

João Carlos Fernandes Coutada Teixeira

Farmacocinética Geriátrica



Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto 2015

Farmacocinética Geriátrica

João Carlos Fernandes Coutada Teixeira

Farmacocinética Geriátrica



Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto 2015

João Carlos Fernandes Coutada Teixeira

Farmacocinética Geriátrica

Atesto a originalidade deste trabalho:

(João Carlos Fernandes Coutada Teixeira)

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Professor Doutor Pedro Barata

Sumário

Em 2050 estima-se que 22% da população mundial tenha mais de 60 anos. Torna-se portanto necessário um estudo mais aprofundado sobre a ação dos fármacos no idoso. O idoso apresenta alterações fisiológicas em relação aos outros adultos. As suas funções renal, hepática e cardíaca encontram-se diminuída o que provoca uma alteração em termos farmacocinéticos. No idoso os fenómenos de ADME são diferentes, o que provoca a necessidade de haver um ajuste na dose do fármaco a administrar ao idoso.

Em relação a patologias maioritariamente associadas ao idoso temos os casos da hipertensão, da diabetes e das dislipidémias, estas são as mais prevalentes e normalmente são coexistentes. Desta forma é apresentado o conceito de polimedicação que se assume como sendo a toma de 5 ou mais fármacos diferentes. Da polimedicação advêm as interações medicamentosas e as reações medicamentosas adversas. Estas podem ter efeitos nefastos para o idoso. Os Critérios de Beers, são 3 listas nas quais estão descritos os medicamentos inadequados ao idoso e que se apresentam como uma forte ajuda na dispensa correta do medicamento.

Palavras Chave: Farmacocinética, Geriatria, Debilidade, Idoso, Polimedicação, Critérios de Beers, Alterações no idoso.

Abstract

In 2050 it is estimated that 22% of the world's population will have more than 60 years. It is therefore required a more in-depth study on the action of drugs in the elderly. The elderly presents physiological changes in relation to other adults. Their kidney, liver and heart functions are decreased causing a change in pharmacokinetics. In the elderly the phenomena of ADME are different, causing the need for an adjustment in the dose of the drug to be administered to the elderly.

In relation to the main pathologies associated with the elderly we have the cases of hypertension, diabetes and dyslipidemia, these are the most prevalent and normally are coexisting. This form is presented the concept of polymedication that is assumed to be the intake 5 or more different drugs. The polymedication can lead to drug interactions and adverse drug reactions. These can have adverse effects for the elderly. The Beers Criteria, that's formed by 3 lists in which are described the inappropriate drugs for the elderly, are presented as a strong aid in remission correct drug.

Keywords: Pharmacokinetics, Geriatric, frailty, elderly, Polypharmacy, Beers criteria, changes in the elderly.

Agradecimentos

Em primeiro lugar quero agradecer aos meus pais pelo apoio incondicional e constante incentivo que me deram a força e inspiração necessárias para ultrapassar e conquistar mais uma etapa da minha vida.

Ao Doutor Adalberto Neiva de Oliveira pela ajuda dada ao longo de todo o curso e que em grande parte contribuiu para que a sua realização se tornasse possível.

A todos aqueles que conheci ao longo destes anos de faculdade. Agradecer o companheirismo e os momentos de confraternização que partilhamos.

Em especial um agradecimento ao Simão, ao Rúben, ao Tiago, ao Gonçalo, ao Renato e ao Eurico, cada um deles em determinado ponto contribuíram para que a realização deste trabalho fosse possível.

À família Saloon, pela forma como me recebeu e pelos ótimos momentos que me proporcionaram.

Ao Professor Doutor Pedro Barata, por todo o apoio, compreensão e disponibilidade prestados durante a execução desta monografia.

Índice geral

I .	Introdução.....	- 1 -
1.1	Abordagem no âmbito da farmácia comunitária.....	- 1 -
II.	Envelhecimento da população. Uma realidade dos nossos dias	- 4 -
III	Alterações no idoso	- 8 -
3.1	Alterações Fisiológicas.....	- 9 -
3.2	Alterações da Função Cardíaca.....	- 10 -
3.3	Alterações da Função Hepática	- 11 -
3.4	Alterações da Função Renal.....	- 11 -
3.5	Alterações Farmacocinéticas	- 12 -
3.5.1	Absorção	- 13 -
3.5.2	Distribuição.....	- 14 -
3.5.3	Metabolização	- 17 -
3.5.4	Excreção	- 19 -
IV	Doenças mais comuns no idoso.....	- 22 -
4.1.	Hipertensão.....	- 22 -
4.2	Diabetes.....	- 26 -
4.3	Dislipidémias	- 30 -
V	Terapêutica Geriátrica.....	- 33 -
5.1	Polimedicação.....	- 33 -
5.2	Interações medicamentosas.....	- 33 -
5.3	Reações medicamentosas adversas no idoso.....	- 34 -
5.4	Fármacos inadequados no idoso. Abordagem dos Critérios de Beers. .-	36 -
VI	Conclusão	- 38 -
VII	Bibliografia:	- 41 -

Índice de Figuras

Figura 1 - Proporção relativa da população mundial acima dos 60 anos entre 1950 e 2050. (adaptado de Economic & Social Affairs, 2013).....	4 -
Figura 2 - Esperança média de vida no mundo e por região entre 1950 e 2095. (adaptado de Economic & Social Affairs, 2013).	6 -
Figura 3 -Biodisponibilidade de um fármaco consoante a via de administração. (adaptado de Fases Farmacêuticas, 2015)	13 -
Figura 4 - Distribuição da água pelos principais compartimentos (adaptado de (b) Rang <i>et al.</i> , 2012).	15 -
Figura 5 - Metabolização de um fármaco no fígado. Reações de fase 1 e 2. (adaptado de (c) Rang <i>et al.</i> , 2012)	18 -
Figura 6 - Esquema terapêutico para a diabetes, adaptado de ((d) Rang <i>et al.</i> , 2012) -	29 -
Figura 7 - Classes de fármacos utilizados na terapêutica das dislipidémias (adaptado de (e) Rang <i>et al.</i> , 2012).	32 -

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Otimização da terapêutica no idoso (adaptado de Garcia <i>et al.</i> , 2005; Lichtman <i>et al.</i> , 2007; Lichtman e Bopari, 2008; Pergolizzi <i>et al.</i> , 2008; Vadivelu e Hines, 2008; Lopes e Alexander, 2009; Pollock <i>et al.</i> , 2009; Lee <i>et al.</i> , 2011; Atamura <i>et al.</i> , 2013; British Geriatrics Society, 2013).	20 -
Tabela 2 - Classificação de valores da pressão arterial (adaptado de Mancia <i>et al.</i> , 2014).	23 -
Tabela 3 - Grupos de fármacos utilizados no tratamento da Hipertensão e respetivos mecanismos de ação (adaptado de (f) Rang <i>et al.</i> , 2012).	25 -
Tabela 4 - Valores de referência para a diabetes mellitus (adaptado de Norma da Direção Geral de Saúde (2011)).	28 -
Tabela 5 - Valores de referência para parâmetros lípicos (adaptada de ((b) Brunton <i>et al.</i> , 2012).	31 -

Lista de Abreviaturas

ADME- Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção

AINE's- Anti-inflamatórios não esteroides

ATP- Adenosina trifosfato

AVC- Acidente vascular cerebral

CYP- Citocromo P450

DC – Débito Cardíaco

DM- Diabetes *mellitus*

HDL- Lipoproteínas de elevada densidade

IECA- Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina

INE- Instituto Nacional de Estatística

LDL- Lipoproteínas de baixa densidade

MNSRM- Medicamentos não sujeitos a receita médica

MSRM- Medicamentos sujeitos a receita médica

OMS – Organização mundial de saúde

RMA- Reações medicamentosas adversas

RPV- Resistência Vascular Periférica

UE- União Europeia

VLDL- Lipoproteínas de baixíssima densidade

I. Introdução

1.1 Abordagem no âmbito da farmácia comunitária

A população Mundial está a envelhecer. Em 2050 estima-se que a percentagem de pessoas com mais de 60 anos se situe nos 22%. Portugal não foge à regra, pelo contrário, o seu envelhecimento encontra-se acima da média mundial e europeia, prevendo-se que em 2053 a percentagem de população idosa corresponda a 31,3% da população (Economic & Social Affairs, 2013; Carrilho e Craveiro, 2015).

A entrada de um idoso na farmácia torna-se portanto uma realidade ainda mais presente nos dias que correm. Para além de existirem mais idosos, existem idosos com mais habilitações apresentando portanto uma maior exigência ao farmacêutico face á prescrição que apresentam e levando o farmacêutico a necessitar de um conhecimento mais aprofundado acerca da atuação do fármaco especificamente ao nível do idoso. Para além de termos mais idosos, temos ainda cada vez mais, idosos mais velhos que muitas vezes apresentam grande grau de debilidade e para os quais o farmacêutico deve estar ainda mais atento na hora da dispensa do medicamento.

É fundamental então compreender o que separa o idoso de um adulto. O idoso apresenta a nível fisiológico inúmeras alterações face ao adulto, não só a nível estético mas acima de tudo a nível estrutural e funcional. Torna-se portanto necessário avaliar quais as alterações que ocorrem a nível hepático, renal, cardíaco que sendo processos naturais do envelhecimento não podem ser contornados. Tendo em conta que a sua compreensão e estudo levaram a esta separação de faixas, passando a distinguir-se o idoso do adulto (Seeley, *et al.*, 2003).

O idoso apresenta portanto uma maior debilidade, ou seja, uma maior preponderância para desenvolver uma doença. Não é só a nível físico que o idoso se apresenta diferenciado do adulto. A nível psicológico também se encontra debilitado, não só pelo envelhecimento em si mas também pela solidão, que muitas vezes é uma realidade

presente, e ainda pela marginalização a que é sujeito por parte da sociedade. Mais uma vez cabe ao farmacêutico o papel de vigilante, sendo que na maioria das vezes o idoso não terá mais nenhum acompanhamento o farmacêutico deve elucidar o idoso acerca da toma do fármaco e acima de tudo incentivá-lo a seguir o esquema terapêutico à vista através da realização de mapas onde seja perceptível ao idoso saber quando e o que tomar.

A nível farmacocinético é importante identificar quais as alterações a que o idoso está sujeito e também aqui o idoso apresenta alterações significativas face ao adulto. É então necessário o estudo dos fenómenos absorção, distribuição, metabolização e excreção (ADME) no idoso e relacioná-los com os processos naturais de envelhecimento.

Novamente o farmacêutico, como última barreira entre o fármaco e o idoso, tem um papel de vigilante, mais do que entregar uma prescrição o farmacêutico deve ter a capacidade de compreensão da mesma. Existe um conjunto de doenças prevalentes no idoso, as quais serão abordadas mais à frente, e que normalmente se traduzem num aglomerar de prescrições que fazem com que muitas vezes o idoso fique confuso levando-o a questionar não só qual a finalidade da prescrição mas muitas vezes também como ela vai atuar.

Todos estes temas abordados até aqui levam-nos ao conceito de polimedicação, que também será abordado mais a frente, e aqui o farmacêutico, na opinião do autor, tem sem qualquer dúvida o papel mais importante no combate da mesma. O idoso é, como já foi dito, bastante suscetível à doença, e por norma também bastante impaciente com a mesma. Como tal recorre a todos os meios disponíveis por forma a combater a sua maleita, quer seja ao nível do médico de família, hospital ou farmácia. Tendo em conta esta heterogeneidade de pontos de aquisição de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), e ponderando ainda a possível falta de cruzamento de informação, cabe ao farmacêutico de oficina retirar o máximo de informação possível por parte do idoso.

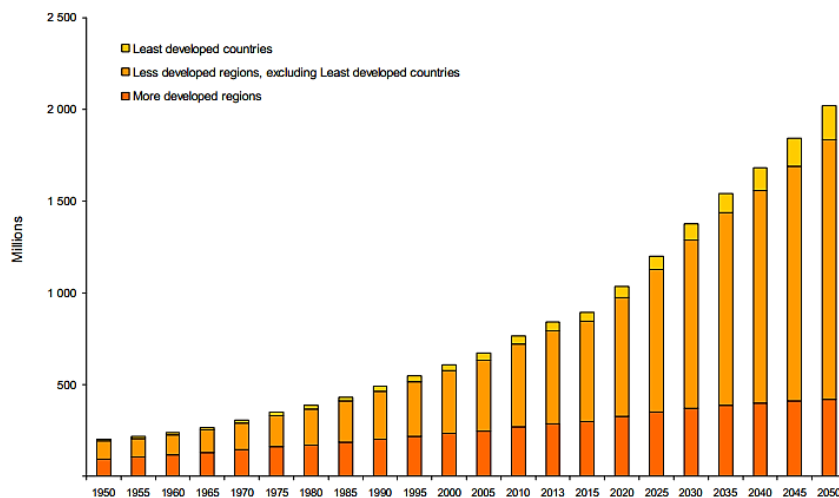
Em termos de consequências para o idoso todos estes conceitos traduzem-se em 2 pontos fundamentais, as interações medicamentosas e as reações adversas ao medicamento. Quando o idoso é vítima de um ou de ambos, a não ser que estes sejam de tal ponto graves que obriguem a deslocarem-se ao hospital, desloca-se à farmácia e confronta o

farmacêutico com essa realidade. Neste âmbito é difícil ao farmacêutico avaliar com precisão a que se devem os sintomas que o utente apresenta, no entanto deve sempre retirar o máximo de informação possível e tentar cruzar o máximo de dados por forma a avaliar possíveis interações, ou então avaliar se está perante o caso de um fármaco cujo uso seja inadequado ao idoso. Isto porque, como veremos mais à frente, existe um conjunto de fármacos que não devem ser prescritos no idoso.

O papel do farmacêutico de oficina é portanto fundamental, sendo o último elo entre o medicamento e o idoso. O conhecimento que o farmacêutico apresenta permite-lhe ter um papel não só de aconselhamento mas também de vigilância.

II. Envelhecimento da população. Uma realidade dos nossos dias

Nos dias que correm somos constantemente confrontados com o conceito de população envelhecida. Ao analisar o gráfico da **Figura 1**, podemos constatar que não só este conceito é uma realidade dos tempos modernos, como também podemos constatar que este aumento deve-se em boa parte a um aumento do envelhecimento nas regiões/países em desenvolvimento.



Embora se associe o envelhecimento aos países desenvolvidos como sendo um dos indicadores de evolução da sociedade, a verdade é que hoje em dia assistimos também ao envelhecimento da população nos países em desenvolvimento.

Consultando os estudos e projeções da organização mundial de saúde (OMS), vemos que em 2013 o número de pessoas de idade acima de 60 anos situava-se em 841 milhões, bastante superior em relação aos dados de 1950 em que este número se situava nos 202 milhões. Tivemos portanto em 63 anos um aumento de 639 milhões no número de pessoas acima dos 60 anos. Se extrapolarmos agora estes valores, tendo em conta as projeções da OMS para 2050 vemos que nessa data prevê-se que existam cerca de 2 mil milhões de pessoas com idade superior a 60 anos, um aumento brutal em relação ao passado que representa 22% da população mundial a essa data (Economic & Social Affairs, 2013).

No caso de Portugal o crescimento das camadas mais idosas da população segue a tendência mundial. Segundo o instituto nacional de estatística (INE) em 2001 a população idosa representava cerca de 16,5% da população total e foi aumentado consecutivamente e em 2013 esta faixa etária representava 19,9% da população total, superando a média da união europeia (EU) que se situava nos 18,2% e sendo o 4º país mais envelhecido da mesma. No futuro o INE prevê que o envelhecimento da população se acentue, prevendo que em 2053 a percentagem de população idosa se situe nos 31,3%. Em termos proporcionais existirão 308 idosos por cada 100 jovens (Carrilho e Craveiro, 2015).

O envelhecimento da população tem na sua génese diversos fatores, sendo os mais relevantes o aumento da esperança média de vida bem como a diminuição da taxa de fertilidade, que representa o número médio de filhos por mulher.

Da análise do gráfico da **Figura 2** constatamos o aumento significativo da esperança média de vida e vemos que por região, com o passar do tempo, as diferenças entre países desenvolvidos e países em desenvolvimento se torna menor, refutando assim o que foi mencionado anteriormente em relação ao facto de os países em desenvolvimento serem aqueles que mais contribuem para o envelhecimento da população. Em 2015, ano corrente, vive-se em média 78 anos no que aos países desenvolvidos diz respeito enquanto nos países em vias de desenvolvimento se vive em média 68 anos. Para 2050 projeta-se que se viva em média 83 anos nos países desenvolvidos face aos 75 anos vividos em média nos países em desenvolvimento (Economic & Social Affairs, 2013).

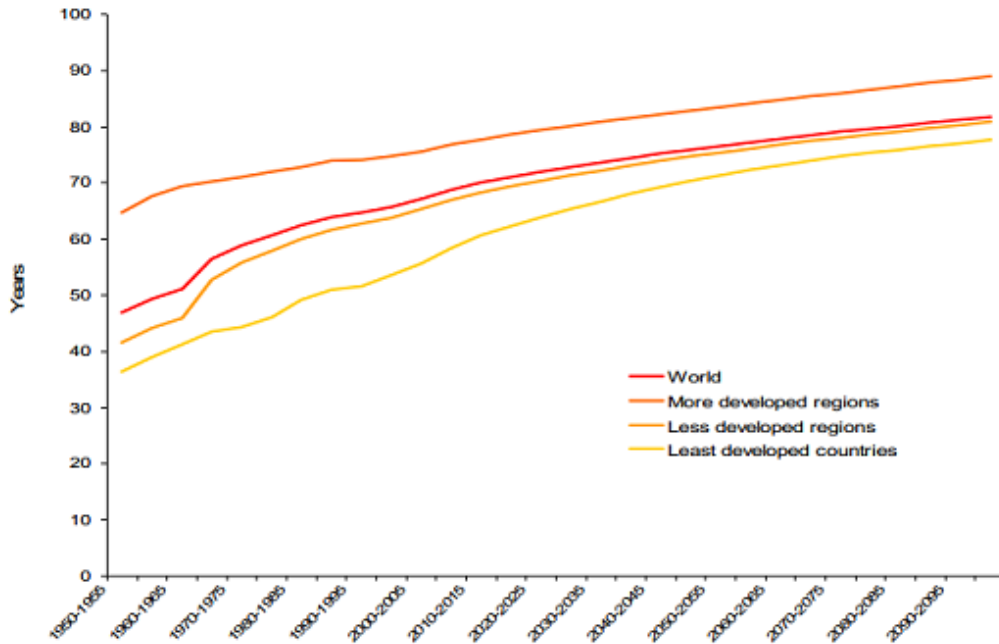


Figura 2- Esperança média de vida no mundo e por região entre 1950 e 2095. (adaptado de Economic & Social Affairs, 2013).

Em relação à taxa de fertilidade entre 1950 e 2015 o seu valor caiu para metade, estando agora em 2,5 filhos por mulher em termos de média mundial. No entanto se olharmos apenas para o caso dos países desenvolvidos, em 2010, este valor situava-se nos 1,7 filhos por mulher. As projeções da OMS apontam, para 2050, para valores de 2,2 filhos por mulher em termos mundiais, verificando-se ainda um ligeiro aumento no caso dos países desenvolvidos, cifrando-se o valor nos 1,9 filhos por mulher, ainda abaixo do valor de renovação geracional que é que 2,1 filhos por mulher (Economic & Social Affairs, 2013).

No caso de Portugal, este, segue novamente a tendência mundial e dos países desenvolvidos, em 2013 (últimos dados divulgados), a esperança média de vida situava-se nos 76,9 anos no caso dos homens e nos 82,9 anos no caso das mulheres. Em termos de fecundidade, em 2013, o valor era de 1,28 filhos por mulher. Em termos Europeus o valor em 2013 situava-se nos 1,58 filhos por mulher (Carrilho e Craveiro, 2015).

De notar ainda que Portugal e a UE apresentam valores de fecundidade inferiores á média dos países desenvolvidos. A UE deve portanto procurar soluções para a resolução do problema atual que é o envelhecimento drástico da população. É necessário que se tome consciência que apesar da grave crise económica que decorre neste momento em Portugal e na Europa é urgente que se criem políticas de apoio por forma a impulsionar a natalidade. Uma população envelhecida é uma população menos ativa, todos sabemos que a base de sustentação económica de um país assenta na capacidade da sua população ativa, não só ao nível de produção mas também ao nível de contribuição para as populações mais idosas.

III Alterações no idoso

O crescente envelhecimento da população, para além das implicações a nível demográfico que já foram referidas, apresenta novos desafios ao nível da medicina e da farmácia. Os idosos apresentam características diferentes dos adultos, sendo desta forma necessária uma maior pesquisa acerca do efeito do fármaco no idoso (Walter e Cramer, 2012).

Consideram-se idosos todos os indivíduos acima dos 65 anos de idade. Este grupo caracteriza-se por apresentar uma maior fragilidade e suscetibilidade para a doença (Hilmer *et al.*, 2007). Este grupo apresenta também um maior risco para a ocorrência de reações adversas à medicação devido à polimedicação a que normalmente estão sujeitos e devido à natural redução da atividade dos sistemas fisiológicos (Wynne *et al.*, 2010). Este grupo apresenta-se ainda como sendo altamente diferenciado pois temos desde indivíduos relativamente saudáveis até outros que apresentam elevado grau de debilidade associado à idade, apresentando muitas vezes incapacidade motora. Este declínio fisiológico e motor acentuado diminui a resistência à doença e promove também uma menor resposta terapêutica. (Hilmer *et al.*, 2007; Wynne *et al.*, 2010).

A debilidade não é uma doença mas sim o conjunto de processos naturais de envelhecimento em conjunto com uma variedade de problemas médicos. Normalmente considera-se que um idoso apresenta debilidade quando este apresenta pelo menos 3 indicadores como por exemplo fraqueza constante, fraca mobilidade e significativa perda de peso corporal não justificado. O acompanhamento do idoso torna-se nestes casos fundamental uma vez que a debilidade é um indicador de um declínio da saúde e da qualidade de vida do utente. De realçar que esta está frequentemente associada com doenças cardiovasculares, sendo mais prevalente em casos de pessoas com menores recursos económicos. Esta, no que aos processos naturais diz respeito, não pode ser revertida, no entanto com especial atenção e tratamento pode se dar uma melhor qualidade de vida ao idoso e prevenir outras doenças como por exemplo a depressão. (Clegg *et al.*, 2013).

O idoso é portanto um doente especial sendo necessário em muitos casos ajustar a terapêutica face as alterações físicas, fisiológicas ou até psicológicas que este apresenta. O pressuposto é garantir que o idoso obtenha uma adesão total à terapêutica precavendo ainda que sofra reações adversas à medicação.

3.1 Alterações Fisiológicas

Ao longo do tempo manifesta-se, no organismo humano, a degradação da estrutura e função da maior parte dos seus sistemas. Esta deve-se a um conjunto de fatores que ocorrem a nível celular. De um modo geral observa-se por parte do idoso uma perda significativa de células neuronais e musculares. Ocorre a degradação da capacidade visual e auditiva, bem como a alterações ao nível do olfato, sabor e tato ((a) Seeley *et al.*, 2003). Com a idade o organismo vai perdendo o vigor e gradualmente ocorre uma redução da massa corporal total, esta deve-se à diminuição da proporção de água corporal, ao aumento das reservas lipídicas, a uma diminuição do volume plasmático, à redução da albumina sérica e a um aumento da α 1- glicoproteína ácida (Klotz, 2009).

A deterioração do ADN é um dos fatores de envelhecimento celular. Na extremidade de cada cromossoma o ser humano possui uma sequência específica de nucleótidos denominada de telómeros. Estes têm a função de proteger a deterioração do ADN e são regulados por uma enzima, a telomerase, que tem como função mediar a reparação e integridade da região telomérica. Ao longo do tempo e a cada divisão, a telomerase vai se perdendo, sendo que nas populações envelhecidas pode mesmo desaparecer, como tal na ausência da enzima reguladora os telómeros tendem a degenerar e com o tempo perdem-se regiões funcionais do ADN e conseqüente ocorre morte celular (McLean e Le Couteur, 2004; (a) Seeley, *et al.*, 2003).

Os radicais livres são outro fator de envelhecimento, estes resultam do metabolismo celular oxidativo. Com a idade e com o acumular destes processos o organismo começa a degenerar-se (Thakar *et al.*, 2013; (b) Seeley *et al.*, 2003).

Por fim temos ainda a deterioração das mitocôndrias como outro dos principais fatores de envelhecimento. A mitocôndria representa um papel preponderante na produção de ATP estando também presente na regulação do ciclo celular, no stress oxidativo e na apoptose. Com o passar dos anos nota-se, por parte da mitocôndria, perda de volume, o aumento do dano oxidativo e consequente redução da capacidade oxidativa. A diminuição da função mitocondrial tem como efeitos, entre outros, a perda de massa muscular e de força (sarcopenia) e também o aumento da resistência à insulina. Visto que esta também apresenta um papel significativo ao nível do stress oxidativo pode dizer-se que outro efeito da sua disfunção prende-se com a maior probabilidade de morte celular (Peterson *et al.*, 2012); (b) Seeley *et al.*, 2003).

3.2 Alterações da Função Cardíaca

A nível arterial os idosos, apresentam quantidades superiores de colagénio na parede arterial. Verifica-se também uma diminuição de elastina nas artérias centrais. Esta diminuição de conformidade e elasticidade vascular está associada à hipertensão sistólica. Ao nível dos miócitos ocorre a sua perda com a idade, os que se mantêm apresentam hipertrofia. De notar que no caso da mulher o número de miócitos mantem-se constante. Com o aumento da rigidez arterial e consequente aumento da pressão sistólica observa-se uma hipertrofia ventricular, mais acentuada no ventrículo esquerdo, e consequentemente ocorre também o aumento da pressão na aurícula esquerda que pode provocar edema pulmonar. Ao nível do septo cardíaco ocorre a formação do designado septo sigmoide. Assim sendo com a idade ocorre uma alteração da massa e morfologia cardíaca. Por fim verifica-se a diminuição do número de células pacemaker o que provoca uma diminuição da frequência cardíaca (Jackson e Wenger, 2011; (c) Seeley *et al.*, 2003).

3.3 Alterações da Função Hepática

Ao longo do tempo a morfologia e fisiologia do fígado muda, o seu volume apresenta-se reduzido em cerca de 20% a 40% sendo que esta redução é mais significativa nas mulheres. Os hepatócitos apresentam-se mais densos devido á acumulação de lisossomas secundários e de lipofuscina. Esta acumulação é resultado do stress oxidativo acumulado ao longo da vida por parte do hepatócito. Em termos de fluxo sanguíneo, este apresenta um decréscimo estimado de 35% a 50% estando também relacionado com a redução do volume do fígado. No que à função hepática diz respeito esta encontra-se diminuída, não só pelo défice de fluxo sanguíneo mas também devido a perda de massa muscular, diminuição dos níveis de albumina e de hemoglobina e devido ao aumento dos níveis de bilirrubina. Por fim, a capacidade regenerativa, apresenta-se também diminuída (Tagiri e Shimizu, 2013).

3.4 Alterações da Função Renal

A função renal apresenta-se como sendo uma das que mais sofrem com o avançar da idade. A quantidade de sangue que circula nos rins começa a diminuir a partir dos 20 anos de idade diminuindo gradualmente cerca de 10% a cada 10 anos ((d) Seeley *et al.*, 2003). Um idoso apresenta portanto um fluxo plasmático diminuído bem como as funções tubulares comprometidas devido ao stress oxidativo. Ocorre atrofia tubular e engrossamento de alguns nefrónios e tubos coletores. Com a perda de função o rim perde capacidade de concentrar a urina aumentando assim o risco de desidratação. Para além disso há nefrónios que deixam de funcionar e todos estes fatores provocam uma diminuição da capacidade que o rim tem para eliminar toxinas, ureia, ácido úrico entre outros. Tudo isto representa que o rim do idoso apresenta uma taxa de filtração glomerular inferior á de um adulto saudável. Com o envelhecimento, doenças como a hipertensão e a diabetes apresentam portanto maiores efeitos adversos para o rim do idoso (Aymanns *et al.*, 2010; (d) Seeley *et al.*, 2003).

Todas as alterações acima referidas podem condicionar diretamente a forma como o nosso organismo responde a um fármaco, esta resposta varia de pessoa para pessoa e de fármaco para fármaco, estando dependente de variados fatores como por exemplo da via de administração, metabolização e excreção do fármaco. É importante reter que não é a idade por si só que condiciona a resposta terapêutica de um indivíduo mas sim um conjunto de mudanças que o envelhecimento consigo acarreta bem como outros fatores relativos ao estilo de vida que o indivíduo adotou. O tabagismo, alcoolismo e a dieta podem ser mais significativos do que a idade em si (Koltz, 2009).

3.5 Alterações Farmacocinéticas

O conceito de farmacocinética refere-se à ação do organismo sobre o fármaco administrado ((a) Rang *et al.*, 2012). Refere-se portanto à forma como o fármaco é processado no nosso organismo em relação à dose administrada face à concentração séria atingida. Engloba os processos de ADME sendo estes os responsáveis pela quantidade de fármaco disponível para exercer a sua função terapêutica quer em termos de concentração quer em termos de duração do efeito. Variáveis como o volume de distribuição, clearance, tempo de semivida e biodisponibilidade são responsáveis pela regulação da disposição do fármaco no organismo. O volume de distribuição representa o espaço corporal onde o fármaco estará disponível, a clearance mede a eficiência da excreção do fármaco, o tempo de semivida refere-se ao tempo necessário para que o fármaco apresente 50% da concentração plasmática inicial e por fim a biodisponibilidade diz respeito á fração da dose que chegou à circulação sanguínea ((a) Brunton *et al.*, 2007 ; (a) Rang *et al.*, 2012).

3.5.1 Absorção

A absorção diz respeito á passagem do fármaco do local de administração para a corrente sanguínea. O fármaco atravessa as membranas celulares através de mecanismos de transporte passivo, facilitado, ativo ou ainda por endocitose. O conceito de biodisponibilidade está portanto intimamente ligado á absorção do fármaco e a sua percentagem depende da via de administração utilizada. Assim sendo estabeleceu-se o conceito de biodisponibilidade máxima (100%) para a administrações por via intravenosa. Todas as outras sofrem perdas até atingirem a corrente sanguínea como podemos ver no gráfico da **figura 3**.

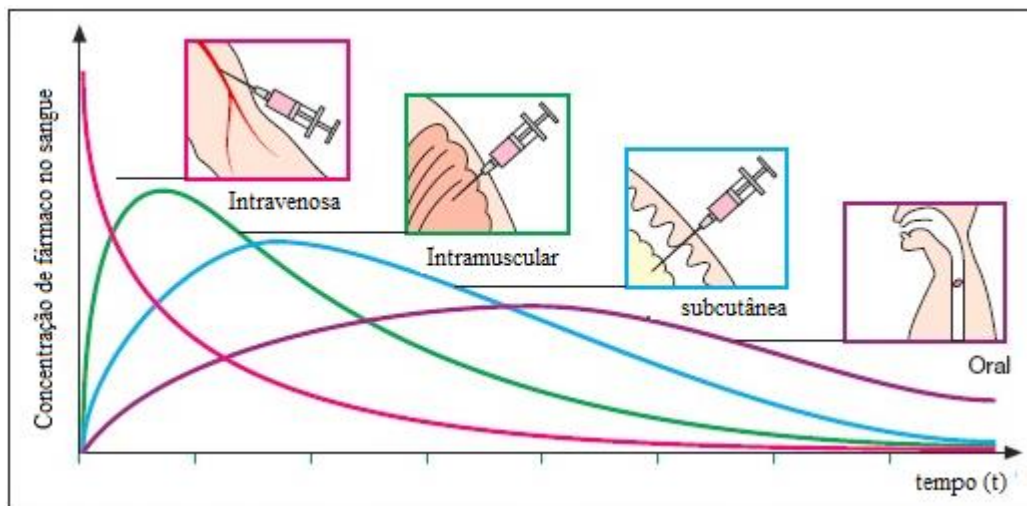


Figura 3 -Biodisponibilidade de um fármaco consoante a via de administração. (adaptado de Fases Farmacêuticas, 2015)

No caso da via oral, sendo esta a mais usada para administração de fármacos do dia-a-dia, a sua biodisponibilidade encontra-se condicionada por vários fatores como estado físico do fármaco, a área da superfície para a absorção, o fluxo sanguíneo esplâncnico, e a concentração no local da absorção. Outro grande responsável pela baixa biodisponibilidade oral é o efeito de primeira passagem que algumas moléculas sofrem. Estas são absorvidas, passam pelo fígado e são conjugadas sendo novamente lançadas para o intestino e passando posteriormente para a corrente sanguínea (McLean e Le Couteur, 2004; (b) Rang *et al.*, 2012).

Quanto ao fármaco propriamente dito Rang *et al.* afirmam que o seu peso e forma molecular, bem como o grau de ionização, afinidade para as proteínas plasmáticas e tecidulares, lipossolubilidade das suas formas ionizada e não ionizada e ainda a acidez ou basicidade do fármaco afetam a sua passagem através das membranas e como tal condicionam a absorção ((b) Rang e Dale, 2012).

No idoso ocorre uma diminuição da secreção ácida do estômago bem como uma redução da absorção intestinal, no entanto estes parâmetros não aparentam ser relevantes no que à absorção da maioria dos fármacos diz respeito (Wynne e Blagburn., 2010). Dá-se também o aumento do tempo de esvaziamento gástrico e a menor irrigação da superfície intestinal que podem influenciar a taxa de absorção de algumas moléculas. O uso de antiácidos e laxantes bem como o elevado consumo de MNSRM podem também levar a uma alteração na absorção de outros fármacos. Um dos aspetos mais importantes prende-se com a diminuição do efeito de primeira passagem devido à diminuição do volume do fígado e da sua capacidade de depuração, como foi dito anteriormente (Jansen e Browers, 2012; Wynne e Blagburn, 2010).

3.5.2 Distribuição

Depois de absorvido o fármaco chega à corrente sanguínea sendo então distribuído pelos tecidos corporais. Através da **Figura 4** podemos ver que a água corporal se encontra dividida em 4 compartimentos principais. Dependendo da natureza do fármaco, da sua forma e de este se encontrar conjugado ou não com alguma proteína plasmática, este vai deslocar-se para determinado compartimento. As moléculas que não se encontram conjugadas podem circular livremente entre compartimentos.

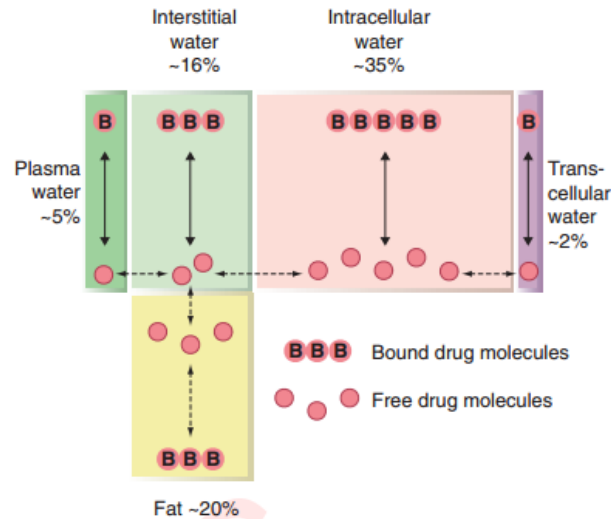


Figura 4- Distribuição da água pelos principais compartimentos (adaptado de (b) Rang *et al.*, 2012).

Fármacos com tamanhos moleculares superiores tendem a permanecer no plasma pois têm maior dificuldade em atravessar os capilares. No plasma encontram-se também fármacos que apresentam uma ligação forte com as proteínas plasmáticas no entanto o fármaco que se encontra livre no fluido intersticial será o que exercerá ação terapêutica. No espaço extracelular encontram-se os fármacos polares estes apresentam baixa solubilidade lipídica e como tal tem dificuldade em atravessar a membrana plasmática, visto que esta é maioritariamente lipídica ((b) Rang *et al.*, 2012).

Desta forma a natureza do fármaco condiciona o seu volume de distribuição. Como vimos anteriormente os fármacos lipídicos apresentam uma maior facilidade em circular por todos os compartimentos, no entanto existem também outros fatores como o débito cardíaco, o aporte sanguíneo local, permeabilidade capilar e volume tecidual que também condicionam a distribuição do Fármaco ((a) Brunton *et al.*, 2012; (a) Katzung *et al.*, 2012)

No idoso, como foi anteriormente referido, ocorre perda de massa muscular e consequente aumento de massa gorda, assim sendo, o volume de distribuição de fármacos apolares tende a aumentar. Desta forma torna-se necessária no idoso a redução da dose de fármacos altamente hidrófilos, uma vez que tendo o seu volume de distribuição reduzido vão apresentar uma concentração sérica superior tendo então maior predisposição para sentirem efeitos adversos. No caso das benzodiazepinas, sendo altamente lipofílicas, são

amplamente distribuídas gerando maior dependência, pois o efeito de ressaca torna-se maior no idoso. No caso dos barbitúricos ocorre elevada acumulação nos adipócitos, que apresentando o tecido adiposo fraca vascularização, torna a eliminação destas moléculas extremamente demorada, podendo surgir sintomas de toxicidade em posteriores regimes de emagrecimento (Wynne e Blagburn, 2010; (a) Brunton *et al.*, 2012; (a) Katzung *et al.*, 2012).

Como referido anteriormente os fármacos que circulam na corrente sanguínea estão ligados a proteínas plasmáticas. A albumina é a principal, sendo responsável pela ligação a moléculas de natureza ácida, por outro lado as moléculas de natureza básica ligam-se preferencialmente á α 1-glicoproteína ácida. O efeito terapêutico bem como a toxicidade destes fármacos está relacionada não só com a dose de fármaco mas também com a fração de fármaco livre. No idoso como, como anteriormente descrito, ocorre a diminuição dos níveis de albumina sendo portanto necessária a diminuição de dose administrada uma vez que com a diminuição dos níveis séricos de albumina existirá maior fração livre de fármaco. Esta monitorização é fundamental em fármacos de janela terapêutica estreita como é o caso da varfarina, um anticoagulante muito utilizado na terapêutica do idoso ((a) Katzung *et al.*, 2012; Wynne e Blagburn, 2010). No caso dos fármacos como a lidocaína e o propranolol temos de ter especial atenção uma vez que no idoso a α 1-glicoproteína ácida se encontra aumentada sendo desta forma necessária uma maior dose pois ocorre diminuição da fração livre destes fármacos ((a)Katzung *et al.*, 2012).

Podemos assim afirmar que as alterações relacionadas com as proteínas de transporte têm influência na distribuição dos fármacos. Outro caso de relevante é o da glicoproteína P, esta é sintetizada endogenamente e constitui uma importante barreira à passagem de fármacos através das membranas principalmente a nível cerebral, renal e hepático. Assim sendo alterações na sua atividade provocadas pela idade podem alterar a disposição dos fármacos (Klotz, 2009).

3.5.3 Metabolização

Sendo que a grande maioria das moléculas com atividade farmacológica são lipossolúveis, e visto que se ligam fortemente a proteínas plasmáticas, que quase não são filtradas ao nível do rim, se não ocorresse metabolização destas espécies elas seriam facilmente reabsorvidas e teriam uma ação extremamente prolongada. A metabolização é portanto o processo que permite que os fármacos sejam eliminados, geralmente por via renal, como veremos mais à frente, através do aumento da sua polaridade. Da metabolização resultam produtos menos ativos farmacologicamente do que os que lhe deram origem. No entanto existem moléculas designadas de pró-fármacos cuja metabolização se traduz num metabolito com maior atividade do que o original, temos como exemplo destas moléculas os inibidores da enzima de conversão de angiotensina (IECAs) ((a) Brunton *et al.*, 2012; (b) Katzung *et al.*, 2012)

A metabolização é realizada maioritariamente pelo fígado. Os pulmões o intestino e o rim apresentam também uma pequena capacidade de metabolização no entanto como veremos a seguir em todas eles os executantes da metabolização são as enzimas do citocromo P450 (CYP).

O fígado é portanto o órgão de excelência no que ao processo de metabolização diz respeito. Para além do mecanismo de primeira passagem, referido anteriormente, é responsável também pelas reações de metabolização de fase 1 e de fase 2. Na Fase 1 ocorrem um conjunto de reações que têm como objetivo a perda de atividade biológica por parte da substância, sendo que na Fase 2 se dá a conjugação com um grupo hidrófilo como podemos constatar pela análise da **Figura 5** ((c) Rang *et al.*, 2012).

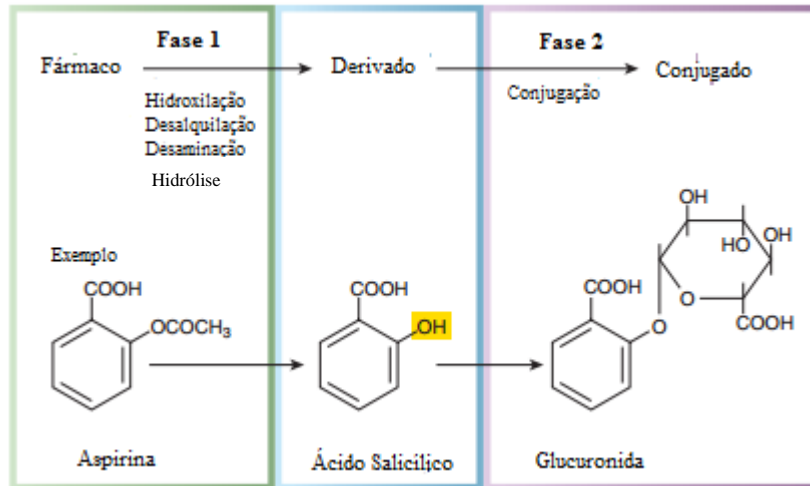


Figura 5 Metabolização de um fármaco no fígado. Reações de fase 1 e 2. (adaptado de (c) Rang *et al.*, 2012)

No idoso o volume hepático encontra-se diminuído em cerca de 40% podendo este valor ser superior no caso das mulheres. Este decréscimo pode provocar uma redução na taxa de metabolização hepática (McLean e Le Couteur, 2004). Tendo o fígado um papel tão preponderante no que que á metabolização diz respeito estas alterações apresentam repercussões significativas na terapêutica (Wynne e Blagburn, 2010). Com a idade manifesta-se ainda uma ligeira diminuição na atividade das enzimas hepáticas, principalmente as de fase 1 bem como ocorre o decréscimo de disponibilidade de cofatores endógenos que são necessários para a reação de conjugação contribuindo estes também para o decréscimo da metabolização. Para além destes fatores intrínsecos ao envelhecimento temos ainda fatores externos que representam variáveis pessoais como é o caso do consumo excessivo de álcool, hepatite viral, problemas cardíacos ou má nutrição ((a) Katzung *et al.*, 2012).

Este declínio na metabolização hepática traduz-se num aumento da biodisponibilidade do fármaco e no aumento do seu tempo de semivida sendo então fundamental ter especial atenção à dose administrada por forma a prevenir efeito de toxicidade. Outro aspeto a ter em conta será a menor capacidade do fígado para ativar pró-fármacos, desta forma em termos hepáticos torna-se necessária uma monitorização constante do fármaco por forma a garantir que este se mantenha dentro da janela terapêutica (Hilmer *et al.*, 2007).

3.5.4 Excreção

Embora em alguns casos os fármacos possam ser eliminados na sua forma original, a sua maioria necessita de sofrer metabolização para que possa ser excretada. Após esta metabolização dá-se a excreção da molécula, na maioria das vezes por parte do rim. Esta ocorre ao nível do nefrónio e pode ser dividida em 3 fases, a fase de filtração glomerular, a fase de secreção tubular e a fase de reabsorção tubular. (Wynne e Blagburn, 2010; (c) Rang *et al.*, 2012).

No adulto o rim perde média 1% da sua função por cada ano, isto traduz-se numa degradação gradual da sua função e portanto com a idade o rim vai ficando menos eficaz provocando um declínio da taxa de filtração glomerular. Outros fatores como hipertensão, arteriosclerose ou diabetes potenciam esta perda de funcionalidade (McLean e Le Couteur, 2004; (a) Brunton *et al.*, 2012).

No idoso é então, geralmente, necessário o ajuste da dose e uma constante monitorização para aqueles fármacos cuja clearance renal é o principal fator para a sua concentração sérica. Este aspeto mostra-se frequente em fármacos cujas moléculas são fortemente hidrossolúveis, como por exemplo os antibióticos aminoglicosídicos. Para calcular este ajuste recorre-se á equação de Cockcroft-Gault que expressa a clearance de creatinina:

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

Como podemos observar pela fórmula, a idade apresenta-se como um fator chave, o aumento da idade do indivíduo traduz-se diretamente na diminuição da clearance. Vemos também que mais uma vez a massa corporal afeta a forma como o fármaco se vai comportar. De salientar que para o sexo feminino deve multiplicar-se o resultado final por 0,85 uma vez que as mulheres produzem menos creatinina (Wynne e Blagburn, 2010; Brunton *et al.*, 2012; (a) Katzung *et al.*, 2012).

Existem outros veículos de eliminação de fármacos como a saliva, o suor, as fezes, o leite materno e as secreções brônquicas, no entanto são desprezíveis no que ao caso do idoso

diz respeito ((a) brunton *et al.*, 2012). Apenas de referir que no caso dos fármacos voláteis estes vêm a sua eliminação diminuída pela diminuição da capacidade respiratória do idoso ((a) Katzung *et al.*, 2012)

Tabela 1- Otimização da terapêutica no idoso (adaptado de Garcia *et al.*, 2005; Lichtman *et al.*, 2007; Lichtman e Bopari, 2008; Pergolizzi *et al.*, 2008; Vadivelu e Hines, 2008; Lopes e Alexander, 2009; Pollock *et al.*, 2009; Lee *et al.*, 2011; Atamura *et al.*, 2013; British Geriatrics Society, 2013).

Classes terapêuticas	Alterações no idoso	Consequências	Otimização do Fármaco
Hipnóticos e Sedativos	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento das concentrações plasmáticas • Diminuição da clearance • Aumento da sensibilidade • Aumento do tecido adiposo 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de reações adversas medicamentosas como confusão, quedas e fraturas • Aumento do efeito de ressaca 	<ul style="list-style-type: none"> • Diminuição da dose administrada • Diminuição do período de tratamento
Opioides	<ul style="list-style-type: none"> • Diminuição do fluxo hepático • Alterações do SNC • Função renal diminuída • Aumento da semivida do fármaco 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento do risco de ocorrer delírio e confusão 	<ul style="list-style-type: none"> • Diminuição da dose • Aumento do tempo entre cada toma
Antidepressivos	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento da massa gorda • Diminuição dos níveis séricos de albumina • Diminuição das funções renais e hepáticas 	<ul style="list-style-type: none"> • Nos antidepressivos tricíclicos ocorre aumento de metabolitos ativos • Os inibidores seletivos da recaptção de Serotonina apresentam maior risco de ocorrência de hiponatremia, confusão e fadiga 	<ul style="list-style-type: none"> • Começar com metade da dose habitual para adultos e aumentar lentamente até obter o efeito terapêutico
Antiarrítmicos	<ul style="list-style-type: none"> • Ocorre uma diminuição da clearance e consequente aumento do tempo de semivida do fármaco 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento do número de casos em que ocorre toxicidade 	<ul style="list-style-type: none"> • Diminuição da dose

<p>Antineoplásicos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Diminuição da absorção, Volume de distribuição e filtração glomerular • O idoso está frequentemente sujeito a polimedicação 	<ul style="list-style-type: none"> • A toma de 2, 4 e 7 ou mais fármacos aumenta em 13%, 38% e 70%, respetivamente, a ocorrência de reações adversas • Maior risco de neurotoxicidade e cardiotoxicidade 	<ul style="list-style-type: none"> • Diminuição da dose • Monitorização constante • Em caso de insuficiência renal: <ul style="list-style-type: none"> - Reduzir a dose sem modificar o tempo entre cada toma -Aumentar o tempo entre cada toma sem reduzir a dose - Reduzir a dose e aumentar o tempo entre cada toma
<p>Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Idoso apresenta maior resistência á aspirina • Diminuição do volume de distribuição provoca maior sensibilidade para a varfarina • Uso de varfarina em simultâneo com antibióticos provoca aumento de risco de hemorragia 	<ul style="list-style-type: none"> • No caso da aspirina observa-se uma diminuição do potencial terapêutico • No caso da varfarina ocorre o aumento do número de casos de hemorragia 	<ul style="list-style-type: none"> • No caso da aspirina o aumento da dose para valores superiores a 150mg por dia não se revela favorável. Nestes casos recorre-se á associação de doses baixas de aspirina com clopidogrel, ou então substituição total da aspirina pelo clopidogrel • Prasugrel apresenta baixa segurança e deve ser considerado fármaco de última escolha
<p>Anti inflamatórios não esteroides (AINE's)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • O idoso apresenta a nível gastrointestinal menor mecanismo de defesa • O idoso está normalmente sujeito a polimedicação 	<ul style="list-style-type: none"> • Uso de AINE's com Aspirina aumenta a possibilidade de toxicidade gastro intestinal • Aumento do número de casos de úlcera péptica 	<ul style="list-style-type: none"> • Uso de AINE's deve ser o mais limitado possível • Uso de Inibidores da bomba de prótons

IV Doenças mais comuns no idoso

4.1. Hipertensão

A tensão/pressão arterial (PA) é um parâmetro que está dependente de inúmeros fatores genéticos, ambientais e demográficos, como por exemplo a idade, sexo, dieta, peso e hábitos de vida como são o caso do tabagismo e do consumo de álcool. Esta é regulada por fatores hormonais e neurológicos (Kumar *et al*, 2010). Está proporcionalmente relacionada com o débito cardíaco (DC) e com a resistência vascular periférica (RVP), sendo calculada pela fórmula:

$$PA = DC \times RVP$$

O DC assim como a RVP são controlados sistematicamente por diversos mecanismos de regulação. No caso do DC é o volume do sangue que apresenta mais impacto neste valor, neste caso o volume de água retido pelo rim através da homeostase do sódio. Também a frequência cardíaca e a tonicidade do músculo cardíaco podem ser condicionantes para este parâmetro. No caso da RVP existem várias substâncias que atuam como vasoconstritores, como e o caso da angiotensina II ou das catecolaminas entre outros. Existem também outras substâncias que funcionam como vasodilatadores como as prostaglandinas e as quininas. ((c) Katzung *et al.*, 2012; Kumar, *et al.*, 2010).

Em relação à hipertensão arterial, esta define-se como a presença de valores persistentes superiores aos estabelecidos como sendo de referência. Seguindo os valores da **Tabela 2**, da autoria do instituto nacional de cardiologia preventiva, assume-se que um indivíduo é hipertenso quando apresenta regularmente valores acima de 140mmHg de pressão arterial sistólica e superiores a 90mmHg de pressão arterial diastólica.

No idoso a hipertensão manifesta-se como uma patologia de elevada prevalência. A diminuição da função renal que foi referida anteriormente acompanhada pela mudança da estrutura arterial provocam um aumento da pressão sistólica. Por outro lado com a redução da função renal ao nível da excreção do sódio tornam o idoso mais sensível a este sal. Outros fatores como o consumo excessivo de álcool e o tabagismo são também responsáveis pela elevada prevalência desta doença (Oliva e Bakris, 2012).

Tabela 2- Classificação de valores da pressão arterial (adaptado de Mancia et al., 2014).

Categoria	Sistólica		Diastólica
Ótima	<120	e	<80
Normal	120–129	e/ou	80–84
Normal alta	130–139	e/ou	85–89
Hipertensão de Grau 1	140–159	e/ou	90–99
Hipertensão de Grau 2	160–179	e/ou	100–109
Hipertensão de Grau 3	≥180	e/ou	≥110
Hipertensão sistólica isolada	≥140	e	<90

Para além dos fatores inatos ao envelhecimento a hipertensão pode também estar associada a patologias já instaladas no organismo, como por exemplo doença renal crónica, apneia do sono e doença tiroideia ou ainda devida ao consumo de determinadas substâncias como corticosteroides e Anti-inflamatórios não esteroides (AINES) (Kumar *et al.*, 2010 ; Oliva e Bakris, 2012). Existem ainda outros fatores de risco como a obesidade, a diabetes *mellitus* (DM) e até mesmo a raça.

A longo prazo a hipertensão pode provocar situações graves ou até mesmo fatais, isto porque a hipertensão, quando não tratada, pode provocar complicações a nível cardíaco, renal ou até mesmo cerebral. Insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral (AVC) são apenas 2 exemplos de complicações que advêm da hipertensão arterial (Stokes, 2009).

Dependendo de co-morbilidades existentes, as metas da terapêutica variam. De um modo geral aponta-se para valores abaixo de 140/90 mmHg, no entanto no caso dos diabéticos, insuficientes renais ou ainda doentes com problemas cardíacos aponta-se a valores mais baixos tentando que estes não ultrapassem os 130/80 mmHg. Para isso recorre-se em

primeiro lugar a medidas não farmacológicas como a restrição do consumo de sal e álcool, cessação tabágica e prática de exercício regular. Acompanhadas por estas, se necessário, recorre-se a medidas farmacológicas por forma a atingir os valores pretendidos (Mancia *et al.*, 2014).

Atendendo agora às medidas farmacológicas a **Tabela 3** expressa os diversos grupos terapêuticos, o seu mecanismo de ação, bem como as subcategorias de fármacos. Os diuréticos são um bom ponto de partida no tratamento farmacológico da hipertensão no idoso devendo começar-se pela dose mais baixa e aumentando aos poucos. Os tiazídicos são os mais usados, no entanto é preciso ter em atenção a sensibilidade que o idoso apresenta para esta classe de fármacos, sendo por isso necessária uma monitorização por forma a avaliar a resposta à terapêutica por parte do idoso tendo em vista a prevenção de fenómenos de hipotensão. Muitas vezes é necessário recorrer a dois fármacos para que a terapêutica atinga o objetivo terapêutico. Nestes casos um dos fármacos deverá ser um diurético. O que ocorre frequentemente é o uso de um medicamento que contenha os dois fármacos em associação (Stokes, 2009).

De salientar que, com base na maioria dos estudos realizados, pode concluir-se que o tratamento da hipertensão arterial no idoso proporciona uma melhor qualidade de vida prevenindo eventos cardíacos como o enfarte e AVC (schäfer *et al.*, 2012).

Tabela 3- Grupos de fármacos utilizados no tratamento da Hipertensão e respetivos mecanismos de ação (adaptado de (f) Rang et al., 2012).

Grupos	Mecanismo de Ação	Subgrupo
Modificadores do eixo renina-angiotensina-aldosterona	Inibição da Produção de angiotensina reduzindo a RPV e o DC	Inibidores da enzima de conversão de angiotensina II (IECAs)
		Antagonistas do recetor da angiotensina II AT1 (ARAs)
		Inibidores da renina
Diuréticos	Aumento da excreção de sódio e diminuição do volume sanguíneo	Inibidores da Anidrase Carbónica
		Diuréticos Osmóticos
		Diuréticos de Ansa
		Diuréticos Tiazídicos
Simpaticolíticos	Redução da RPV, aumento do volume venoso e Inibição da atividade cardíaca	Antagonistas α adrenérgicos

		Antagonistas β adrenérgicos
		Agentes de ação central
Vasodilatadores	Relaxamento do músculo liso vascular	Arteriais
		Venosos
Bloqueadores dos canais de cálcio	Relaxamento do músculo liso por inibição da entrada de cálcio	Dihidropiridínicos
		Não Dihidropiridínicos

4.2 Diabetes

Em 2014 a prevalência desta doença em Portugal era de 13% para a faixa etária dos 20 aos 79 anos. Se tivermos em conta uma faixa etária mais restrita vemos que, no que toca a indivíduos entre os 60 e os 79 anos de idade, a diabetes manifesta-se em 27,3% dos mesmos, tendo maior incidência nos homens, 30,4%, enquanto nas mulheres se regista um valor de 24,3%. (Observatório da diabetes, 2014).

Para o diagnóstico desta patologia utiliza-se a glicemia como parâmetro bioquímico. Esta pode ser definida como sendo a concentração de glicose no sangue em miligramas por decilitro. A glicemia é regulada pelo pâncreas, este é um órgão altamente enervado e vascularizado que é constituído por duas partes secretórias distintas. O pâncreas apresenta então uma parte exócrina que secreta o suco pancreático, utilizado no processo de digestão de alimentos, e uma parte endócrina que é constituída por ilhéus de Langerhans que segregam várias hormonas. Os ilhéus de Langerhans são compostos maioritariamente por células beta (β) cuja função é segregar insulina. São compostos ainda por células alfa(α), que representam 20% e cuja função é segregar glucagon, e por células delta(δ) que segregam somatostatina ((e)Seeley *et al.*, 2003).

A somatostatina tem a função de inibir a produção de insulina e glucagon. A insulina estimula a entrada de glicose numa grande variedade de tecidos, induz a formação de glicogénio no fígado e aumenta a síntese e reserva de ácidos gordos e glicerol. Por outro lado o glucagon, que atua a nível hepático, estimula a libertação de glicose e conseqüente aumento da glicemia ((d) Katzung *et al.*, 2012; (e) Seeley *et al.*, 2003).

A regulação destas hormonas é controlada por vários mecanismos de modo a manter os níveis adequados de glicemia. Quando o organismo apresenta baixos níveis de glicose no sangue a produção de glucagon é estimulada enquanto a de insulina é inibida. Por outro lado quando se observam níveis elevados de glicose é estimulada a produção de insulina e inibida a produção de glucagon ((d) Rang *et al.*, 2012).

Tabela 4- Valores de referência para a diabetes mellitus (adaptado de Norma da Direção Geral de Saúde (2011)).

Classificação	Jejum		2 horas após
Normal	<110 mg/dl (6,1 mmol/L)	E	<140 mg/dl (7,8 mmol/L)
Anomalia da Glicemia de Jejum (AGJ)	≥110 mg/dl (6,1 mmol/L) e <126 mg/dl (7 mmol/L)	E	Se avaliada <140 mg/dl (7,8 mmol/L)
Tolerância Diminuída à Glicose (TDG)	<126 mg/dl (7 mmol/L)	E	≥140 mg/dl (7,8 mmol/L) e <200 mg/dl (11,1 mmol/L)
Diabetes Mellitus	≥126 mg/dl (7 mmol/L)	OU	≥200 mg/dl (11,1 mmol/L)

Quando ocorre uma desregulação destes mecanismos de controlo a principal consequência deste descontrolo é a diabetes *mellitus* que se caracteriza por níveis crónicos elevados de glucose no sangue. Esta patologia resulta de uma secreção inadequada de insulina ou então por uma resposta comprometida por parte dos tecidos a esta hormona. Os valores de diagnóstico encontram-se na **tabela 4** acima descrita.

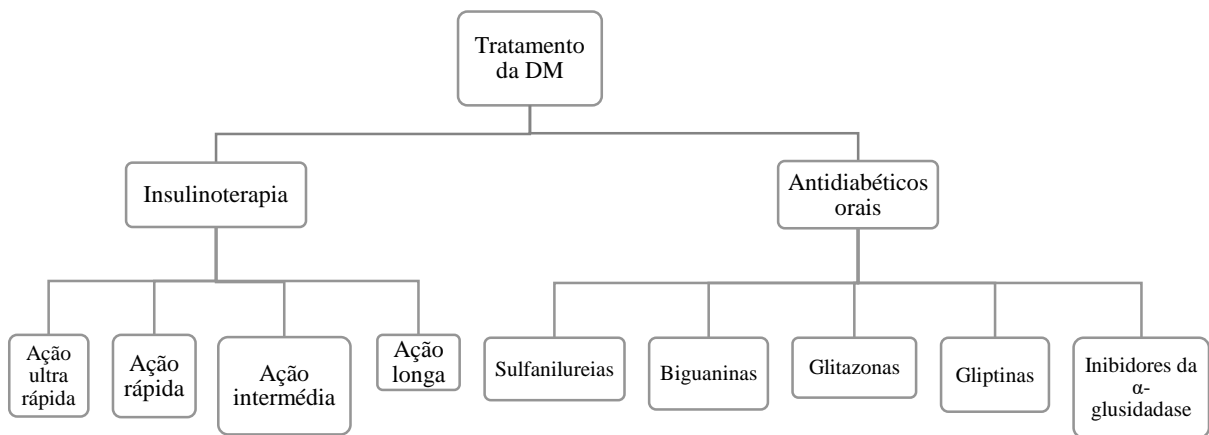
Existem 4 tipos de DM, sendo que as medidas farmacológicas se encontram expressas na **Figura 6:**

DM tipo 1 – É designada de DM insulino dependente, uma vez que não ocorre qualquer produção de insulina endógena. É normalmente diagnosticada antes dos 30 anos de idade e deve-se na maioria das vezes à destruição autoimune das células β dos ilhéus de Langerhans. Pensa-se que o principal fator do surgimento desta doença será a hereditariedade, no entanto outros fatores como vírus e toxinas podem desencadear esta resposta autoimune ((d) katzung *et al.*, 2012)

DM tipo 2 – Neste caso o que ocorre é uma resistência periférica à insulina que pode estar ainda acompanhada de uma alteração pancreática na secreção desta hormona. Este tipo de diabetes é o mais comum e tem na sua origem um conjunto de fatores associados como a genética, os hábitos de sedentarismo, o tabagismo e a obesidade. O caso de patologias como a hipertensão e a dislipidémia assim como outras doenças cardiovasculares apresentam-se como fatores de risco e de elevada probabilidade de causar diabetes ((b) Brunton *et al.*, 2012).

DM tipo 3 – Este tipo corresponde a um conjunto de situações que elevam os valores de glicose no sangue estando associado a patologias pancreáticas e endócrinas ou ainda quando os níveis elevados de glucose se devem a toma de outros fármacos ((d) Katzung, *et al.*, 2012).

DM gestacional – Este tipo pode ocorrer durante a gravidez devido à resistência à insulina pela placenta. É comum a presença de níveis elevados de glicémia nomeadamente no 3º trimestre da gravidez ((d) Katzung *et al.*, 2012).



O idoso, como já foi descrito, sofre um conjunto de alterações fisiológicas que o tornam suscetível a esta patologia, os casos mais comuns são de DM tipo 2 devido á resistência á insulina e á diminuição da função das células pancreáticas. Este grupo etário é altamente heterogéneo dificultando assim o objeto terapêutico. É portanto fundamental atender às alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas por forma a prevenir estados de hipoglicemia. É necessário ter em conta que o idoso está normalmente sujeito a polimedicação e que está portanto sujeito a interações medicamentosas (Moghissi, 2013).

A DM tipo 2 é em qualquer idade um fator de risco adicional para o surgimento de doenças cardiovasculares. No caso do idoso estes apresentam um maior risco para a ocorrência de complicações cardiovasculares. Existe também o risco de cegueira e até de

amputação de membros inferiores. Esta doença pode ainda estar associada a demência e a incontinência urinária. Torna-se portanto fundamental uma medicação eficaz tendo sempre em linha de conta que sendo este grupo etário altamente heterogéneo é necessário ter em conta todas as morbilidades complementares. O ponto de partida será sempre a adoção de hábitos de vida saudáveis e cabe também ao farmacêutico incutir no doente esses mesmos hábitos como por exemplo a prática de exercício físico. Uma simples caminhada ajuda física e mentalmente o tratamento da patologia (Grossman, 2011).

4.3 Dislipidémias

O metabolismo dos lípidos, por diferentes fatores, pode sofrer um distúrbio o que provoca um aumento dos seus níveis no sangue. Este aumento associado a outros fatores cardiovasculares potencia o desenvolvimento de aterosclerose (Reiner *et al.*, 2011). Esta assume-se como uma disfunção arterial através da acumulação de lípidos nas artérias formando placas. Estas placas com o tempo vão calcificando provocando a arteriosclerose que não é mais do que um endurecimento da artéria. A aterosclerose aumenta o risco de se desenvolverem doenças cardiovasculares como enfarte agudo do miocárdio, AVC e estenoses arteriais. ((c) Seeley *et al.*, 2003).

Tabela 5- Valores de referência para parâmetros lípicos (adaptada de ((b) Brunton *et al.*, 2012).

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

*Os valores de referência para os parâmetros lipídicos estão apresentados na **Tabela 5** e para que se atinjam os valores ideais é fundamental adotar hábitos de vida saudáveis, muitas vezes a prática de exercício físico em conjunto de uma alimentação equilibrada e cuidada é suficiente para que se atinjam os valores ideais de colesterol (Reiner *et al.*, 2011).

Em termos de tratamento farmacológico o esquema da **figura 7** apresenta as várias classes de fármacos que são utilizadas no tratamento desta patologia. Os inibidores da HMG-CoA redutase atuam como competidores desta mesma enzima proporcionando a diminuição de sínteses de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) através do aumento da sua clearance por parte do fígado.

Os fibratos são detentores de um mecanismo de ação bastante complexo. Estes ligam-se aos peroxissomas que tem a função de sintetizar lipoproteína lípase cuja função é degradar os triglicerídeos. Esta ligação vai inibir também a síntese de lipoproteínas de baixíssima densidade (VLDL). Os inibidores seletivos da absorção de colesterol inibem a absorção de colesterol através da inibição da absorção de sais biliares no intestino. O ácido nicotínico é uma vitamina que no organismo é convertida em nicotinamida e cuja função é inibir a síntese de VLDL. Por fim temos os derivados de óleos de peixe como por exemplo o Omega-3, este reduz as concentrações plasmáticas de triglicerídeos no entanto aumenta os níveis de colesterol total ((e) Rang *et al.*, 2012).

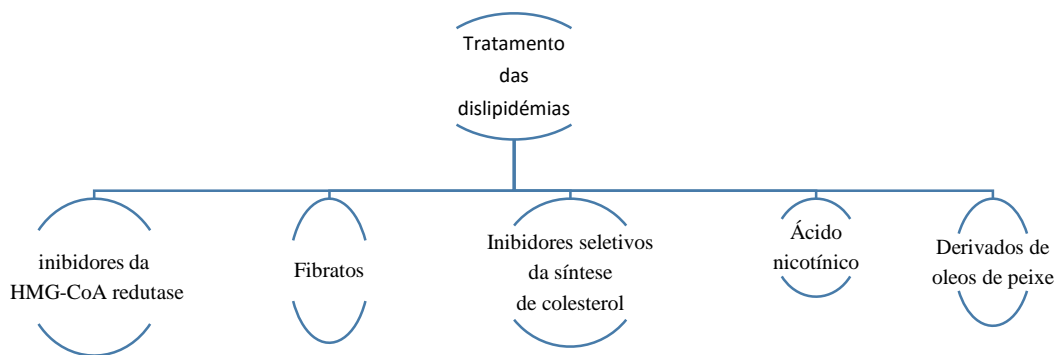


Figura 7- Classes de fármacos utilizados na terapêutica das dislipidémias (adaptado de (e) Rang *et al.*, 2012).

No idoso existe um decréscimo no metabolismo lipídico devido em boa parte à perda da função das células hepáticas e também devido à diminuição de perfusão hepática. Os níveis de LDL vão aumentando gradualmente com a idade e o mesmo aplica-se para os triglicerídeos. Em termos de géneros, até à menopausa as mulheres apresentam normalmente valores de colesterol inferiores em relação aos homens. Depois da menopausa a mulher vê os seus níveis de LDL aumentados e os seus níveis de proteínas de elevada densidade (HDL) diminuídos (Gobal e Metha, 2010; Shao *et al.*, 2011).

V Terapêutica Geriátrica

5.1 Polimedicação

Polimedicação define-se como a toma em simultâneo de 5 ou mais medicações independente da sua origem (Sabzwari *et al.*, 2013). Se olharmos para o caso de Portugal, a polimedicação traduz-se numa realidade bem presente. Num estudo realizado por Sousa *et al* verificou-se que 25% dos inquiridos estavam a tomar 5 medicamentos diferentes (Sousa *et al.*, 2011).

Quanto aos fatores que contribuem para a polimedicação, estes são vários. No caso do idoso é frequente a toma em simultâneo de anti-hipertensores, antidiabéticos, hipnóticos, entre outros. Se acrescentarmos ainda a toma de alguns MNSRM e de suplementos, encarados como inofensivos, estes elevam em muito o regime terapêutico (Golchin *et al.*, 2015).

O idoso está portanto constantemente sujeito à toma de MSRM e MNSRM, estes em conjunto com os suplementos causam elevado risco de reações medicamentosas adversas. Neste tema entra também a debilidade que o idoso apresenta, não só fisicamente como acima de tudo mentalmente. Muitas vezes o idoso inicia a toma de um fármaco, seguidamente vai a um outro médico e não se lembra de o recordar que toma esse fármaco sendo novamente medicado e passando então a fazer uma toma dupla o que eleva em muito o risco de uma reação adversa.

5.2 Interações medicamentosas

O descontrolo do idoso face a toma do medicamento leva-nos a uma outra questão. A questão das interações medicamentosas, o risco de ocorrência de interações medicamentosas é tanto maior quanto o número de fármacos que se toma. A falta de cruzamento de informação que foi referida no parágrafo anterior, a alteração na farmacocinética e na farmacodinâmica e as dificuldades de cumprimento adequado da

terapia fazem com que o idoso apresente uma elevada probabilidade de ocorrência de interações medicamentosas. Estas interações podem ter uma relevância clínica e podem obrigar à suspensão ou diminuição da dose de pelo menos um dos fármacos (Cascorbi, 2012).

O mecanismo pelo qual as interações ocorrem varia bastante. Estas podem originar um antagonismo, como é o caso dos AINEs que reduzem o efeito hipotensor dos diuréticos, ou em contrapartida provocar um efeito sinérgico como é o caso da potenciação do efeito sedativo por do uso de benzodiazepinas em conjunto com anticolinérgicos. No caso dos fármacos que atuam ao nível da motilidade intestinal como é o caso da metoclopramida e dos fármacos que alteram o ambiente gástrico, como é o caso dos antiácidos, estes influenciam a absorção de fármacos tomados antes ou depois destes que foram indicados. Outra classe de fármacos muito usados pelo idoso são também os inibidores da bomba de prótons, estes diminuem a biodisponibilidade da digoxina, que é usada no tratamento de doenças cardíacas (Secoli, 2010; Cascorbi, 2012).

5.3 Reações medicamentosas adversas no idoso

As reações medicamentosas adversas (RMA) são definidas como sendo um conjunto de respostas negativas ao efeito terapêutico e que ocorrem devido a um determinado medicamento administrado nas doses habituais e tendo diferentes graus de prejuízo para a saúde e bem-estar do doente (Secoli, 2010). O idoso é aquele que apresenta maior risco de sofrer RMA e quando estas ocorrem torna-se difícil a distinção entre estas e as provocadas pelas alterações naturais do envelhecimento (McLean e Le Coteur, 2004). As RMA são também mais prejudiciais nos idosos podendo levar à hospitalização e em alguns casos à morte. De notar que existem medicamentos com janelas terapêuticas bastante estreitas e que requerem especial atenção quando administrados em geriatria (Steinman *et al.*, 2011).

Em relação aos anti-hipertensivos os vasodilatadores diretos estão desaconselhados no idoso devido ao elevado risco de sedação e hipotensão ortostática (Kithas e Supiano, 2010). Numa nota de reforço, voltar a referir que em qualquer terapêutica se deve começar sempre pela dose mais baixa por forma a prevenir qualquer RMA.

Em relação aos antidiabéticos as sulfonilureias são desaconselhadas no idoso devido ao acrescido risco de hipoglicémia, principalmente nos doentes com função hepática e renal diminuída. As glitazonas são desaconselhadas em idosos com insuficiência cardíaca e com problemas de visão uma vez que apresentam elevado risco de edema ocular e periférico (Neumiller e Setter, 2009; Grossman, 2011).

No caso do tratamento das dislipidémias, o uso de estatinas provoca perturbações no sono e desconforto gastrointestinal (Shao *et al*, 2011).

No idoso os fármacos que atuam ao nível do sistema nervoso central (SNC) apresentam um elevado potencial de toxicidade e por isso o seu uso deve ser controlado. São frequentes os casos de hipotensão ortostática que resultam normalmente em quedas e fraturas. Ocorre também efeitos agravados de sedação, perda de memória e delírio (Scoli, 2010). Como vimos anteriormente o efeito de ressaca destes fármacos encontra-se também aumentado.

O uso de AINE's acarreta um risco acrescido de desenvolvimento de úlceras, hemorragia gástrica e intestinal e ainda sedação e confusão (Steinman *et al*, 2011).

A varfarina apresenta um elevado risco no idoso, isto porque pode desencadear uma enorme hemorragia interna. Isto deve-se não só aos fatores derivados ao envelhecimento mas acima de tudo ao incumprimento da posologia. É fundamental uma monitorização apertada para o cumprimento dos objetivos de anticoagulação (McLean e Le Couteur, 2004; Hilmer *et al.*, 2007).

5.4 Fármacos inadequados no idoso. Abordagem dos Critérios de Beers.

Em geriatria, o potencial de ocorrência de interações e RMA é bastante elevado. A toma de fármacos inadequados provoca consequências ao nível da morbilidade e mortalidade do idoso, pelo que obriga a um rigoroso controlo. Por forma a evitar estas consequências é então necessário restringir o uso de medicamentos, no idoso, àqueles que tenham resultados efetivos na melhoria da qualidade de vida, de preferência cujos efeitos sejam passíveis de monitorização clínica (Wynne e Blagburn, 2010).

Tendo em vista a adoção de práticas de prescrição clínicas mais específicas para a área de geriatria, Beer e seus associados propuseram uma lista de fármacos inadequados ao uso em idosos designada de Critérios de Beers. A primeira lista foi elaborada na década de 90 mas tem sofrido várias atualizações ao longo do tempo. A última atualização data de 2012, e nesta última versão os Critérios de Beers são compostos por 3 listas. A primeira lista é referente a todos os fármacos que se devem evitar devido a elevada insegurança ou inefetividade. Na segunda lista estão presentes os fármacos que agravam determinadas situações clínicas. Por fim na terceira lista constam os fármacos que devem ser utilizados sobre cuidado especial. Estes critérios têm o objetivo de auxiliar os profissionais de saúde ao nível da seleção da terapêutica, por forma a prever as RMA. De uma forma sucinta pode dizer-se que os Critérios de Beers não são mais do que listas de fármacos que apresentam elevada probabilidade de apresentar RMA e de levarem a interações de fármaco-fármaco e de fármaco-patologia (Campanelli, 2012).

Os fármacos que integram a segunda Lista dos Critérios de Beers requerem especial atenção uma vez que são inapropriados em certas patologias o que pode agravar o seu prognóstico. Temos os casos dos AINEs, dos bloqueadores do canais de cálcio não dihidropiridínicos e das glitazonas que são desaconselhados em insuficientes cardíacos sob pena de agravarem a doença por retenção de líquidos. Os AINEs podem ainda agravar o potencial hemorrágico em doentes com alteração da coagulação e dificultar o controlo da pressão arterial em hipertensos. Os anti-psicóticos como a clozapina ou a clorpromazina bem como os opioides, como o tramadol, e ainda alguns antidepressivos podem desencadear convulsões em doentes com historial de epilepsia. Os idosos que apresentem histórico de quedas e fraturas devidas a hipotensão não deverão ser medicados

com anticolinérgicos. Os antipsicóticos, exceto a clozapina e a quetiapina, e os antieméticos apresentam potencial de elevar o desenvolvimento da doença de Parkinson uma vez que interferem com o receptor da dopamina. Em idosos com historial de úlcera gástrica ou duodenal, o uso de AINEs e não Coxibs deve ser muito restrito e sempre acompanhado de medicação gastroprotetora, por exemplo acompanhada de um inibidor da bomba de prótons. (Soares. *et al.*, 2008; Campanelli, 2012).

Os Critérios de Beers têm desencadeado vários estudos por forma a avaliar a ocorrência e prevalência do uso de fármacos adequados. Se pegarmos no estudo de Periquito *et al.* vemos que no estudo em questão, para a amostra tratada, é comum a existência de 2 medicamentos potencialmente inadequados havendo mesmo casos em que existiam 6 medicamentos potencialmente inadequados (Periquito *et al.*, 2014). A amostra deste estudo foi retirada de vários lares, instituições que tem acesso constante a clínicos de medicina geral. Na mesma linha temos o estudo de Monroe *et al.* que à semelhança do anterior realizou a análise da prescrição que era efetuada num lar de idosos e tendo concluído que os médicos de medicina geral aconselhavam mais fármacos inadequados do que os especialistas em geriatria, reforçando a necessidade e de formação para essa área específica (Monroe *et al.*, 2011).

Em jeito de conclusão os Critérios de Beers revelam-se como uma forte ajuda para evitar o uso de fármacos com elevado potencial de desencadarem efeitos negativos no idoso. Com certeza ainda existirão inúmeras atualizações a serem feitas, existem novos fármacos a saírem para o mercado todos os anos, e novos estudos acerca dos já existentes. No entanto o profissional de saúde tem aqui um bom ponto de partida para uma melhor e mais competente prescrição.

VI Conclusão

Uma realidade e face a condição socioeconómica de Portugal e dos portugueses prende-se com o cuidado e acompanhamento do idoso ser realizado pelos seus familiares, onde muitas vezes o idoso passa a maior parte do dia só. Nestes casos o papel do farmacêutico torna-se fundamental para uma correta monitorização do idoso, se muitas vezes se fala do papel do farmacêutico em termos de aconselhamento, no caso do idoso mais do que um papel de aconselhamento, o farmacêutico deve ter também um papel de vigilância.

O envelhecimento da população mundial é uma realidade presente no nosso quotidiano. No que a Portugal diz respeito, não somos exceção sendo a nível europeu um dos países mais envelhecidos. O futuro aponta para um envelhecimento ainda mais marcado da população portuguesa e mundial.

Os idosos apresentam uma maior suscetibilidade e fragilidade para a doença e sendo um grupo altamente heterogéneo podemos ter desde indivíduos saudáveis até outros que apresentam uma debilidade acrescida associada à idade. Esta debilidade define-se como um conjunto de processos naturais de envelhecimento que resultam em várias mudanças no idoso. Este envelhecimento ocorre a todos os níveis. A nível celular ocorre a deterioração do ADN, o acumular de metabólitos oxidativos levam a uma degradação do organismo.

A nível cardíaco observa-se a diminuição da elasticidade vascular, hipertrofia ventricular e formação do septo sigmoide ocorrendo também uma diminuição das células pacemaker e conseqüente diminuição da frequência cardíaca.

A nível hepático ocorre a redução de 20% a 40% sendo esta redução mais significativa nas mulheres, com o déficit do volume sanguíneo observa-se a conseqüente diminuição da função hepática.

A nível renal a quantidade de sangue que circula nos rins diminui a partir dos 20 anos á razão de 10% a cada 10 anos. Ocorre ainda uma deterioração dos nefrónios que diminuem a capacidade de excreção do rim.

A nível farmacocinético ocorrem inúmeras alterações ao nível da ADME. Em termos de absorção deve ser realçada a diminuição do efeito de primeira passagem devido a perda de volume por parte do fígado. Em termos de distribuição observa-se uma diminuição dos níveis de albumina, aumento da distribuição de fármacos apolares e por conseguinte fármacos polares tendem a encontrarem-se em concentrações séricas mais elevadas o que pode provocar efeitos de toxicidade. Com o consequente aumento da massa gorda no idoso ocorre a deposição de barbitúricos nos adipócitos pelo que esta classe de fármacos deve ser alvo de especial atenção. A metabolização encontra-se diminuída no idoso como consequência da diminuição da função hepática, dá-se portanto um aumento da biodisponibilidade do fármaco sendo fundamental ter em atenção a dose de fármaco administrada para que não ocorra toxicidade. Em termos de excreção esta está maioritariamente a cargo do rim, que como vimos tem a sua função diminuída no idoso, como tal deve ser feito um ajuste na dose administrada.

Como foi dito anteriormente o idoso apresenta maior suscetibilidade a desenvolver doença. Nesse sentido existem algumas patologias que estão normalmente associadas ao idoso. São o caso da hipertensão, da diabetes e das dislipidémias. Todas elas requerem um tratamento adequado por forma a melhorar a qualidade de vida do idoso e por forma também a aumentar a sua esperança média de vida. São doenças em que uma boa administração farmacológica permite que o idoso leve uma vida normal tendo apenas em atenção alguns hábitos de vida, mas que no entanto em caso de não tratamento ou de tratamento deficiente podem levar a graves consequência, ou até mesmo á morte.

Neste sentido surge a necessidade e de olharmos para o idoso com outros olhos e com maior atenção. O idoso normalmente apresenta mais do que uma destas doenças em simultâneo. Estas em conjunto com outras tornam o fenómeno de polimedicação numa realidade do quotidiano do idoso e nesse sentido é necessária especial atenção para a ocorrência de interações medicamentosas e de reações medicamentosas adversas. Estas

podem ter desde pequenas consequências ao nível de desconforto do idoso até consequências graves que podem levar ao internamento hospitalar.

Para evitar estas consequências, os Critérios de Beers tornam-se numa forte arma ao dispor do corpo médico e do corpo farmacêutico com o intuito de os precaver acerca dos medicamentos de uso inapropriado no idoso.

É da opinião do autor que se deva promover uma formação mais detalhada e aprofundada na área de farmacocinética geriátrica tendo em vista uma melhor aptidão do profissional de saúde para uma boa dispensa do medicamento.

VII Bibliografia:

Altamura, A.C., Moliterno, D., Paletta, S., Maffini, M., Mauri, M.C., Bareggi, S. (2013), Understanding the pharmacokinetics of anxiolytic drugs, *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 9, pp. 423-440.

Aymanns, C., Keller, F., Maus, S., Hartmann, B. (2010). Review on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics and the Aging Kidney, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 5, pp. 314-327.

British Geriatrics Society (2013). Guidance on the management of pain in older people, *Age and Ageing*, 42. Pp. i1-i57.

(a) Brunton, L., Chabner, B., Knollman, B. (2012). *Googman&Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. In: Ian, L.O. e Benet, L.Z. (Ed.). *Pharmacokinetics: The dynamics of drug Absortion, Distribution, Metabolism and Elimination*, 12ª edição. McGraw-Hill Companies. pp. 17-40

(b) Brunton, L., Chabner, B., Knollman, B. (2012). *Googman&Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. In: Powers, A.C. e D'Alessio, D.(Ed.). *Endocrine Pancreas and Pharmacotherapy of Diabetes Mellitus ad Hypoglycemia*, 12ª edição. McGraw-Hill Companies. pp. 1237-1273

Campanelli, C.M. (2012). American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adultes: The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel, *Journal of America Geriatrics Society*, 60, pp. 616-631.

Carrilho, M. e Craveiro, M. (2015). A Situação Demográfica Recente em Portugal, *Revista de Estudos Demográficos*, 54, pp. 68-111.

Cascorbi, I. (2012). Drug Interactions- Principles, Examples and Clinical consequences, *Deutsches Ärzteblatt International*, 109, pp. 546-556

Clegg, A., Young, J. Iliffe, S., Rikkert, M.O., Rockwood, K. (2013). Frailty in elderly people, *The Lancet*, 381, pp. 752-762

Economic & Social Affairs. (2013). *World Population Ageing 2013*. Nova Iorque, Economic & Social Affairs.

Fases Farmacêuticas. [Em linha]. Disponível em <<http://luizcarlosfarmaceutico.webnode.com/news/fases-farmaceuticas>>. [Consultado em 12-07-2015].

Goal, F.A. e Mehta, J.L. (2010). Management of dyslipidemia in the elderly population, *Therapeutic advances in cardiovascular Disease*, 4, pp. 375-383

Garcia, D., Regan, S., Crowther, M., Hughes, R.A., Hylek, M. (2005). Warfarin Maintenance Dosing Patterns in Clinical Practice, *Chestjournal*, 127/6, pp. 2049-2056.

Golchin, N., Frank, S.H., Vince, A., Isham, L., Meropol, S:B. (2015), Polypharmacy in elderly, *Journal of research in Pharmacy Practice*, 4, 85-88

Grossman, S. (2011). Management of type 2 diabetes mellitus in the elderly: role of the pharmacist in a multidisciplinary health care team, *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, 4, pp. 149-154.

Hilmer, S.N., McLachlam, A.J., Le Couteur, D.G. (2007). Clinical pharmacology in the geriatric patient, *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 21, pp. 217-230.

Inzucchi, S.E., Bergenstal; R.M., Buse, J.B., Diamant, M., Ferrannini, E., Nauck, M., Petters, A.L., Tsapas, A., Wender, R., Matthews, D.R. (2012). Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach, *care.diabetesjournal.org*.

Jackson, C.F. e Wenger, N.K. (2011). Cardiovascular Disease in the Elderly, *Revista Española de Cardiología*, 64, pp. 697-712.

- (a) Katzung, B. G., Masters, S. B., Trevor, A. J. (2012). *Basic & Clinical Pharmacology*. In: Holford, N.H.G. (Ed.). *Pharmacokinetics & Pharmacodynamics: Rational Dosing & the Time Course of Drug Action*. 12ª edição. McGraw-Hill Companies. pp. 37-58
- (b) Katzung, B. G., Masters, S. B., Trevor, A. J. (2012). *Basic & Clinical Pharmacology*. In: Correia, M.A. (Ed.). *Drug Biotransformation*. 12ª edição. McGraw-Hill Companies. pp. 53-68
- (c) Katzung, B. G., Masters, S. B., Trevor, A. J. (2012). *Basic & Clinical Pharmacology*. In: Katzung *et al.* *Section III- Cardiovascular-Renal Drugs*. 12ª edição. McGraw-Hill Companies. pp. 169-206
- (d) Katzung, B. G., Masters, S. B., Trevor, A. J. (2012). *Basic & Clinical Pharmacology*. In: Kennedy, M.S.N. (Ed.). *Pancreatic Hormones & Antidiabetic Drugs*. 12ª edição. McGraw-Hill Companies. pp. 743-768

Kithas, P.A. e Supiano, M.A. (2010). Practical recommendations for treatment of hypertension in older patients, *Vascular and Health Risk Management*, 6, pp. 561-569

Klotz, U. (2009). Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly, *Drug Metabolism Reviews*, 41, pp. 67-76.

Kumar, V., Abbas, A.K., Fausto, N., Aster, J.C. (2010). *Pathologic Basis of Disease*. 8ª edição. Filadélfia, Elsevier Saunders, pp. 549- 552.

Lee, H., Huang, K.T.L., Shen, W. (2011). Use of antiarrhythmic drugs on elderly patients, *Journal of Geriatric Cardiology*, 8, pp. 184-194.

Lichtman, S.M., Wildiers, H., Vincent L., Christopher, Steer., Chatelut, E., Apro, M. (2007). International Society of Geriatric Oncology (SIOG) recommendations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency, *European Journal of Cancer*, 43, pp. 14-34.

Lichtman, S.M. e Boparai, M.K. (2008). Anticancer Drug Therapy in the Older Cancer Patient: Pharmacology and Polypharmacy, *Current Treatment Options in Oncology*, 9, pp. 191-203.

Lopes, R.D. e Alexander, K.P. (2009). Antiplatelet Therapy in Older Adults with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome: Considering Risks and Benefits, *The American Journal of Cardiology*, 104, pp- 17C-21C.

Mancia, M., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redón, J., Zanchetti, A., Böhm, M., Christiaens, T., Cifkova, R., De Backer, G., Dominiczak, A., Galderisi, M., Grobbee, D.E., Jaarsma, T., Kirchhof, P., Kjeldsen, S.E., Laurent, S., Manolis, A.J., Nilsson, P.M., Ruilope, L.M., Schmieder, R.E., Sirnes, P.A., Sleight, P., Viigimaa, M., Waeber, B., Zannad, F. (2014). Guidelines de 2013 da ESH/ESC para o Tratamento da Hipertensão Arterial, *Revista Portuguesa de Hipertensão e Risco Cardiovascular*, Janeiro/Fevereiro de 2014.

McLean, A.J. e Le Couteur, D. (2004). Aging Biology and Geriatric Clinical Pharmacology, *Pharmacological Reviews*, 56, pp. 163-184.

Moghissi, E. (2013). Management of Type 2 Diabetes Mellitus in Older Patients: Current and Emerging Treatment Options, Moghissi, Etie. Management of Type 2 Diabetes Mellitus in Older Patients, *Diabetes Therapy*, 4, pp. 239-256

Monroe, T., Carter, M., Parish, A. (2011). A case Study Using the Beers List Criteria to compare Prescribing by Family Practitioners and Geriatric Specialists in a Rural Nursing Home. *Geriatric Nursing*, 32, pp.350-356

Neumiller, J.J e Setter, S.M. (2009). Pharmacologic management of the older patient with type 2 diabetes mellitus, *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, 7, pp. 324-342.

Norma da Direção Geral de Saúde (2011), Diagnóstico e Classificação de Diabetes Mellitus, Norma 002/2011.

Observatório da Diabetes, Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes, 2014.

Oliva, R.V. e Bakris, G. (2012). Management of Hypertension in the Elderly Population, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. (não tem as paginas) nem o volume*

Pergolizzi, J., Böger, R.H., Budd, K., Dahan, A., Erdine, S., Hans, G., Kress, H., Langford, R., Likar, R., Raffa, B.B., Sacerdote, P. (2008). Opioids and the Management of Chronic Severe Pain in the Elderly: CONsensus Statement of an International Expert Panel with Focus on the Six Clinically Most Often Used World Health Organization step III Opioids (Buprenorphine, Fentanyl, Hydromorphone, Methadone, Morphine, Oxycodone, *Pain Practice*, 8, pp.287-313.

Periquito, C.M.N, Silva, P.C., Oliveira, P., Carneiro, C., Fernandes, A.I., Costa, F.A. (2014). Revisão da Medicação em Idosos Institucionalizados: Aplicação dos Critérios STOPP e START, *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*, 6, pp. 211-220

Peterson, C.M., Johannsen, D.L., Ravussim, D.(2012). Skeletal Muscle Mitochondria and Aging: A Review, *Hindawi Publishing Corporation*.

Pollock, G.B., Forsyth, C.E., Bies, R.R. (2009). The Critical Role of Clinical Pharmacology in Geriatric Psychopharmacology, *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 85, pp. 89-93.

- (a) Rang, H. P., Ritter, R. J., Flower, R. J., Henderson, G. (2012). *Rang & Dale's Pharmacology. In: Rang et al.. (Ed.). Pharmacokinetics. 7ª edição.* Elsevier Churchill Livingstone. pp. 125-132
- (b) Rang, H. P., Ritter, R. J., Flower, R. J., Henderson, G. (2012). *Rang & Dale's Pharmacology. In: Rang et al.. (Ed.). Absorption and Distribution of Drugs 7ª edição.* Elsevier Churchill Livingstone. pp. 101-115
- (c) Rang, H. P., Ritter, R. J., Flower, R. J., Henderson, G. (2012). *Rang & Dale's Pharmacology. In: Rang et al.. (Ed.). Drugs Metabolism and elimination. 7ª edição.* Elsevier Churchill Livingstone. pp. 116-124.
- (d) Rang, H. P., Ritter, R. J., Flower, R. J., Henderson, G. (2012). *Rang & Dale's Pharmacology. In: Rang et al.. (Ed.). The controle of blood glucose and drug treatment of diabet mellitus . 7ª edição.* Elsevier Churchill Livingstone. pp. 380-392.
- (e) Rang, H. P., Ritter, R. J., Flower, R. J., Henderson, G. (2012). *Rang & Dale's Pharmacology. In: Rang et al.. (Ed.). Atherosclerosis and lipoprotein metabolism. 7ª edição.* Elsevier Churchill Livingstone. pp. 285-292.
- (f) Rang, H. P., Ritter, R. J., Flower, R. J., Henderson, G. (2012). *Rang & Dale's Pharmacology. In: Rang et al.. (Ed.). The kidney and urinary sistem. 7ª edição.* Elsevier Churchill Livingstone. pp. 361-366.

Reiner, Ž., Catapano, A.L., Backer, G., Graham, I., Taskinen, M., Wiklund, O., Agewall, S., Alegria, E., Chapman, M.J., Durrington, P., Erdine, S., Halcox, J., Hobbs, R., Kjekshus, J., Filardi, P.P., Riccardi, G., Storeu, R.F., Wood, D. (2011). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, *European Heart Journal*, 32, pp. 1769-1818

Sabzwari, R.S., Qidwai, W., Bhanji, S. (2013). Polypharmacy in elderly: a cautious trail to tread, *Journal of Pakistan Medical Association*, 63, pp.624-627

Schäfer, H., Villiers, J.D., Sudano, I., Dischinger, S., Theus, G., zilla, P., Dieterle, T. (2012). Recommendations for the treatment of hypertension in the elderly and very elderly- a scotoma within international guidelines, *Swiss Medical Weekly*, pp.142-148

Secoli, S.R., (2010). Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos, *Revista Brasileira de Enfermagem*, 63, pp.136-140

- (a) Seeley, R.R., Stephens, T.D., Tate, P. (2003). *Anatomy & Physiology*. In: Seeley et al.. (Ed.). *Histologia o estudo dos tecidos* 6ª Edição. McGraw-Hill Companies. pp. 142 e 143
- (b) Seeley, R.R., Stephens, T.D., Tate, P. (2003). *Anatomy & Physiology*. In: Seeley et al.. (Ed.). *Estrutura e funcionamento celular* 6ª Edição. McGraw-Hill Companies. pp. 99-101
- (c) Seeley, R.R., Stephens, T.D., Tate, P. (2003). *Anatomy & Physiology*. In: Seeley et al.. (Ed.). *Aparelho circulatório: Coração* 6ª Edição. McGraw-Hill Companies. pp. 711-729
- (d) Seeley, R.R., Stephens, T.D., Tate, P. (2003). *Anatomy & Physiology*. In: Seeley et al.. (Ed.). *Aparelho Urinário*. 6ª Edição. McGraw-Hill Companies. pp. 990-992
- (e) Seeley, R.R., Stephens, T.D., Tate, P. (2003). *Anatomy & Physiology*. In: Seeley et al.. (Ed.). *Glandulas Endócrinas* 6ª Edição. McGraw-Hill Companies. pp. 633-636

Shao, H., Chen, L., Xu, L. (2011). Treatment of dyslipidemia in the elderly, *Journal of Geriatric Cardiology*, 8, pp. 55-64

Soares, M.A., Fernandez-Llimós, F., Lança, C., Cabrita, J., Morais, J.A. (2008). OPERACIONALIZAÇÃO PARA PORTUGAL Critérios de Beers de Medicamentos Inapropriados nos Doentes Idosos, *Acta Médica Portuguesa*, 21, pp. 441-452.

Steinman, M.A., Handler, S.M, Gurwitz, J.H., Schiff, G.D, Covinsky, K.E. (2011). Beyond the Prescription: Medication Monitoring and Advers Drug Events in Older Adults, *Journal of the American Geriatric Society*, 59, pp. 1513-1520

Stokes, G.S. (2009). Management of hypertension in the elderly patient. *Clinical interventions in Aging*, 4, pp. 379-389

Sousa, S., Pires, A., Conceição, C., Nascimento, T., Grenha. A., Braz, L. (2011), Polimedicação em doentes idosos: adesão á terapêutica, *Revista Portuguesa Clinica Geral*, 27, pp. 176-182

Tagiri, K. e Shimizu, Y. (2013). Liver physiology and liver diseases in the elderly. *World Journal of Gastroenterology*, 19, pp. 8459-8467.

Thakar, H., Acharya, C., Apte, S., Saxena, R. (2013). Free Radicals and Ageing- Is there Any Correlation?, *National Journal of Physiology, Pharmacy & Pharmacology*, 3, pp. 82-86.

Vadivelu, N. e Hines, R.L. (2008). Managment of chronic pain in the elderly: focus on transdermal buprenorphine, *Clinical intervations in Aging*, 3, pp. 421-430.

Walter, A.A. e Cramer, J.T. (2012). UPPER AGE LIMITS IN CLINICAL TRIALS: UNDER-REPRESENTATION OF THE ELDERLY POPULATION, *Jornal of aging Research & Clinical Practice*, 1.

Wynne, H.A. e Blagburn, J. (2010). Drug treatment in an ageing population: Pratical implicatoins, *Mauritas.2010*, 66, pp. 246-250.

