterol associado a lipoproteínas de baixa densidade) é conhecido por “mau colesterol”. As LP(a) são formadas a partir das LDL e estão também altamente associadas ao risco cardiovascular e pró-trombótico (Katzung, 2004; Brunton, *et al.*, 2007).

As últimas LP são as de alta densidade (HDL), compostas por 45% de proteínas e 20% de colesterol. Estas têm como função central captar o excesso de colesterol dos tecidos, transportando-o para o fígado a fim de ser processado. A principal enzima envolvida na sua degradação é a lipase hepática (HL). Devido a esta função de

reciclagem, as HDL estão associadas a uma proteção para as DCV, contendo o chamado “bom colesterol” (C-HDL – Colesterol associado a lipoproteínas de alta densidade) (Seeley, *et al.*, 2004; Katzung, 2004; Madeira, *et al.*, 2008).

Tabela 4.5 - Valores de referência para os parâmetros lipídicos. (*Adaptado de: Madeira, Anabela; Horta, Maria Rute e Santos, Rita* *Checksaúde - Risco Cardiovascular*. 2ª Edição. Lisboa : Associação Nacional das Farmácias, 2008 e Brunton, Laurence L.; Chabner, Bruce A. e Knollmann, Björn C. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11ª Edição. 2007)

Valores de referência para os parâmetros lipídicos (em mg/dL)			
Avaliação	Ideal	Alto	Muito alto
Colesterol total	< 190	200 – 239	≥ 240
Colesterol HDL	> 40 (nos homens)	> 60	
	> 46 (nas mulheres)		
Colesterol LDL	< 115 mg/dL	116 – 189	≥ 190
Triglicéridos	< 150 mg/dL	151 – 199	≥ 200

Os valores dos lípidos sanguíneos podem ser medidos através de testes rápidos ou análises ao sangue mais complexas. A avaliação dos triglicéridos requer um jejum mínimo de 10 horas. Os valores de referência são apresentados na **Tabela 4.5**. A elevação destes parâmetros é geralmente assintomática mas, quando estes são extremamente elevados, podem dar origem a xantomas: acumulação de lípidos, especialmente ao nível de manchas cutâneas (Katzung, 2004; Madeira, *et al.*, 2008).

Existem duas categorias de dislipidémias, etiologicamente distintas. As hiperlipoproteinémias primárias estão normalmente associadas a fatores genéticos e encontram-se resumidas na **Tabela 4.6**. A desregulação dos valores dos lípidos sanguíneos pode ser também secundária, o que é mais frequente. A DM, o hipopituitarismo, a acromegalia, disfunções renais, anorexia, o alcoolismo, ou o consumo de corticosteroides, inibidores da protease e contraceptivos orais são exemplos de situações que poderão aumentar os níveis de colesterol e/ou triglicéridos (Katzung, 2004; Brunton, *et al.*, 2007).

Tabela 4.6 - Resumo das hiperlipoproteinémias primárias mais frequentes, suas causas e manifestações. (Adaptado de: Katzung, Bertram G. *Basic and Clinical Pharmacology*. 9ª Edição. s.l. : Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2004 e Brunton, Laurence L.; Chabner, Bruce A. e Knollmann, Björn C. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11ª Edição. 2007)

Designação	Causa	Manifestações
Quilomicronémia primária	Defeito na LPL Défice de co fator	↑ Quilomicra e VLDL
Hipertrigliceridémia familiar	Metabolismo das VLDL anormal	↑ Quilomicra e VLDL
Hiperlipoproteinémia familiar combinada	Excesso de produção de VLDL e/ou conversão em LDL	↑ VLDL e/ou LDL
Disbetalipoproteinémia familiar	Deficiência na apo E Diminuição na captação de VLDL e quilomicra	↑ VLDL e quilomicra remanescentes
Hipercolesterolémia familiar	Deficiência nos recetores LDL	↑ LDL
Hiperlipoproteinémia Lp(a)		↑ Lp(a)
Hipoalfalipoproteinémia		↓ HDL

4.3.1. Farmacoterapia das dislipidémias

As medidas não farmacológicas são muito importantes para o sucesso da terapêutica das dislipidémias secundárias. É importante limitar o consumo de gorduras, em especial das saturadas, e de açúcares, aumentando o de peixes ricos em ómega-3 e de fibras, reduzir o peso em caso de obesidade, instaurar uma prática desportiva regular e a cessação tabágica e alcoólica. Uma alimentação rica em antioxidantes, como vitamina C, vitamina E, resveratrol e selénio, e em esteróis vegetais também poderá ser benéfica.

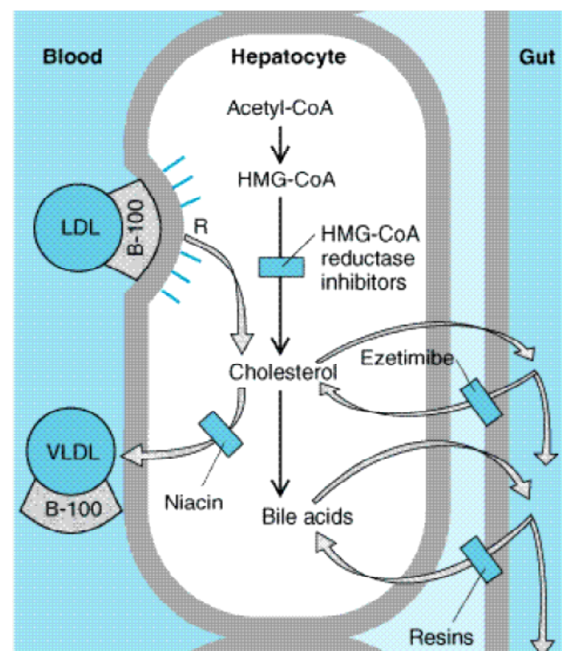


Figura 4.7 - Locais de ação de 4 dos 5 antidislipidémicos disponíveis. (Fonte: Katzung, Bertram G. *Basic and Clinical Pharmacology*. 9ª Edição. Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2004)

Porém, quando o risco de pancreatite ou de aterosclerose é muito alto, em diabéticos, quando já há DCV instalada, ou no caso das dislipidémias primárias, o tratamento farmacológico é indispensável. Existem 5 tipos de fármacos disponíveis, que se diferenciam pelo seu mecanismo de ação no metabolismo lipídico, pormenorizado em seguida. Na **Figura 4.7** estão representados os locais e mecanismos de ação de 4 destas classes (Katzung, 2004; Madeira, *et al.*, 2008).

4.3.1.1. Inibidores da HMG-CoA redutase

A 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase (HMG-CoA redutase) é uma enzima bastante importante para a síntese do mevalonato, passo precoce e limitante da síntese do colesterol. Os seus inibidores, também conhecidos como estatinas, são bastante eficazes no bloqueio da produção de colesterol endógeno, mas também estão relacionados com o aumento da síntese de recetores LDL para o processamento eficaz dos lípidos ingeridos. Assim, atenuam eficazmente o C-LDL, apresentando ainda uma ligeira capacidade de redução dos triglicéridos plasmáticos e aumento do C-HDL. Não afetam os níveis de LP(a). A terapêutica com estatinas está ainda associada à diminuição do risco de DCV por outras vias, pois melhora a função endotelial vascular, reduz o processo inflamatório envolvido na aterogénese, confere estabilidade aos ateromas formados previamente, sendo ainda compostos com ação antioxidante sobre as LP e função antitrombótica (Katzung, 2004; Brunton, *et al.*, 2007).

A atorvastatina, a fluvastatina, a rosuvastatina e a pravastatina são fármacos ativos, enquanto a lovastatina e a sinvastatina são pró-fármacos. Todos sofrem metabolismo de primeira passagem e são maioritariamente excretados na bÍlis, pelo que o seu efeito se restringe praticamente ao fÍgado. Devem ser administrados ao deitar, pois é à noite que se dá a síntese de colesterol endógeno. Podem ser utilizados em associação com o ácido nicotínico, ezetimiba, ou resinas ligantes aos sais biliares, potenciando o efeito hipolipidémico (Katzung, 2004; Brunton, *et al.*, 2007).

Da terapêutica com estatinas, o efeito secundário mais preocupante é a elevação da atividade da creatinina cinase, o que é indicador da degradação do

músculo esquelético (rabdomiólise) e pode conduzir a falência renal. Também as aminotransferases hepáticas podem estar elevadas, sinal de hepatotoxicidade, especialmente marcada em casos de doença hepática adjacente ou alcoolismo. Tais efeitos poderão estar aumentados devido a interações com fármacos que reduzam o metabolismo das estatinas. A medicação com estatinas deve ser descontinuada caso hajam sintomas de miopatia, como dor, fraqueza e fragilidade muscular, uma vez que os sintomas geralmente cessam após a suspensão. Devem ser controlados regularmente os parâmetros afetados por esta medicação: aminotransferases e creatina cinase (Katzung, 2004; Brunton, *et al.*, 2007).

4.3.1.2. Fibratos

O recetor alfa ativado pela proliferação dos peroxissomas (PPAR- α) é um recetor nuclear, envolvido na síntese de LPL e de apoproteínas. Os fibratos vão ligar-se a este recetor, aumentando os níveis de LPL, que degrada os triglicéridos nas LP. A sua ligação inibe a produção da apoproteína C-III, o que, juntamente com o aumento da LPL, vai reduzir o VLDL. Há estimulação da produção do recetor de LDL, pelo que esta LP é mais processada pelos tecidos e geralmente diminui a sua concentração sanguínea. Mas, devido ao processamento do VLDL, quando a trigliceridémia inicial é muito elevada, os níveis de C-LDL poderão aumentar ligeiramente. Também são notados pequenos aumentos no C-HDL, consequentes da estimulação da síntese de apoproteínas características deste (Katzung, 2004; Brunton, *et al.*, 2007).

São bastante úteis em dislipidémias com particular elevação do VLDL, como a disbetalipoproteinémia e a induzida por inibidores da protease. Os fibratos de segunda geração (fenofibrato, bezafibrato, ciprofibrato e etofibrato) são mais potentes na redução do LDL do que o gemfibrozil. Para melhores resultados da terapêutica, é aconselhável restringir o consumo de álcool e gorduras saturadas e tomar os fibratos com a refeição. Podem ser associados a estatinas em situações em que se eleva o nível de C-LDL, mas de notar que o risco de rabdomiólise é bastante aumentado por esta combinação (Katzung, 2004; Brunton, *et al.*, 2007).

Estes compostos apresentam alguma atividade antitrombótica, podendo potenciar o efeito dos anticoagulantes orais, dando origem a hemorragias. Os fibratos devem ser evitados em doentes com insuficiência renal ou hepática e, devido ao aumento do conteúdo da biliar em colesterol, poderão originar litíase biliar. O uso deste tipo de fármacos está ainda associado a miopia, arritmia, hipocaliémia, elevação dos níveis plasmáticos de aminotransferases ou fosfatase alcalina, queda de cabelo, impotência e efeitos adversos gastrointestinais (Katzung, 2004; Brunton, *et al.*, 2007).

4.3.1.3. Inibidores seletivos da absorção de colesterol

Como o nome indica e está representado na **Figura 4.7**, esta classe de fármacos inibe a absorção intestinal de colesterol proveniente da alimentação e da excreção biliar. Desta forma, vai haver uma redução da síntese de quilomicra, reduzindo a quantidade de colesterol que chega ao fígado. Para compensar, há a estimulação da síntese de recetores LDL hepáticos, o que vai aumentar o seu processamento, conduzindo conseqüentemente à redução dos níveis de C-LDL. Pode haver uma ténue elevação do C-HDL. Inibem ainda a absorção de outros esteróis, como o campesterol e o sitosterol (Katzung, 2004; Brunton, *et al.*, 2007).

A ezetimiba é a única molécula desta classe comercializada. Sofre metabolismo de primeira passagem e é praticamente toda eliminada por excreção fecal. A combinação com estatinas potencia sinergicamente a redução do C-LDL. Dos poucos efeitos adversos que lhe atribuem, a possível hepatotoxicidade é o mais relevante. Podem ainda ocorrer cefaleias, dores abdominais e diarreia (Katzung, 2004; INFARMED, 2012).

4.3.1.4. Resinas ligantes aos sais biliares

Quimicamente, estes fármacos são grandes resinas poliméricas de troca catiónica, que se ligam aos sais biliares no intestino, inibindo a sua reabsorção para o hepatócito e aumentando a sua excreção. Pela diminuição do colesterol que chega ao hepatócito, têm também ação estimuladora da síntese dos recetores LDL. Os dois efeitos em conjunto vão resultar num aumento da síntese de sais biliares,

essencialmente a partir do colesterol das LDL e IDL captado pelo fígado. Reduzem desta forma o C-LDL. Estão indicadas ainda no alívio do prurido derivado da litíase biliar (Katzung, 2004; Brunton, *et al.*, 2007).

O colesevelam, o colestipol e a colestiramina são as resinas existentes, porém, apenas a última é comercializada em Portugal. É apresentada como um pó para suspensão oral e deve ser tomada à refeição (INFARMED, 2012). Não é absorvida, limitando os seus efeitos ao intestino. As consequências adversas mais comuns desta medicação são obstipação, inchaço abdominal, dispepsia e secura da pele, podendo originar também diarreia. O seu uso está relacionado com a diminuição da absorção de várias substâncias, como a vitamina K, ácido fólico, digitálicos, tiazidas, varfarina, aspirina e sais de ferro, entre outros, devendo a administração ser espaçada pelo menos 2 horas da toma das resinas (Katzung, 2004; Brunton, *et al.*, 2007).

4.3.1.5. Ácido nicotínico

O ácido nicotínico (*niacin*) é uma vitamina do complexo B, que atua por vários mecanismos, obtendo-se um efeito redutor dos níveis de VLDL, LDL e, geralmente, também de LP(a). Inibe a produção de VLDL pelos hepatócitos e aumenta a atividade da LPL, colaborando para a degradação dos triglicéridos. Reduz a degradação das HDL, sendo dos fármacos mais eficazes para subir os seus níveis até aos valores desejáveis (Katzung, 2004; Brunton, *et al.*, 2007).

Poderá ocorrer uma reação de vasodilatação cutânea, com hipertermia e rubor, que é atenuada pela administração de baixas doses de AINEs. A associação recente com laropiprant reduz a incidência deste efeito (Gravina, *et al.*, 2012). Náuseas, dispepsia e desconforto abdominal também são reações frequentes a esta medicação. O consumo de ácido nicotínico pode ainda desencadear hepatotoxicidade, intolerância à lactose, hiperuricémia, arritmias, alteração da visão, prurido e secura das mucosas. Diabéticos devem ter especial atenção aos níveis de glicémia, que podem estar elevados face a esta medicação (Katzung, 2004; Brunton, *et al.*, 2007).

4.3.2. *Particularidades das dislipidémias e sua farmacoterapia no idoso*

O envelhecimento está associado a um decréscimo no metabolismo lipídico, em parte devido à perda de função das células hepáticas e diminuição da perfusão hepática. Estes efeitos levam à diminuição da captação de algumas LP pelo fígado, podendo ter repercussões nas concentrações plasmáticas destas. Os níveis de C-LDL sofrem um incremento gradual desde o final da adolescência, atingindo geralmente um patamar por volta dos 60 anos nos homens e 10 anos mais tarde nas mulheres. Os triglicéridos seguem a mesma tendência de elevação, sendo que as mulheres sujeitas a tratamentos com estrogénios geralmente apresentam níveis deste parâmetro superiores. O C-HDL é habitualmente mais baixo no sexo masculino. As diferenças entre sexos têm na menopausa o seu ponto de viragem: se antes desta fase os níveis de colesterol total são geralmente mais baixos na mulher, após a menopausa o C-LDL tem tendência a aumentar e o C-HDL a diminuir (Gobal, *et al.*, 2010; Shao, *et al.*, 2011).

Cerca de 80% das mortes por DCV acontecem em indivíduos com mais de 65 anos (Shao, *et al.*, 2011). Vários estudos comprovam que os níveis elevados do colesterol total, em especial de C-LDL, estão associados a um aumento do risco de DCV fatal, em todas as idades. Este é mais acentuado dos 65 aos 80 anos, sendo que a partir desta idade o risco já é tão elevado que o C-LDL reduz a sua importância clínica. Para além disso, o avançar da idade está também associado a uma maior prevalência de outros fatores que conduzem à aterosclerose, tornando-a bastante prevalente em idosos sintomáticos e assintomáticos. Muitos estudos concluíram também que a redução dos níveis de colesterol tem um impacto altamente positivo na redução da mortalidade e morbidade por DCV, sendo que quanto maior o risco cardiovascular individual, maior será também o benefício dos fármacos antilipidémicos. Idosos que apresentem várias comorbidades são os que maior proveito retirarão das medicações que regularizem o seu perfil lipídico e também os que deverão ser sujeitos a um programa terapêutico mais controlado. Os efeitos benéficos estendem-se quer à

prevenção do estabelecimento da DCV, quer à prevenção de eventos fatais que advenham desta (Gobal, *et al.*, 2010; Gravina, *et al.*, 2012).

Os objetivos terapêuticos no idoso são semelhantes aos dos doentes mais jovens e são tão mais restritivos quanto maior o RCV. De acordo com o cálculo do risco pela pontuação de Framingham, quando existem vários fatores de risco e a probabilidade de um evento cardiovascular fatal em 10 anos é superior a 20%, o valor de C-LDL a atingir é de < 100 mg/dL. Quando o risco está entre 10 e 20%, o C-LDL poderá até 130 mg/dL e para risco inferior a 10%, o valor máximo deste parâmetro deverá ser 160 mg/dL. O valor de C-HDL deve ser, para qualquer grupo de risco, > 40 mg/dL (Gobal, *et al.*, 2010; Gravina, *et al.*, 2012).

Muitas componentes de RCV do idoso não são possíveis de modificar, como a idade, o sexo e a predisposição genética. Todavia, o bom cumprimento das medidas não farmacológicas permite alterar fatores de risco como a obesidade, o sedentarismo, o tabagismo e deverá ser sempre o primeiro passo para atingir os objetivos lipídicos individuais, melhorando ainda co morbidades como a HTA e a DM (Gobal, *et al.*, 2010; Gravina, *et al.*, 2012). Foram feitos vários estudos da eficácia das modificações no estilo de vida do idoso para a regularização dos valores lipídicos e os resultados são bastante expressivos. Uma dieta pobre em gorduras saturadas e hidratos de carbono e rica em proteínas pode resultar em 2 a 5% de redução do C-LDL. Se a esta for associado um elevado consumo de ácidos gordos ricos em ómega-3, este parâmetro pode ser reduzido até 10%, os triglicéridos até 30% e o C-HDL pode sofrer uma melhoria de até 3%. O uso de margarinas vegetais, ricas em ésteres de estanol, está associado a uma redução de até 15% nos níveis de C-LDL, enquanto o consumo de fibras solúveis pode atenuar este parâmetro em cerca de 20%. Já um programa de exercício físico bem estruturado no idoso pode baixar até 15% dos triglicéridos, 3% do C-LDL e aumentar o C-HDL em 15%. Apesar de todos os benefícios das alterações do estilo de vida, estas são bastante complicadas de estabelecer e fazer cumprir,

especialmente aos idosos, pelo que muitas vezes é inevitável recorrer a medicamentos que melhorem o perfil lipídico (Shao, *et al.*, 2011; Gravina, *et al.*, 2012).

As estatinas surgem como primeira linha farmacológica no idoso. Estas contribuem para uma redução eficaz da morbidade e mortalidade associada a DCV, atenuando eficazmente os níveis de C-LDL e reduzindo parâmetros ateroscleróticos como a inflamação vascular, o *stress* oxidativo e a adesão de plaquetas e leucócitos ao endotélio. Estão ainda relacionadas com a redução do risco de trombose, demência e fraturas, o que é altamente favorável no idoso. Apesar de beneficiarem mais da redução do RCV, idosos com insuficiência renal estão mais sujeitos a desenvolver miopatia, devido a concentrações tóxicas de estatinas não eliminadas. Os idosos são também mais sensíveis aos efeitos destas no SNC e consequentes perturbações do sono, pelo que, quando tais reações ocorrem, deve optar-se pela pravastatina, cujo índice de penetração é menor (Shao, *et al.*, 2011; Gravina, *et al.*, 2012). O uso de estatinas poderá ainda aumentar o risco da incidência de DM (Gobal, *et al.*, 2010).

A ezetimiba é bastante utilizada, associada a estatinas, por ter um efeito sinérgico na redução do C-LDL. Apresenta maiores vantagens em idosos com síndrome metabólica, pois são bem toleradas e estão associadas a um incremento do C-HDL e redução do processo inflamatório. As resinas também auxiliam a ação redutora a nível do C-LDL da terapêutica com estatinas, sendo as reações adversas e interações em geriatria semelhantes ao já descrito anteriormente (Shao, *et al.*, 2011).

Apesar de não pertencerem à primeira linha terapêutica, os fibratos demonstram elevadas vantagens na redução de triglicéridos e elevação do C-HDL. Todos os fibratos devem ter a sua dose ajustada em insuficientes renais. O fenofibrato é preferível no idoso, por apresentar menos efeitos adversos gastrointestinais, menos interações e por ter um ligeiro efeito redutor do C-LDL (Shao, *et al.*, 2011).

O ácido nicotínico é muito útil na redução do RCV, especialmente quando associado ao síndrome metabólico, devido ao aumento bastante significativo do C-HDL

e redução do C-LDL e LP(a). Está ainda associado à redução do risco de trombose, porém é pouco utilizado na prática. O seu limitado uso poderá dever-se ao potencial de agravamento da intolerância à glucose. O perfil de segurança é semelhante no idoso e nos indivíduos mais jovens (Shao, *et al.*, 2011; Gravina, *et al.*, 2012).

Tal como para todas as doenças crónicas, o seguimento do doente com dislipidémia é crucial para o sucesso da terapêutica. A medição dos parâmetros lipídicos deve ser feita de 6 em 6 semanas até que se atinjam os objetivos lipídicos, reforçando o cumprimento da terapêutica farmacológica e não farmacológica. Uma vez atingidos, a avaliação pode passar a ser anual. Caso não estejam a ser obtidos resultados, é importante avaliar fatores como adesão ao protocolo terapêutico e reações adversas aos medicamentos (Madeira, *et al.*, 2008).

5. Obstáculos à terapêutica geriátrica

O envelhecimento da população mundial tem contribuído para o aumento da prevalência da maioria das doenças crónicas. A idade avançada é fator de risco para praticamente todas elas, portanto é o grupo etário acima dos 65 anos que apresenta o maior potencial para beneficiar do uso de medicamentos, tanto no tratamento, como na prevenção de morbilidades. Por isso, são também os idosos os maiores consumidores de medicamentos. No entanto, é fundamental considerar que a fisiopatologia do idoso pode ser diferente o suficiente para que a sua resposta a fármacos seja distinta da dos indivíduos mais jovens (Crome, 2003; Storck, *et al.*, 2009). As alterações na farmacologia geriátrica descritas anteriormente afetam bastante a relação risco-benefício da terapêutica e devem ser bem ponderadas na implementação desta (McLean, *et al.*, 2004; Hilmer, *et al.*, 2007). Existem diversos

problemas relacionados com os medicamentos, ou seja, experiências envolvendo a farmacoterapia que interferem, ou apresentam potencial para interferir, com os resultados esperados da terapêutica, como por exemplo, as interações medicamentosas e as reações adversas (Hobson, 1992; Fulton, *et al.*, 2005). Mais de 50% das situações de eventos adversos relacionados com medicamentos ocorrem em pessoas entre os 65 e os 74 anos, daí ser tão relevante ter atenção a estes acontecimentos em geriatria (Masoodi, 2008).

5.1. Adesão à terapêutica

A adesão à terapêutica, ou seja, a coincidência entre a prescrição médica e a toma efetiva da medicação, por parte do idoso pode não ser a melhor. Houve um estudo que demonstrou mesmo que cerca de 82% dos utilizadores de medicamentos com mais de 60 anos não seguem estritamente o regime prescrito pelo médico (Fulton, *et al.*, 2005). Estas discrepâncias são devidas a vertentes comuns do envelhecimento como a polimedicação, reações adversas prévias, a falta de compreensão do regime posológico e défice cognitivo, visual ou manual que impeça a correta administração. Regimes de curta duração tendem a ser melhor cumpridos do que as terapias crónicas. O acompanhamento do doente por parte do farmacêutico é importante para verificar o seguimento do protocolo terapêutico, fazendo revisão deste sempre que se justifique. Várias estratégias já provaram ser benéficas para reforçar o cumprimento da terapêutica em geriatria. Começar com doses baixas e aumentar gradualmente permite contornar o desenvolvimento de reações adversas, enquanto monitorizar os parâmetros mensuráveis permite avaliar a eficácia do medicamento, trocando-o caso seja necessário. Limitar o número de tomas diárias e o recurso a caixas doseadoras semanais são outros métodos extremamente úteis em casos de não adesão ao regime posológico (Monane, *et al.*, 1997; Hilmer, *et al.*, 2007; Wynne, *et al.*, 2010).

5.2. Polimedicação

Várias definições já foram sugeridas para o termo “polimedicação”. O uso concomitante de MSRM (Medicamentos Sujeitos a Receita Médica) e MNSRM, a falta de cumprimento da prescrição médica e uso de medicamentos não indicados pelo profissional de saúde, o consumo de, pelo menos, um medicamento desnecessário ou a recorrência a fármacos para tratar RAM a outros tomados previamente, são exemplos de descrições que já foram utilizadas no meio médico-científico, mas que, de certa forma, se encontram ultrapassadas (Monane, *et al.*, 1997; Fulton, *et al.*, 2005). Hoje em dia, a definição mais aceite no panorama científico europeu é que interpreta polimedicação como o uso simultâneo de 5 ou mais medicações, independentemente da sua origem (Monane, *et al.*, 1997; Masoodi, 2008; Secoli, 2010).

Estima-se que, nos países desenvolvidos, a média de medicamentos consumidos simultaneamente pelos idosos sejam 4, o que coloca uma grande parte destes na categoria de polimedicados (Secoli, 2010). Resultados mais concretos verificaram que, em Portugal, no ano de 2006, a população geriátrica consumia uma média superior a 7 princípios ativos diferentes (Martins, *et al.*, 2006). Existem estudos ainda que confirmam que para além do elevado número de medicamentos, os idosos estão ainda frequentemente a utilizar medicamentos à base de plantas e suplementos, o que complica naturalmente a teia terapêutica (Loya, *et al.*, 2009).

Vários são os fatores que contribuem para a polimedicação. Medicações cardiovasculares, psicotrópicas, hipnóticos e antiasmáticos são as mais relacionadas com polimedicação, por tratarem situações frequentemente existentes em simultâneo. Certas doenças, como a HTA, DCV, insuficiência cardíaca, DM, dislipidémias, desordens gastrointestinais também aumentam o risco da prescrição de maior número de medicamentos, porque, por vezes, exigem associações. O consumo de MNSRM e os suplementos, encarados como inofensivos, eleva quantitativamente regime terapêutico. A idade, por ser o culminar de todos estes fatores de risco, é vista como um fator de risco adicional (Fulton, *et al.*, 2005).

É necessário considerar que a polimedicação é, por si só, um preditor de risco preponderante para RAM e interações (Nguyen, *et al.*, 2006; Secoli, 2010), tendo ainda como consequência a elevada probabilidade para duplicação da terapêutica, diminuição da qualidade de vida e gastos em saúde desnecessários (Monane, *et al.*, 1997). No entanto, a polimedicação não pode ser apenas encarada pela sua conotação negativa. O consumo de medicamentos é consequência da elevada prevalência de doenças e alterações fisiopatológicas inerentes à idade e melhora consideravelmente a qualidade de vida dos seus utilizadores, sendo que, em certos casos, as associações são inevitáveis e altamente benéficas (Fulton, *et al.*, 2005). Desta forma, é necessário estar ciente dos problemas relacionados com os medicamentos utilizados em geriatria, de modo a que a prescrição seja o mais racional e adequada possível.

5.3. Interações medicamentosas

O risco de interações medicamentosas é tanto maior quanto maior o número de medicamentos tomados concomitantemente (Hobson, 1992). O não cruzamento de informação de prescrições de vários médicos aumenta o perigo de interações, mas o recurso a uma única farmácia provou facilitar a despistagem das possíveis interações entre os medicamentos prescritos, demonstrando o papel crucial do farmacêutico nestas situações (Monane, *et al.*, 1997). Pela sua farmacocinética e farmacodinâmica alteradas, pelo elevado consumo de medicamentos e por dificuldades no cumprimento posológico inerentes ao envelhecimento, os idosos são o grupo etário que está mais sujeito ao aparecimento de interações. Para o uso de dois medicamentos, o risco é de 13%, para 5 o risco passa para 58% e, no caso de consumir mais de 7 princípios ativos, o doente geriátrico apresenta um risco de interações de 82%. É portanto importante que os profissionais de saúde reconheçam as interações passíveis de acontecer, de forma a evitá-las sempre que tal seja possível (Secoli, 2010).

As interações podem ter diferentes graus de perigo. Podem ser praticamente indetetáveis, podem ter relevância clínica ligeira, podem ter uma relevância clínica superior que recomende a suspensão ou diminuição da dose de pelo menos um dos

fármacos a interagir ou, em casos mais graves, ter efeitos graves em que não há adaptação da dose possível (Storka, *et al.*, 2009).

O mecanismo de interação também varia. Podem originar um antagonismo de efeitos, como os AINEs que reduzem o efeito hipotensor dos diuréticos (Hobson, 1992), bloqueadores β e IECAs. A cisaprida (pró-cinético) e a tioridazina (antipsicótico) prejudicam a ação antiarrítmica da amiodarona (Secoli, 2010).

Certos princípios ativos podem atuar sinergicamente, originando exacerbação dos efeitos. A sedação é potenciada pelo uso simultâneo de anticolinérgicos e benzodiazepinas (Hobson, 1992). A hipotensão ortostática é bastante comum pela interação de duas classes de anti-hipertensivos. O efeito de anticoagulantes é potenciado pela administração concomitante de amiodarona ou AINEs (Secoli, 2010). O uso de IECAs com sulfonilureias ou meglitinidas pode aumentar o risco de episódios de hipoglicémia (Storka, *et al.*, 2009).

As alterações na farmacocinética de outros fármacos (Hobson, 1992) podem ser responsáveis pela intoxicação por digoxina, causada pela administração conjunta com amiodarona, benzodiazepinas, hidroclorotiazida ou furosemida (Secoli, 2010). Fármacos que alterem a motilidade intestinal, como a metoclopramida, ou que alterem o ambiente gástrico, como os antiácidos contendo alumínio, influenciam a absorção de outros fármacos tomados antes ou depois destes. Os inibidores da bomba de prótons têm a capacidade de inibir a P-gp, o que explica a redução da biodisponibilidade da digoxina em cerca de 50%. Por interferência com o metabolismo hepático, esta classe de fármacos pode também poderá diminuir o potencial antitrombótico do clopidogrel, porém esta interação é facilmente contornada pelo elevado controlo do tempo de coagulação que esta terapia exige (Storka, *et al.*, 2009).

Existem também interações entre alimentos e fármacos. Levodopa, isoniazida, tetraciclina, eritromicina e β -lactâmicos veem a sua absorção prejudicada pela presença de alimentos no estômago, enquanto a da nitrofurantoína e propranolol é

aumentada (Hobson, 1992). O hipericão, utilizado pelas suas propriedades antidepressivas, é um forte indutor do metabolismo hepático, o que reduz os níveis plasmáticos de vários princípios ativos, como a varfarina, a digoxina, contraceptivos orais e antibióticos. O sumo de toranja também é um exemplo de um alimento que interfere com o metabolismo hepático, mas inibindo-o, o que resulta num aumento da concentração, e portanto da toxicidade, de fármacos como BCC dihidropiridínicos, alguns antibióticos, estatinas e midazolam (Storka, *et al.*, 2009).

O álcool interage com praticamente metade dos fármacos mais prescritos (Hobson, 1992), sendo o seu consumo bastante comum em maiores de 65 anos. Pode potenciar os efeitos adversos das medicações, por exemplo, aumentando o risco de hemorragia gástrica por AINEs, acentuando a sedação por antidepressivos ou a hipotensão provocada por anti-hipertensivos. Como indutor hepático, pode diminuir os efeitos da varfarina, fenitoína e benzodiazepinas. Pode ainda reduzir a absorção de vitaminas. O consumo de álcool está associado ao pior prognóstico e diminuição de resposta à farmacoterapia de doenças como HTA, DM, insuficiência cardíaca, gota, insónia e depressão. Existem medicações como a ranitidina e a cimetidina que aumentam os níveis sanguíneos de álcool e portanto os efeitos adversos deste (Monane, *et al.*, 1997; Moore, *et al.*, 2007).

As consequências das interações podem ser nefastas para a saúde e ser detetáveis a curto prazo, mas também poderão ser silenciosas e ir danificando funções fisiológicas ao longo do tempo, muitas vezes de forma irreversível. É, por isso, bastante importante reconhecer todos os medicamentos que o idoso está a tomar, bem como MNSRM e suplementos, de modo despistar a existência de interações que poderão prejudicar a terapêutica e aumentar a morbilidade (Hobson, 1992; Secoli, 2010).

5.4. Reações adversas medicamentosas

As reações adversas medicamentosas (RAM) são definidas como o conjunto de respostas diferentes do efeito terapêutico, que ocorrem a um determinado

medicamento, nas suas doses habituais, podendo ser prejudiciais em menor ou maior grau (Fulton, *et al.*, 2005; Secoli, 2010). Os idosos são o grupo etário que está em maior risco de sofrer de RAM. São cerca de 7 vezes mais frequentes do que em mais jovens, devido às alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas consequentes do envelhecimento, à polimedicação e interações e à existência de várias patologias concomitantes. Quando estas ocorrem, por vezes é difícil a distinção entre a reação adversa e as consequências naturais do envelhecimento, o que o leva a que estas sejam subnotificadas (Crome, 2003; McLean, *et al.*, 2004; Secoli, 2010). As consequências destas RAM são também frequentemente mais nefastas em geriatria do que em faixas etárias mais jovens, podendo levar a hospitalização ou mesmo morte. Alguns tipos de princípios ativos, pela sua farmacocinética ou mecanismo de ação, apresentam um perfil de segurança bastante limitado em geriatria, independentemente das interações com outros (Hobson, 1992; McLean, *et al.*, 2004). Para além destas consequências individuais, as RAM vão também aumentar as despesas dos serviços de saúde: um estudo norte-americano verificou que por cada dólar gasto em medicação, 1,33 dólares são gastos para tratar situações que advenham da toxicidade relacionada com medicamentos, o que demonstra o elevado peso financeiro que destas questões (Secoli, 2010).

Os anti-hipertensivos estão associados ao desenvolvimento de hipotensão ortostática, sedação, impotência e depressão, sendo que na secção **4.1.2 Particularidades da HTA e sua farmacoterapia no idoso** já foram desenvolvidas as principais reações adversas a esta medicação e quais deverão ser preferidas no idoso. O idoso medicado com antidiabéticos está mais suscetível a episódios de hipoglicémia, o que já foi descrito na secção **4.2.3 Particularidades da DM e sua farmacoterapia no idoso**. O uso de antilipidémicos também acarreta maiores riscos em geriatria, como discutido em **4.3.2 Particularidades das dislipidémias e sua farmacoterapia no idoso**.

Os fármacos que atuam a nível do SNC, como os antidepressivos, antipsicóticos e anti-histamínicos, apresentam um elevado potencial de toxicidade e o

seu uso deve ser controlado, sobretudo em geriatria. A hipotensão ortostática é frequente e pode resultar em quedas, fraturas e imobilizações. Também são comuns efeitos como sedação, confusão, perda de memória e delírio no idoso. Os antipsicóticos são habitualmente prescritos para controlo da agitação nos idosos com demência, mas muitas vezes conduzem a sintomas de parkinsonismo e disfunção motora, aumentando o risco de fraturas. No controlo da insónia, as benzodiazepinas de longa duração (diazepam e flurazepam) ostentam maior risco de sedação e alteração da visão do que as de ação rápida, como o lorazepam. Como antidepressivos, a amitriptilina e a doxepina acarretam um elevado risco de sedação, enquanto a fluoxetina está fortemente associada à anorexia e perda de peso em idosos (Hobson, 1992; Secoli, 2010).

O uso de AINES tem um impacto bastante significativo na melhoria da qualidade de vida de idosos com artrite e dor crónica. Porém, a idade acarreta um risco bastante superior de desenvolvimento de úlceras, hemorragia gástrica ou intestinal, dispepsia e HTA iatrogénica, bem como de sedação e confusão. Insuficientes renais, cardíacos ou idosos sujeitos a terapêutica com IECAs são os que apresentam maior risco (Hobson, 1992; McLean, *et al.*, 2004; Secoli, 2010). O paracetamol é uma alternativa analgésica utilizada, contudo, neste grupo etário são frequentes os casos de toxicidade hepática derivada deste fármaco. Tal poderá acontecer devido a sobredosagem, uma vez que fatores como a diminuição da função e massa hepática, a polimedicação e a malnutrição justificam a necessidade de um ajuste e redução da dose (Hilmer, *et al.*, 2007).

A varfarina tem comprovada utilidade na prevenção de eventos trombóticos, aumentando a esperança média de vida e a sua qualidade em indivíduos com fatores de risco de DCV. No entanto, o perigo de despoletar hemorragia é significativamente aumentado com fatores derivados do envelhecimento, como a polimedicação e interações possíveis, o difícil cumprimento do plano posológico, as hospitalizações e a

má alimentação. Daí a importância da monitorização apertada para o cumprimento dos objetivos de anticoagulação (McLean, *et al.*, 2004; Hilmer, *et al.*, 2007).

A tolerância à quimioterapia oncológica por parte dos idosos também sofre uma diminuição com as alterações na farmacocinética e farmacodinâmica, estando estes mais suscetíveis à elevada toxicidade e fortes RAM que advém deste tipo de tratamento (Hilmer, *et al.*, 2007).

É muito importante estar ciente das possíveis RAM, de modo a evitá-las ou, caso não seja possível, reconhecê-las e prevenir as suas piores consequências. Isto trará não só benefícios individuais para o doente, como também reduzirá custos ao sistema nacional de saúde em hospitalizações e tratamentos subsequentes a RAM (McLean, *et al.*, 2004).

5.5. Fármacos inadequados no idoso

O potencial de interações e RAM em geriatria é bastante elevado. O uso de fármacos inadequados tem consequências na morbidade e mortalidade dos utentes geriátricos, pelo que deve ser restritamente controlado. A melhor forma de evitá-las é restringir o uso de medicamentos no idoso àqueles que tenham efetivamente resultados na melhoria da qualidade e esperança média de vida, de preferência cujos efeitos, terapêuticos ou tóxicos, sejam passíveis de monitorização clínica (Fulton, *et al.*, 2005; Wynne, *et al.*, 2010).

Beers e colegas, após vários estudos e investigações, propuseram uma lista dos fármacos inadequados ao uso em idosos, os “Critérios de Beers”, no início da década de 90. Têm sofrido várias atualizações ao longo do tempo, em 1997, 2003, datando a última de 2012. Esta última versão dos critérios é composta por três listas, uma com as substâncias ou classes a evitar, por inefetividade ou insegurança, em que há alternativas terapêuticas mais seguras, outra com situações clínicas e fármacos cujo uso agrava essas patologias e uma terceira lista, que não constava em versões anteriores, com as substâncias a utilizar com cuidado especial. O intuito desta criação

foi auxiliar os profissionais de saúde na altura da seleção do regime terapêutico, de forma a prever RAM, evitar o uso de certos princípios ativos e ajustar doses de outros, tendo em vista a redução da morbidade e mortalidade evitáveis, potencialmente consequentes do uso de medicamentos. De certa forma, os “Critérios de Beers” são uma compilação prática das medicações mais suscetíveis de causar RAMs ou sofrerem interações fármaco-fármaco ou fármaco-doença, nos idosos (AGS, 2012). Para que facilitar a sua utilização no nosso país, Soares e colegas publicaram a “Operacionalização dos Critérios de Beers para Portugal”, que é uma atualização da versão de 2003 dos Critérios de Beers e inclui apenas os fármacos comercializados em Portugal (Soares, *et al.*, 2008). A **Tabela 5.1** apresenta uma versão resumida e adaptada à realidade portuguesa da primeira lista da versão mais recente dos “Critérios de Beers”, ou seja, dos fármacos e grupos de fármacos inapropriados no idoso, independentemente das suas morbilidades.

Tabela 5.1 - Resumo dos grupos de fármacos inadequados no idoso e seus potenciais problemas, comercializados em Portugal, segundo os "Critérios de Beers". (*Adaptado de:* AGS, The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of American Geriatrics Society*. 2012, pp. 1-16. e Soares, Maria Augusta, *et al.* Operacionalização para Portugal - Critérios de Beers de Medicamentos Inapropriados nos Doentes Idosos. *Acta Médica Portuguesa*. 21, 2008, Vol. 5, pp. 441-452, com recurso a INFARMED. 2012. Infomed. *Informação sobre medicamentos do INFARMED*. [Online] 2012. [Visualizado a 25/09/2012] <http://www.infarmed.pt/infomed/inicio.php>.)

Classificação da ação	Fármacos	Potenciais problemas em geriatria
Anticolinérgicos	<u>Anti-histamínicos de 1ª geração</u> Exemplos: clemastina, dimetideno, hidroxizina, flunarizina, doxilamina e triprolidina.	Efeitos anticolinérgicos severos (confusão, obstipação, boca seca, entre outros).
	<u>Antiparkinsonícos</u> Exemplo: tri-hexifenidilo.	Existem agentes antiparkinsonícos com diferente mecanismo de ação, mais efetivos e seguros.
	<u>Antiespasmódicos gastrointestinais</u> Exemplos: Alcalóides da beladona, brometo de pinavério, tiopramida e butilescopolamina.	Efeitos anticolinérgicos intensos e falta de efetividade comprovada, especialmente em terapia crónica.

(Continuação da Tabela 5.1)

Antitrombóticos	<p><u>Antiagregantes plaquetários</u> Exemplos: dipiridamol (de ação imediata) e ticlopidina.</p>	Risco elevado de hipotensão ortostática para o dipiridamol. Existem alternativas mais efetivas e seguras.
Antibióticos	<p><u>Nitrofurantoína</u></p>	Inadequado para insuficientes renais. Possibilidade de toxicidade pulmonar.
Cardiovascular	<p><u>Antagonistas α_1</u> Exemplos: doxazosina e terazosina.</p>	Evitar como anti-hipertensivos no idoso, devido ao elevado risco de hipotensão, boca seca e problemas urinários.
	<p><u>Agonistas α centrais</u> Exemplos: clonidina e metildopa.</p>	Elevado risco de feitos adversos no SNC, bradicardia e hipotensão.
	<p><u>Antiarrítmicos</u> Exemplos: amiodarona, flecainida, propafenona e sotalol.</p>	Alta prevalência de inefetividade. Amiodarona é associada ao prolongamento do intervalo QT e toxicidade pulmonar e tiroideia.
	<p><u>Cardiotónicos</u> Exemplo: digoxina (dose diária > 0,125 mg).</p>	A redução da eliminação renal nos idosos pode levar a intoxicação grave.
	<p><u>Bloqueadores dos canais de Ca^{2+}</u> Exemplo: nifedipina.</p>	Elevado risco de hipotensão, isquémia do miocárdio e obstipação.
	<p><u>Diuréticos poupadores de potássio</u> Exemplo: espironolactona (dose diária > 25 mg).</p>	Risco de hipercaliémia é bastante elevado em idosos com insuficiência cardíaca, para doses elevadas ou co-medicação com AINEs, IECAs, ARAs ou suplementos com potássio.
Gastrointestinal	<p><u>Modificadores da motilidade gástrica</u> Exemplo: metoclopramida.</p>	Alto risco de discinesia tardia e outros efeitos extrapiramidais.
Analgésicos	<p><u>AINEs não seletivos da ciclooxigenase 2 (COX₂)</u> Exemplos: ácido acetilsalicílico, aceclofenac, etodolac, ibuprofeno, cetoprofeno, diclofenac, meloxicam, naproxeno, piroxicam, indometacina e cetorolac.</p>	O risco de hemorragia gastrointestinal, comprometimento renal, HTA e insuficiência cardíaca é bastante aumentado no idoso. Indometacina e cetorolac são os que acarretam maior risco, a primeira a nível do SNC e o segundo de hemorragia.
	<p><u>Relaxantes musculares e antiespasmódicos</u> Exemplos: oxibutinina, ciclobenzaprina, tiocolquicósido, cloreto de tróspio e tizanidina.</p>	Efeitos anticolinérgicos marcados, como sedação e fraqueza. Apresentam alguma falta de efetividade.

(Continuação da Tabela 5.1)

Sistema nervoso central	<u>Antidepressivos tricíclicos</u> Exemplos: amitriptilina, clomipramina, imipramina e trimipramina.	Associados a severos efeitos anticolinérgicos, sedação e hipotensão.
	<u>Antipsicóticos</u> Exemplos: clorpromazina e haloperidol (1ª geração); clozapina, olanzapina, quetiapina e risperidona (2ª geração).	Elevado risco de AVC mortal em idosos com demência.
	<u>Benzodiazepinas</u> Exemplos: alprazolam, lorazepam, bromazepam, oxazepam e triazolam (curta a média duração); diazepam, flurazepam, clonazepam e clorazepato dipotássico (longa duração).	Maior sensibilidade e semivida nos idosos, o que aumenta consideravelmente o risco de sedação, alterações cognitivas, quedas e fraturas consequentes. De preferir as de curta duração, quando estritamente necessário.
	<u>Hipnóticos não benzodiazepínicos</u> Exemplo: zolpidem.	Efeitos adversos semelhantes às benzodiazepinas e relativa inefetividade.
Hormonais	<u>Estrogénios orais</u>	Risco aumentado de carcinogénese e redução do efeito cardioprotetor na idosa.
	<u>Progestagénios</u> Exemplo: megestrol.	Pouco efetivo no aumento de peso, com elevado risco de trombose.
	<u>Insulina de ação rápida com a refeição</u>	Elevado risco de hipoglicémia, sem melhoria comprovada do controlo glicémico.

Existem também alguns fármacos que são principalmente inapropriados no caso de certas patologias, sob pena de agravar o seu prognóstico em geriatria. Estes aparecem na segunda lista dos “Critérios de Beers”. O uso de AINEs, BCC não dihidropirimidínicos e glitazonas é desaconselhado em insuficientes cardíacos, pelo risco de agravar a doença por retenção hídrica. Os AINEs poderão também agravar o potencial hemorrágico de doentes com alteração da coagulação ou dificultar o controlo da PA em hipertensos. Indivíduos com historial de epilepsia e convulsões poderão exacerbar a frequência de episódios convulsivos com o uso de antipsicóticos como a clozapina, a clorpromazina ou a olanzapina, antidepressivos, como o bupropiona e a maprotilina, ou opióides, como o tramadol. Idosos com sinais de

demência e alteração cognitiva, bem como com historial de quedas e fraturas devidas a hipotensão, não deverão ser sujeitos a medicações com efeitos anticolinérgicos (alguns fármacos destas classes: anti-histamínicos, antiparkinsonianos, relaxantes musculares, antiespasmódicos, antipsicóticos ou antidepressivos), algumas benzodiazepinas e o zolpidem, uma vez que estas medicações causam efeitos adversos graves a nível do SNC, podendo afetar o movimento e a função psicomotora. Em casos de insónia, devem ser evitados os estimulantes do SNC: cafeína, teofilina, metilfenidato e descongestionantes como a pseudoefedrina e a fenilefrina. Os antipsicóticos (à exceção da clozapina e quetiapina) e antieméticos, pela possibilidade de interferirem com o recetor da dopamina, apresentam elevado potencial de agravarem o desenvolvimento da doença de Parkinson. Já idosos com queixas de obstipação crónica deverão evitar o consumo de antimuscarínicos para a incontinência urinária, como o cloreto de tróspio e a solifenacina, de BCC não dihidropirimidínicos, de anti-histamínicos de 1ª geração, como a clemastina, a triprolidina, a hidroxizina e a doxilamina, bem como de todos os fármacos com ação anticolinérgica. Em idosos com historial de úlcera gástrica ou duodenal, o uso de AINEs, não Coxibs, é recomendado com muita precaução e acompanhado por medicação gastroprotetora (geralmente inibidores da bomba de prótons). A incontinência poderá ser exacerbada por antagonistas α_1 e pelo uso de estrogénios na mulher idosa (Soares, *et al.*, 2008; AGS, 2012; INFARMED, 2012).

Os “Critérios de Beers” têm sido utilizados para a publicação de vários estudos acerca da prevalência do uso de fármacos inadequados em geriatria. Monane e os seus colegas, em 1997, apresentaram dados de estudos americanos que referiam que 40% dos habitantes em lares de idosos usavam pelo menos um medicamento considerado inadequado, enquanto 10% consumiam mais do que um. Um outro estudo referido por estes autores dizia mesmo que mais de 25% dos idosos norte-americanos estavam sujeitos à utilização de fármacos inadequados à sua faixa etária (Monane, *et al.*, 1997). Outro estudo, citado por Fulton e os seus colegas, verificou que, em ambulatório, a incidência de prescrição de fármacos inadequados aumenta em cerca de 22% por cada

medicação adicional, demonstrando a preponderância da polimedicação para este problema. Este autor descrevia que o risco de prescrição inapropriada é aumentado para certo tipo de fármacos, como os bloqueadores β e os antiarrítmicos, e para algumas doenças, como insuficiência cardíaca congestiva, HTA, aterosclerose e DM2 (Fulton, *et al.*, 2005). Um estudo português, usando a versão de 2003 dos critérios, verificou que mais de 35% utentes das farmácias em estudo consumiam pelo menos um princípio ativo inapropriado ou dosagem acima do recomendado. A probabilidade desta inadequação terapêutica verificou-se tanto maior, quanto maior o número de medicamentos consumidos. As medicações inapropriadas mais comumente prescritas foram as que atuam a nível do sistema nervoso central, sistema sanguíneo e a nível cardiovascular (Martins, *et al.*, 2006). Um outro estudo interessante é o de Monroe e seus colegas, que pela análise da prescrição num lar de idosos concluíram que os médicos de medicina geral aconselhavam mais fármacos inadequados do que os médicos especialistas em geriatria, sugerindo que a experiência é uma mais-valia para o conhecimento e utilização dos critérios de inadequação (Monroe, *et al.*, 2011).

Os “Critérios de Beers” revelam-se então como uma arma poderosa para evitar o uso de fármacos com elevado potencial de provocar problemas relacionados com medicamentos. Porém, estudos como os supracitados evidenciam que ainda há muito trabalho a fazer neste campo, no sentido de tornar a medicação em geriatria a mais apropriada possível, minimizando os riscos que lhe são associados e melhorando os seus resultados terapêuticos.

6. Conclusões finais

Os idosos representam uma parcela muito significativa dos utilizadores dos medicamentos, dos quais o farmacêutico se assume como especialista. Daí que seja imprescindível conhecer bem esta faixa etária, pois os idosos não são apenas adultos

mais velhos, mas sim um grupo com características suficientemente diferentes para que a sua terapêutica seja substancialmente distinta da de uma pessoa mais nova. As alterações farmacológicas e farmacocinéticas que advêm da idade poderão não ter grande influência em idosos saudáveis, mas a debilidade e a elevada prevalência de doenças como a HTA, DM, dislipidémias, entre outras, na terceira idade, confere-lhes um papel preponderante na resposta a fármacos.

Para além disso, são ainda um grupo bastante heterogéneo, com capacidades físicas e psicológicas muitas vezes reduzidas e uma forma de pensar muito própria, o que requer do farmacêutico uma abordagem bastante bem adaptada às diversas variantes que poderão condicionar o modo como um doente idoso lida com os medicamentos.

Na altura da seleção do programa farmacoterapêutico é importante avaliar a real necessidade da terapêutica, ter ciente o impacto de possíveis efeitos secundários na qualidade de vida do doente e averiguar a capacidade psicológica e financeira de adesão ao protocolo implementado. Desta forma, cada regime terapêutico deve ser ajustado às necessidades individuais do doente geriátrico, educando-o para o cumprimento do regime posológico. A revisão terapêutica permite ao farmacêutico um contato próximo com toda a medicação do idoso, identificando a não adesão, as possíveis interações, RAM ou fármacos inadequados, revelando-se bastante útil para a boa relação do idoso com os seus medicamentos.

A limitação do uso de medicamentos potencialmente impróprios em geriatria é uma estratégia bastante poderosa para a melhoria dos resultados terapêuticos no idoso, com vista à sua melhor qualidade de vida, mas também para reduzir os custos em saúde, numa altura em que o panorama financeiro global o exige mais do que nunca.

7. Referências Bibliográficas

- AGS, The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel** American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of American Geriatrics Society*. Special Articles, 2012, pp. 1-16.
- Beltina.org.** [Online] [Visualizado a 13/09/2012] <http://www.beltina.org/health-dictionary/nephron-function-kidney-definition.html>.
- Brunton, Laurence L.; Chabner, Bruce A. e Knollmann, Björn C.** *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11ª Edição. 2007.
- Crome, Peter** What's different about older people. *Toxicology*. 2003, Vol. 192, pp. 49-54.
- DGS Norma da Direção-Geral da Saúde - Abordagem Terapêutica da Hipertensão Arterial.** Departamento da Qualidade na Saúde. 2011.
- Divisão da População** *World Population Ageing 2009*. Departamento dos Assuntos Económicos e Sociais, Organização das Nações Unidas. Nova Iorque : s.n., 2010.
- Fulton, Maryann M. e Allen, Elizabeth Riley** Polypharmacy in the Elderly: A Literature Review. *Journal Of The American Academy Of Nurse Practitioners*. 2005, Vol. 17, 4, pp. 123-132.
- Gobal, Freji A. e Mehta, Jawahar L.** Management of dyslipidemia in the elderly population. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. 2010, Vol. 4, 6, pp. 375-383.
- Gravina, Cláudia F.; Bertolami, Marcelo e Rodrigues, Giselle H. P.** Dyslipidemia: evidence of efficacy of the pharmacological and non-pharmacological treatment in the elderly. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2012, Vol. 9, pp. 83-90.
- Grossman, Samuel** Management of type 2 diabetes mellitus in the elderly: role of the pharmacist in a multidisciplinary health care team. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*. 2011, Vol. 4, pp. 149-154.
- Gude, Dilip** Red carpeting the newer antidiabetics. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*. Abril-Junho, 2012, Vol. 3, 2, pp.127-131
- Helou, Rafik** Should We Continue to Use the Cockcroft-Gault Formula? *Nephron Clinical Practice*. 2010, Vol. 116, pp. 172-186.

- Hilmer, Sarah N.; McLachlan, Andrew J e Le Couteur, David G.** Clinical pharmacology in the geriatric patient. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2007, Vol. 21, pp. 217-230.
- Hobson, M.** Medications in older patients. *The Western Journal of Medicine*. 1992, Vol. 157, pp. 539-543.
- INE Censos 2011 - Resultados Provisórios.** Lisboa : Instituto Nacional de Estatística, 2011a.
- INE Censos 2011 - Resultados Provisórios: Mais de um milhão de duzentos mil idosos vivem sós ou em companhia de outros idosos.** Lisboa : Instituto Nacional de Estatística, 2011b.
- INE Anuário Estatístico de Portugal 2010.** 102ª Edição. Lisboa : Instituto Nacional de Estatística, 2011c.
- INFARMED** Infomed. *Informação sobre medicamentos do INFARMED*. [Online] 2012. [Visualizado a 25/09/2012.] <http://www.infarmed.pt/infomed/inicio.php>.
- Katzung, Bertram G.** *Basic and Clinical Pharmacology*. 9ª Edição. s.l. : Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2004.
- Kithas, Philip A. e Supiano, Mark A.** Practical recommendations for treatment of hypertension in older patients. *Vascular Health and Risk Management*. 2010, Vol. 6, pp. 561-569.
- Klotz, Ulrich** Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metabolism Reviews*. 2009, Vol. 41, 2, pp. 67-76.
- Kumar, Vinay; Abbas, Abul K. e Fausto, Nelson** *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 7ª Edição. Filadélfia : Elsevier Saunders, 2005.
- Loya, Amanda M.; González-Stuart, Armando e Rivera, José O.** Prevalence of Polypharmacy, Polyherbacy, Nutritional Supplement Use and Potential Product Interactions among Older Adult Living on the United States-Mexico Border. *Drugs Aging*. 2009, Vol. 26, 5, pp. 423-436.
- Madeira, Anabela; Horta, Maria Rute e Santos, Rita** *Checksaúde - Risco Cardiovascular*. 2ª Edição. Lisboa : Associação Nacional das Farmácias, 2008.
- Martins, Sofia O.; Soares, Maria A.; van Mil, J. W. Foppe e Cabrita, José** Inappropriate drug use by Portuguese elderly outpatients – effect of the Beers criteria update. *Pharmacy World and Science*. 2006, Vol. 28, 5, pp. 296-301.
- Masoodi, Nasseer A.** Polypharmacy: To err is humam, correct is divine. *British Journal of Medical Practitioners*. 2008, Vol. 1, 1, pp. 6-9.

- McCulloch, David K. e Medha, Munshi** Treatment of type 2 diabetes mellitus in the elderly patient. *UpToDate*. [Disponibilizado online a 23/05/2012]. [Visualizado a 19/09/2012.] <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-type-2-diabetes-mellitus-in-the-elderly-patient>.
- McLean, Allan J. e Le Couteur, David G.** Aging Biology and Geriatric Clinical Pharmacology. *Pharmacological Reviews*. 2004, Vol. 56, pp. 163-184.
- Monane, M.; Monane, S. e Semla, T.** Optimal medication use in elders: key to successful aging. *The Western Journal of Medicine*. 1997, Vol. 167, Successful Aging, pp. 233-237.
- Monroe, Tod; Carter, Michael e Parish, Abby** A Case Study Using the Beers List Criteria to Compare Prescribing by Family Practitioners and Geriatric Specialists in a Rural Nursing Home. *Geriatric Nursing*. 2011, Vol. 32, 5, pp. 350-356.
- Moore, Alison A.; Whitman, Elizabeth J. e Ward, Katherine T.** Risks of Combined Alcohol/Medication Use in Older Adults. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*. 2007, Vol. 5, 1, pp. 64-74.
- Morganti, Alberto e Lonati, Chiara** Aliskiren: the first direct renin inhibitor available for clinical use. *Journal of Nephrology*. 2011, Vol. 24, 05, pp. 541-549.
- Neumiller, Joshua J. e Setter, Stephen M.** Pharmacologic management of the older patient with type 2 diabetes mellitus. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*. 2009, Vol. 7, 6, pp. 324-342.
- Nguyen, Julia K.; Fours, Michelle M.; Kotabe, Sharon E. e Lo, Eunice** Polypharmacy as a Risk Factor for Adverse Drug Reaction in Geriatric Nursing Home Residents. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*. 2006, Vol. 4, 1, pp. 36-41.
- OMS** 10 facts on ageing and the life course. [Online] 2012a. [Visualizado a 17/04/2012] http://www.who.int/features/factfiles/ageing/ageing_facts/en/index1.html.
- OMS** Ageing. [Online] 2012b. [Visualizado a 17/04/2012] <http://www.who.int/topics/ageing/en/index.html>.
- Pinto, Anabela Mota** *Fisiopatologia: Fundamentos e Aplicações*. 1ª Edição. Lisboa : Lidel, 2007.
- Schäfer, Hans-Hendrik; Villiers, Jacob D.; Sudano, Isabella; Dischinger, Sandra; Theusd, Gian-Reto; Zilla, Peter e Dieterle, Thomas** Recommendations for the treatment of hypertension in the elderly and very elderly – a scotoma within international guidelines. *Swiss Medical Weekly*. 2012, Vol. 142, pp. 1-7



- Secoli, Silvia Regina** Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos. *Revista Brasileira de Enfermagem*. 2010, Vol. 63, 1, pp. 136-140.
- Seeley, Rod; Stephens, Trent e Tate, Philip** *Anatomy and Physiology*. 6ª Edição. s.l. : The McGraw-Hill Companies, 2004.
- Shao, Hong; Chen, Li-Quan e Xu, Jun** Treatment of dyslipidemia in the elderly. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2011, Vol. 8, pp. 55-64.
- Soares, Maria Augusta; Fernandez-Llimós, Fernando; Lança, Carmen; Cabrita, José e Morais, José** Operacionalização para Portugal - Critérios de Beers de Medicamentos Inapropriados nos Doentes Idosos. *Acta Médica Portuguesa*. 2008, Vol. 21, 5, pp. 441-452.
- Stokes, Gordon S.** Management of hypertension in the elderly patient. *Clinical Interventions in Aging*. 2009, Vol. 4, pp. 379-389.
- Storka, Angela e Pleiner, Johannes** Medikamenteninteraktionen in der Geriatrie. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2009, Vol. 159, 17-18, pp. 462-469.
- Wynne, Hilary Anne e Blagburn, Julia** Drug treatment in an ageing population: Practical implications. *Maturitas*. 2010, Vol. 66, pp. 246-250.