



FFUC FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Célia Sofia Silva Bidarra Vaz

Medicamentos Potencialmente Inapropriados em Idosos

A Realidade de um Serviço de Medicina

Dissertação de Mestrado em Farmacologia Aplicada, sob a orientação dos Prof. Doutores
Amílcar Falcão e Ana Fortuna, apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de
Coimbra

Coimbra
Setembro 2012

Ao Dinis.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Amílcar Falcão pela disponibilidade ao aceitar ser meu orientador, e por todo o tempo disponibilizado.

À Professora Ana Fortuna por toda a ajuda que me deu ao longo da elaboração desta Tese, por todo o tempo disponibilizado e pela celeridade com que esclarecia todas as minhas dúvidas.

Ao Diretor dos Serviços Farmacêuticos da Unidade Local de Saúde da Guarda, E.P.E., Dr. Jorge Aperta, pela flexibilidade no trabalho que me disponibilizou.

À minha amiga Cristina Dinis, por me ter apoiado desde o primeiro instante em que decidi entrar nesta aventura. Obrigada, amiga!

À minha mãe, por ser a pessoa que é e por todos os sacrifícios que fez ao longo da sua vida em prol da educação dos seus filhos. Obrigada, mãe!

Ao Mário, por ser o meu apoio!

INDICE GERAL

LISTA DE FIGURAS.....	III
LISTA DE TABELAS.....	IV
ABREVIATURAS.....	VI
RESUMO.....	VII
ABSTRACT.....	IX
I INTRODUÇÃO.....	I
I.1 Epidemiologia do envelhecimento – perspectiva global e nacional.....	I
I.2 Teorias do envelhecimento.....	4
I.3 Alterações fisiológicas e envelhecimento.....	6
I.3.1 Alterações Celulares.....	7
I.3.2 Alterações Termorreguladoras.....	9
I.3.3 Alterações Cutâneas.....	9
I.3.4 Alterações no Sistema Nervoso Central.....	11
I.3.5 Alterações no Sistema Cardiovascular.....	12
I.3.6 Alterações no Sistema Respiratório.....	14
I.3.7 Alterações no Sistema Digestivo.....	15
I.3.8 Alterações no Sistema Renal.....	16
I.3.9 Alterações no Sistema Músculo-esquelético.....	17
I.4 O medicamento e o envelhecimento.....	18
I.4.1 Alterações Farmacocinéticas.....	19
I.4.1.1 Absorção.....	19
I.4.1.2 Distribuição.....	20
I.4.1.3 Metabolismo.....	22
I.4.1.4 Excreção.....	24
I.4.2 Alterações Farmacodinâmicas.....	25

1.5	O idoso “frágil” e o uso de medicamentos	26
1.5.1	Medicamentos potencialmente inapropriados	30
1.5.2	Critérios de avaliação da prescrição potencialmente inapropriada	33
1.5.3	Aplicação dos Critérios de Beers em Portugal	43
2	JUSTIFICAÇÃO DO ESTUDO	51
3	OBJETIVOS	53
3.1	Objetivo Geral	53
3.2	Objetivos Específicos	53
4	MÉTODOS	55
5	RESULTADOS	57
6	DISCUSSÃO	69
7	CONCLUSÕES	77
8	BIBLIOGRAFIA	79

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 PIRÂMIDES ETÁRIAS DA POPULAÇÃO TOTAL RESIDENTE EM PORTUGAL.....	3
FIGURA 2 PROPORÇÃO DE RESIDENTES QUE CONSUMIRAM MEDICAMENTOS PRESCRITOS PELO MÉDICO, EM PORTUGAL, 2005 (ADAPTADA).....	31
FIGURA 3 DISTRIBUIÇÃO DOS DOENTES INTERNADOS NO SERVIÇO DE MEDICINA B DO HSM-ULSG NO ANO DE 2010 DE ACORDO COM A IDADE	55
FIGURA 4 DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE PRESCRIÇÕES DE MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE INAPROPRIADOS DENTRO DE CADA FAIXA ETÁRIA.....	60
FIGURA 5 GRÁFICO REPRESENTATIVO DA PERCENTAGEM DE PRESCRIÇÕES DE PRINCÍPIOS ATIVOS POTENCIALMENTE INAPROPRIADOS NA POPULAÇÃO EM ESTUDO, DE ACORDO COM A TABELA 10 DOS CRITÉRIOS DE BEERS – VERSÃO ADAPTADA.	62
FIGURA 6 DISTRIBUIÇÃO DAS PRESCRIÇÕES DE MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE INAPROPRIADOS POR PATOLOGIA/SÍNDROME (SEGUNDO A TABELA 11).....	63
FIGURA 7 DISTRIBUIÇÃO DO REGISTO DE REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS APÓS CONSULTA DO PROCESSO CLÍNICO DO DOENTE.	65
FIGURA 8 DISTRIBUIÇÃO DA PRESCRIÇÃO DE MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE INAPROPRIADOS QUE ORIGINARAM EVENTUAIS REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS APÓS A ADMINISTRAÇÃO NOS DOENTES EM ESTUDO.....	66

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 CLASSIFICAÇÃO E DESCRIÇÃO DAS TEORIAS DO ENVELHECIMENTO	6
TABELA 2 ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS E FUNCIONAIS DECORRENTES DO ENVELHECIMENTO DA PELE	10
TABELA 3 EFEITOS DO ENVELHECIMENTO NO SISTEMA CARDIOVASCULAR	13
TABELA 4 EFEITOS DO ENVELHECIMENTO NO SISTEMA RESPIRATÓRIO.....	14
TABELA 5 ALTERAÇÕES DA FUNÇÃO GASTROINTESTINAL DEVIDAS AO ENVELHECIMENTO	16
TABELA 6 PRINCIPAIS REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS NOS IDOSOS	29
TABELA 7 MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE INAPROPRIADOS EM IDOSOS, INDEPENDENTEMENTE DA PATOLOGIA (ADAPTADO A PARTIR DOS CRITÉRIOS DE BEERS 2012).....	35
TABELA 8 MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE INAPROPRIADOS EM IDOSOS CONSIDERANDO A PATOLOGIA OU SÍNDROME (ADAPTADO A PARTIR DOS CRITÉRIOS DE BEERS 2012)	40
TABELA 9 MEDICAMENTOS A UTILIZAR COM PRECAUÇÃO EM IDOSOS	42
TABELA 10 MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE INAPROPRIADOS EM IDOSOS, INDEPENDENTEMENTE DA PATOLOGIA (ADAPTADO A PORTUGAL).....	43
TABELA 11 MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE INAPROPRIADOS EM IDOSOS CONSIDERANDO A PATOLOGIA OU SÍNDROME (ADAPTADO A PORTUGAL).....	48
TABELA 12 CARATERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO (N=206)	57
TABELA 13 MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE INAPROPRIADOS EXISTENTES NO HSM-ULSG, SEGUNDO OS CRITÉRIOS DE BEERS 2012 – VERSÃO ADAPTADA PARA A REALIDADE PORTUGUESA APRESENTADOS NA TABELA 10.....	59
TABELA 14 DISTRIBUIÇÃO DA PRESCRIÇÃO DE MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE INAPROPRIADOS DE ACORDO COM A FAIXA ETÁRIA	60
TABELA 15 CATEGORIA E/OU PRINCÍPIOS ATIVOS DE MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE INAPROPRIADOS MAIS PRESCRITOS, RESPECTIVA FORÇA DE RECOMENDAÇÃO DE ACORDO COM O CRITÉRIOS DE BEERS 2012 (VERSÃO ADAPTADA) E A ORIGEM DA PRESCRIÇÃO DESSE MEDICAMENTO.	61
TABELA 16 PRESCRIÇÃO DE MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE INAPROPRIADOS CONSIDERANDO A PATOLOGIA OU SÍNDROME DO DOENTE (SEGUNDO A TABELA 11 ADAPTADA DOS CRITÉRIOS DE BEERS – 2012).....	63
TABELA 17 DISTRIBUIÇÃO DE REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS ASSOCIADAS À ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE INAPROPRIADOS POR GRUPO ETÁRIO E SEXO.....	65

TABELA 18 IDENTIFICAÇÃO DOS MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE INAPROPRIADOS QUE
EVENTUALMENTE ORIGINARAM REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS, NÚMERO DE
PRESCRIÇÕES E DOENTES ASSOCIADOS.....66

ABREVIATURAS

AAS	Ácido acetilsalicílico
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADTs	Antidepressivos tricíclicos
AIM	Autorização de introdução no mercado
AINE	Anti-inflamatório não esteróide
AVC	Acidente vascular cerebral
BCC	Bloqueadores dos canais de cálcio
CICr	Clearance da creatinina
COX	Ciclooxigenase
GABA	Ácido gama-aminobutírico
HSM-ULSG	Hospital Sousa Martins – Unidade Local de Saúde da Guarda, E.P.E.
IECA	Inibidor da enzima de conversão da angiotensina
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
IPET	<i>Improved Prescribing in the Elderly Tool</i>
MAI	<i>Medication appropriateness index</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PIM	Medicamento potencialmente inapropriado
RAMs	Reações adversas a medicamentos
SNC	Sistema nervoso central
STOPP	<i>Screening Tool of Older Persons</i>
V _D	Volume de distribuição

RESUMO

O envelhecimento engloba alterações fisiológicas e morfológicas no organismo humano. Assim, a farmacocinética e farmacodinâmica no idoso é diferente da do adulto jovem, quer seja pelo próprio processo de senescência quer pelas patologias no idoso que comprometem a farmacoterapia. Desta forma, a qualidade dos medicamentos prescritos nos idosos, particularmente os medicamentos potencialmente inapropriados (PIMs) é, cada vez mais, um grave problema de saúde pública.

Foram desenvolvidas ferramentas auxiliares da prescrição, cedência de medicamentos, sendo uma delas os Critérios de Beers.

O objetivo principal deste estudo foi avaliar o uso de medicamentos potencialmente inapropriados em idosos após internamento no serviço de Medicina B do Hospital Sousa Martins – Unidade Local de Saúde da Guarda, E.P.E. no ano de 2010, através da aplicação dos Critérios de Beers. Os critérios utilizados neste trabalho foram os da versão 2012, previamente adaptada para a realidade Portuguesa.

Foi realizado um estudo retrospectivo, em que se analisaram os processos clínicos dos 206 doentes de idade igual ou superior a 65 anos, internados no Serviço de Medicina B do Hospital Sousa Martins – Unidade Local de Saúde da Guarda, E.P.E. durante o ano de 2010.

Da amostra analisada, 149 apresentaram a prescrição de pelo menos um PIM (72,3%). A classe farmacoterapêutica de PIM mais prescrita foi a dos antipsicóticos (27,5%), seguida das benzodiazepinas (25,1%). De entre os princípios ativos mais prescritos estão a metoclopramida (18,0%), o oxazepam (13,0%) e o haloperidol (13,0%). No que diz respeito ao aparecimento de eventuais reações adversas a medicamentos (RAMs) associadas ao uso de PIMs, foi com o oxazepam que se verificou maior número de prescrições, mas foi a digoxina que provocou maior prevalência de RAMs (30,0%).

O uso de PIMs em doentes internados no serviço de medicina interna do Hospital Sousa Martins – Unidade Local de Saúde da Guarda, E.P.E. é, inegavelmente alto, o mesmo acontecendo com as RAMs. Estes resultados sugerem que, apesar do fato de os critérios Beers não substituírem a análise profissional, são um guia geral que podem e devem ser utilizados para avaliar a qualidade da prescrição e também como um suporte para conseguir uma terapêutica farmacológica o mais adequada possível em idosos.

Palavras-Chave: Idoso; Medicamentos potencialmente inapropriados; Critérios de Beers; Reações adversas a medicamentos; Hospital

ABSTRACT

Aging involves progressive physiological and morphological impairments which might significantly affect drug pharmacokinetics and pharmacodynamics. Furthermore, the pathologies that are frequently developed in elderly populations as well as the polypharmacy instituted also complicate the drug therapy. Therefore, the quality of prescribed medications in this population, especially of potentially inappropriate medications (PIMs), is a serious public health concern. Several criteria have been published in order to optimize the appropriateness of medication selection in older people, being Beers Criteria the most frequently cited.

The principal objective of the present work was to determine the prevalence of PIMs prescribed to the old people admitted in internal medicine service of Hospital Sousa Martins – Unidade Local de Saúde da Guarda, E.P.E. in 2010. Thereby Beers Criteria published in 2012 were applied after they have been here in adapted to the Portuguese reality.

Data were retrospectively collected from 206 patients aged ≥ 65 years who were admitted in internal medicine service of Hospital Sousa Martins – Unidade Local de Saúde da Guarda, E.P.E. in 2010. Age, gender, comorbidity and prescription medicines taken before and during patient admission were recorded and Beers Criteria were applied to detect PIMs.

The overall PIM prevalence rate showed that 72.3% received at least one PIM listed in the Beers Criteria. Antipsychotic drugs (27.5%) were identified as the pharmacotherapeutic class of PIMs most frequently prescribed, followed of benzodiazepines (25.1%). In addition, the PIMs most frequently used were metoclopramide (18.0%), oxazepam (13.0%) and haloperidol (13.0%). Adverse drug events to PIMs administration represented an important medical issue in this investigation work as it was observed in 13.0% of the test population. Although oxazepam was associated to the highest number of prescription of PIMs that developed adverse drug reactions digoxin was the PIM with highest prevalence of adverse drug events (30.0%).

The use of PIMs in elderly patients admitted in internal medicine service of Hospital Sousa Martins – Unidade Local de Saúde da Guarda, E.P.E. is undeniably high as so as the incidence of adverse drug reactions which is relatively high. These data suggest that despite the fact that Beers Criteria do not substitute professional judgment, they are a general guide that can and should be used for assessing the prescription quality and as a decision support for an optimized pharmacological therapy in old people.

Keywords: Eldery; Potentially inappropriate medications; Beers Criteria; Adverse drug events; Hospital

I INTRODUÇÃO

Embora não haja uma definição precisa de “idoso”, a Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica cronologicamente como idosos as pessoas com mais de 65 anos de idade em países desenvolvidos e com mais de 60 anos de idade em países em desenvolvimento.

Com o avanço das ciências da saúde e tecnologia, a população idosa tem vindo a aumentar consideravelmente, a nível mundial e em Portugal, tendo consequências sociais e económicas.

O ano de 2012 é o “Ano Europeu do Envelhecimento Ativo e da Solidariedade entre Gerações”. A noção de envelhecimento ativo refere-se à possibilidade de envelhecer com saúde e autonomia, continuando a participar plenamente na sociedade enquanto cidadão ativo. O envelhecimento ativo é promovido em três domínios: emprego, participação na sociedade e autonomia.¹ O processo de envelhecimento engloba alterações fisiológicas, metabólicas e funcionais, o que implica alterações na resposta aos medicamentos, por modificações farmacodinâmicas e farmacocinéticas. Quando a saúde de um indivíduo se deteriora ocorre uma perda da sua autonomia. Com o avanço da idade o número de patologias, em especial crónicas e limitantes, tem vindo a aumentar e, inevitavelmente, também o número de medicamentos prescritos e administrados ao doente bem como a complexidade da farmacoterapia instituída. O doente fica exposto a um risco aumentado de fazer tratamentos com medicamentos potencialmente inapropriados (PIMs) e de desenvolver reações adversas a medicamentos (RAMs) e interações farmacológicas que impedem o sucesso da terapia.

I.1 Epidemiologia do envelhecimento – perspetiva global e nacional

Conforme referiu Alfred Sauvey, “o século XXI é o Século do Envelhecimento”! De fato, caracterizado pelo aumento do número de pessoas idosas no total da população, o significativo envelhecimento demográfico dos dias de hoje tem cada vez mais uma elevada relevância nas sociedades desenvolvidas devido às implicações socioeconómicas e às modificações de índole individual e de novos estilos de vida que induz.

É importante referir que o envelhecimento demográfico pode advir da diminuição de efetivos idosos, desde que as outras classes etárias diminuam ainda mais, de tal forma que a

proporção de idosos no total da população aumente. Por outro lado, a diminuição sustentada de nascimentos pode acelerar o envelhecimento. Durante muito tempo considerou-se que a causa do envelhecimento residia exclusivamente na baixa da mortalidade. No entanto, reconhece-se hoje que o declínio da fecundidade e os fluxos migratórios, internos e externos, têm um papel mais preponderante no processo do envelhecimento.²

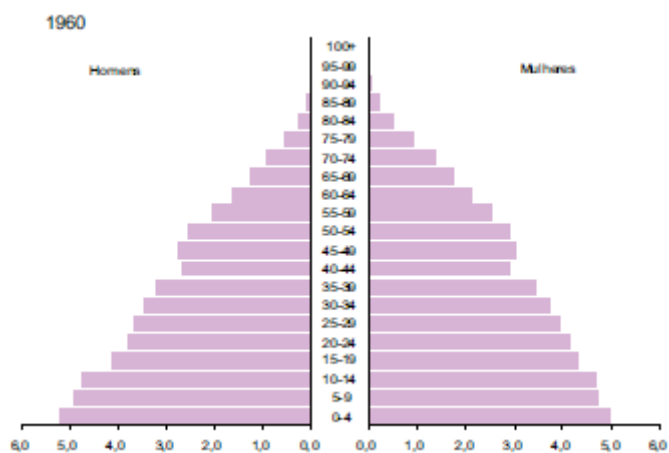
De acordo com as projeções demográficas recentemente lançadas pela OMS, prevê-se que, em 2014, haverá mais 33% de pessoas com idade superior a 80 anos, na União Europeia do que em 2004 e que, em 2025, a fração da população europeia com pelo menos 60 anos aumentará para cerca de um terço e o número de indivíduos com mais de 80 anos aumentará rapidamente. A OMS estima ainda que, até 2050, o número de pessoas com mais de 65 anos na UE cresça 70% e o número de pessoas com mais de 80 anos aumente 170%, esperando-se que, em 2050, a população mundial com 60 ou mais anos seja de 2000 milhões de pessoas.³

Em particular no nosso país, a proporção de pessoas com 65 ou mais anos duplicou nos últimos quarenta anos, passando de 8% em 1960, para 11% em 1981, 14% em 1991, 16% em 2001 e 19% em 2011.⁴ De acordo com as projeções demográficas elaboradas pelo Instituto Nacional de Estatística em 2001, estima-se que esta proporção volte a duplicar nos próximos 50 anos, representando, em 2050, 32% do total da população. Para além disso, os resultados da última operação censitária apresentaram um valor para o índice de envelhecimento da população portuguesa de 129, ou seja, para cada 129 idosos estão 100 jovens com idade até aos 14 anos, refletindo indubitavelmente o predomínio da população idosa em relação à população jovem.⁴ Paralelamente, a população jovem tem vindo a diminuir, tendo-se observado um decréscimo de 29% para 15% do total da população entre 1960 e 2010 e estimando-se que possa mesmo atingir os 13% em 2050.^{5,6} Esta progressiva redução do crescimento natural, a par da influência do crescimento migratório, caracteriza o crescimento populacional nas últimas décadas em Portugal.

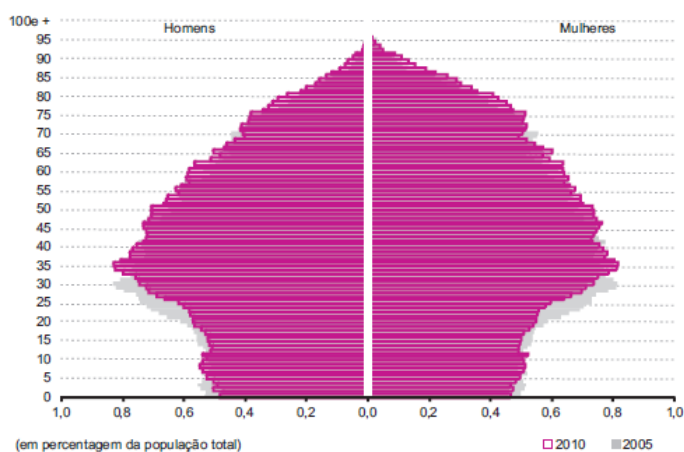
As alterações na estrutura etária da população são bem visíveis nas pirâmides etárias apresentadas na Figura 1, as quais retratam, segundo o sexo e a idade, a população que residia em Portugal nos anos de 1960, 2005 e 2010. Constata-se que a forma triangular ainda visível na pirâmide correspondente ao ano 1960 desvaneceu e os perfis das pirâmides são totalmente diferentes nos anos 2005 e 2010. Nos últimos anos é evidente, por um lado, o estreitamento da base da pirâmide etária que traduz a redução dos efetivos populacionais jovens, como resultado da baixa da natalidade; por outro lado o alargamento do topo da

pirâmide que corresponde ao acréscimo de pessoas idosas devido ao aumento da esperança de vida.

A – 1960



B – 2005 e 2010



C – 2050

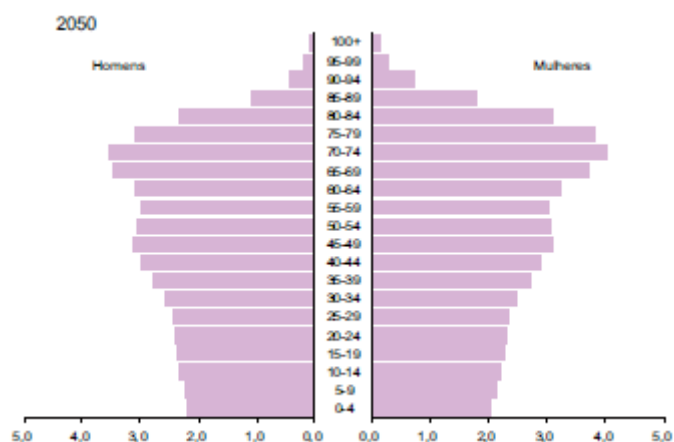


Figura I Pirâmides etárias da população total residente em Portugal^{5,6}

Portugal parece manter a tendência de envelhecimento demográfico, que se estima vir a ser ainda mais acentuado no ano 2050 (conforme se vê na pirâmide correspondente). O envelhecimento estender-se-á a todo o país nas próximas décadas, em momentos e com ritmos de mudança diferenciados, tornando-se o ritmo mais lento à medida que a população idosa reforce a sua importância na população total.

Embora o processo do envelhecimento não possa ser travado e o aumento do número de idosos e da esperança média de vida seja inevitável, a necessidade de um envelhecimento saudável é determinante numa sociedade cada vez mais envelhecida.

Torna-se, assim, premente o desenvolvimento de políticas para que o envelhecimento seja saudável. A este nível, o conceito de envelhecimento ativo preconizado pela OMS é um processo de otimização de oportunidades de saúde, participação e segurança, no decurso da vida, para promover a qualidade de vida à medida que se envelhece.^{3,7} O envelhecimento saudável depende do equilíbrio entre o declínio natural das diversas capacidades individuais, mentais, físicas e a obtenção dos objetivos terapêuticos que se desejam, por isso, o envelhecimento pode ser visto como um processo dinâmico e progressivo no qual ocorrem modificações, tanto morfológicas, funcionais e bioquímicas, como psicológicas e sociais, que determinam a progressiva perda das capacidades de adaptação do indivíduo ao meio ambiente, ocasionando maior vulnerabilidade e maior incidência de processos patológicos.

1.2 Teorias do envelhecimento

O envelhecimento é apresentado como uma questão ontogenética; referindo-se ao grupo de alterações fisiológicas, genéticas e moleculares que ocorrem ao longo da vida, após a maturação sexual e que, progressivamente, comprometem a capacidade de resposta dos indivíduos ao stress ambiental e à manutenção da homeostasia⁸.

Fala-se correntemente do envelhecimento como se tratando de um estado tendencialmente classificado de “terceira idade” ou ainda “quarta idade”. No entanto, o envelhecimento não é um estado, mas sim um processo dinâmico e progressivo, no qual há modificações - funcionais, bioquímicas e psicológicas - que levam à perda de capacidade do indivíduo para se adaptar ao meio ambiente, à maior vulnerabilidade e maior incidência de processos patológicos e também a uma redução da capacidade homeostática perante situações de sobrecarga funcional do organismo, levando à morte.

Vários processos podem interagir simultaneamente e podem operar em vários níveis e organização funcional⁹.

Bernard Sthretler¹⁰ define envelhecimento tendo por base quatro postulados:

- O envelhecimento é universal – um fenómeno associado com o envelhecimento deve ocorrer em diferentes graus em todos os indivíduos de uma espécie;
- O envelhecimento deve ser intrínseco – as causas que o originam devem ser endógenas, estas não devem depender de fatores extrínsecos;
- O envelhecimento deve ser progressivo – as alterações que levam ao envelhecimento devem ocorrer progressivamente ao longo do ciclo de vida;
- O envelhecimento deve ser deletério – um fenómeno associado ao envelhecimento, só deve ser considerado como parte deste, se for prejudicial para o indivíduo.

Estas constatações impulsionaram o desenvolvimento de diversas teorias sobre o envelhecimento (Tabela I).

Algumas referem o possível controlo genético do envelhecimento celular, mas outras defendem que serão as agressões externas a que as células estão permanentemente expostas. Daqui resultaria uma síntese proteica deficiente, com conseqüente disfunção dos tecidos e dos sistemas que integram. Outras teorias focam o equilíbrio entre os diversos sistemas orgânicos pelo lado do controlo hormonal e da comunicação entre eles. Desta forma, distinguem-se duas categorias gerais de Teorias sobre o envelhecimento – as Teorias Estocásticas e as Teorias Genéticas.^{8,11} As Teorias Estocásticas explicam a deterioração associada à idade avançada, pela acumulação de danos moleculares que ocorrem ao acaso. São diversos os mecanismos que podem levar à acumulação de moléculas defeituosas, como a falha em reparar danos ou erros causados aleatoriamente na síntese de macromoléculas.¹² Estas englobam a teoria das mutações somáticas, do erro-catástrofe, da reparação do ADN, da quebra de ligações, da glicosilação e do stress oxidativo.

Por sua vez, as Teorias Genéticas, não negando a importância dos fatores ambientais na longevidade, salientam a participação determinante dos genes no envelhecimento.¹¹ Incluem-se aqui a teoria da velocidade da vida, do envelhecimento celular – telómeros, da mutagénese intrínseca, neuroendócrina e imunológica.

Tabela I Classificação e descrição das teorias do envelhecimento^{8,10,11,13}

Categoria Geral	Teoria	Descrição
Teorias Estocásticas	Mutações Somáticas	A acumulação de mutações somáticas ao longo da vida alterará a informação genética e reduzirá a eficiência da célula até um nível incompatível com a vida.
	Erro-Catástrofe	Os erros na síntese de uma proteína podem ser utilizados na síntese de outras proteínas, levando a uma diminuição progressiva da fidelidade e à eventual acumulação de proporções de proteínas defeituosas, potencialmente letais.
	Reparação do ADN	A velocidade de reparação do ADN determina o tempo de vida de indivíduos de espécies diferentes e entre indivíduos da mesma espécie.
	Quebra de Ligações	A acumulação de proteínas modificadas pode levar à incapacidade funcional da célula. Constatou-se que com o avançar da idade há um aumento da quebra de ligações em macromoléculas como o ADN, o colagénio e a elastina, associado ao declínio dos processos fisiológicos.
	Glicosilação	As ligações cruzadas, causadas pelo elevado nível de glicemia e de glicose tecidual, conduzem à deterioração estrutural e funcional dos tecidos.
	Stress Oxidativo	O fenómeno do envelhecimento é o resultado da acumulação de lesões moleculares provocadas pelas reações dos radicais livres nos componentes ao longo da vida, que conduzem à perda de funcionalidade e à doença com o aumento da idade, conduzindo à morte.
Teorias Genéticas	Velocidade da Vida	Advoga que a longevidade é inversamente proporcional à taxa metabólica.
	Envelhecimento Celular – Telómeros	A longevidade é determinada geneticamente, uma vez, que a célula tem uma capacidade de proliferação predefinida, isto é, o número de replicações é limitado. A senescência pode resultar da perda de telómeros (senescência replicativa) ou do stress celular (senescência celular).
	Mutagénese Intrínseca	A longevidade das diferentes espécies animais difere devido a uma constituição genética específica, que regula a fidelidade do seu material genético e a sua replicação. A longevidade depende do menor número de erros na replicação do seu ADN celular e da capacidade das respectivas enzimas reparadoras do ADN.
	Neuro-endócrina	O nível de envelhecimento é o resultado do declínio de diversas hormonas do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal que controlam o sistema reprodutor, o metabolismo e outros aspetos do funcionamento normal de um organismo.
	Imunológica	Na maioria dos idosos, a senescência imunológica é caracterizada por uma diminuição da resistência a doenças infecciosas, uma diminuição da proteção contra o cancro e uma diminuição no reconhecimento do que é “próprio” (daí, a patologia autoimune).

1.3 Alterações fisiológicas e envelhecimento

No prematuro, a maturidade dos diversos órgãos e sistemas orgânicos é diferente, pelo que a resposta aos tratamentos é muito variável. Por esta razão, a comunidade médica e farmacêutica, defende que os tratamentos devem ser individualizados, adaptando-se quer o tipo de fármaco quer a dose e regime posológico a cada indivíduo com máximo rigor de acordo com as suas próprias características.¹⁴

No idoso ocorre um processo semelhante; contudo a diferença inter e intraindividual não se deve ao estado de maturação dos órgãos, mas, sim ao grau de envelhecimento fisiológico e patológico do indivíduo. Com o avanço da idade os sistemas fisiológicos e a maioria dos órgãos vão sofrendo alterações e perdendo as suas funcionalidades. Estas alterações progressivas começam no início da vida adulta e são causadas por processos nocivos e agentes que o organismo vai enfrentando ao longo da vida. Com o passar da idade os sistemas de reparação vão perdendo a sua capacidade de eliminar estes danos. O processo de envelhecimento não decorre nem da mesma forma nem à mesma velocidade, embora seja irreversível. O envelhecimento de um organismo resulta de alterações complexas na estrutura e função das moléculas, células, tecidos e em todos os sistemas do organismo¹⁵.

Todas estas alterações a nível fisiológico vão interferir na farmacocinética e farmacodinâmica, ou seja, o processo de senescência pode implicar alterações da resposta a fármacos, nomeadamente ao nível de intensidade e duração de ação dos mesmos. Apesar disso, atualmente, a seleção de medicamentos e a seu doseamento no idoso não é tão rigoroso como no prematuro e o acompanhamento farmacoterapêutico não é tão estrito.¹⁴

O impacto do envelhecimento sobre o organismo humano resulta de uma interação complexa entre os processos de envelhecimento a nível dos sistemas fisiológicos, dos órgãos e das células, sob a influência de fatores ambientais. A recuperação de um estímulo que provoca uma resposta patológica nunca é completa.¹⁶

O envelhecimento é um processo deteriorante progressivo e irreversível, havendo uma grande probabilidade de morte, seja não só de uma célula, como de um tecido, de um órgão ou até mesmo do próprio indivíduo.¹⁷

1.3.1 Alterações Celulares

Apesar de o envelhecimento ocorrer a vários níveis do organismo, parece que a sua base se sustenta em alterações a nível estrutural e/ou eventos celulares que, por conseguinte, reduzem a capacidade de adaptação e de reparação de danos sofridos por parte da célula.¹⁷ Estas alterações afetam maioritariamente moléculas intracelulares como lípidos, proteínas e ácidos nucleicos.

No estado adulto, o organismo consegue responder a estímulos do meio ambiente e adaptar-se rapidamente a novas situações, estando as moléculas fundamentais da célula protegidas de forma que o funcionamento celular esteja garantido.¹⁸

Quando o sistema que mantém a homeostase celular entra em declínio, inicia-se o processo de envelhecimento, e inevitavelmente, a deterioração do mesmo. Este fenómeno parece estar associado a lesões provocadas por radicais livres e/ou pela perda de nucleótidos nos telómeros (extremidade dos cromossomas). Inclusivamente, a enzima telomerase capaz de reparar esta perda, está consideravelmente reduzida nas células somáticas do idoso.^{19,20} Assim sendo, o envelhecimento celular afeta o ADN, modifica as informações genéticas e provoca uma desorganização das células que se tornam incapazes de se dividir como antes. De facto, a divisão celular é, regra geral, mais lenta nos idosos do que nos jovens. Para além do ADN, outras macromoléculas sofrem uma deterioração progressiva, como por exemplo as proteínas. Particularmente, as fibras de colagénio adquirem uma estrutura mais irregular, perdendo flexibilidade e resistência, assim como as fibras elásticas que se fragmentam ligando-se aos iões cálcio com consequente perda de elasticidade.^{21,22}

Uma das alterações mais imediatas também a nível celular ocorre nas mitocôndrias, organelos celulares fundamentais na obtenção de energia. A sua degradação funcional pode conduzir à perda de níveis de energia críticos para a função celular, levando à morte celular.

A morte celular faz parte do normal desenvolvimento e maturação das células, sendo uma forma de resposta a agressões induzidas por xenobióticos, e também uma parte integrante da modulação endógena, como a inflamação.^{17,18}

A morte celular é definida como o estado em que as células se encontram totalmente incapazes de realizar qualquer função de controlo homeostático, de mobilidade, de síntese, de excreção, de reprodução e pode ocorrer através de apoptose¹⁷, ou seja, um tipo de morte celular controlada induzida por uma grande variedade de agentes fisiológicos e farmacológicos.²³

Assim sendo, o envelhecimento inicia-se com alterações graduais, lentas e irreversíveis na estrutura e funcionamento da unidade base da vida, a célula, que culminam, com a passagem do tempo cronológico, em alterações nos tecidos e órgãos, surgindo os primeiros sinais aparentes e evidentes de declínio físico e mental.

1.3.2 Alterações Termorreguladoras

Apesar de as evidências sobre a relação entre a idade e a temperatura corporal basal serem inconsistentes, reconhece-se que a resposta vasoconstritora ao frio e a termogénese é atenuada no indivíduo idoso. Para além disso, a resposta fisiológica ao stress induzida pelo calor também falha, teoricamente, por duas razões principais: a deficiente sudorese, associada à fraca capacidade das glândulas produzirem suor, e a inadequada resposta do fluxo sanguíneo ao nível da pele, associada à diminuição do débito cardíaco¹⁶.

1.3.3 Alterações Cutâneas

A pele é o maior órgão do nosso corpo e assume diversas funções biológicas cruciais como proteção contra agressões externas, regulação da temperatura corporal, manutenção dos fluidos corporais e do equilíbrio hidroelectrolítico, excreção de resíduos metabólicos.^{21,24} A pele é um órgão sensorial, onde ocorre a síntese, processamento e metabolismo de uma grande variedade de proteínas estruturais, glicanos e lípidos e é também um órgão endócrino dado produzir uma grande variedade de hormonas, incluindo fatores de crescimento e vitaminas essenciais, como a vitamina D.²²

Tal, como acontece com outros órgãos, a pele sofre alterações morfológicas e fisiológicas com o envelhecimento, sendo a gravidade dessas mudanças influenciada por fatores externo, como dieta e a exposição solar, e fatores internos nomeadamente a nível genético e endócrino.²⁴

Com o envelhecimento da pele, a epiderme e a membrana basal tornam-se mais finas, e conseqüentemente, a pele é mais suscetível ao trauma. A pele torna-se uma barreira menos eficaz contra a perda de água e infeção. Os vasos sanguíneos tornam-se mais finos e mais frágeis, levando ao aparecimento de hemorragias conhecidas como púrpura senil.

As alterações morfológicas e funcionais que a pele sofre com o envelhecimento encontram-se resumidas na Tabela 2. Da análise desta, destaca-se de imediato a atrofia da epiderme, a redução da sua espessura e a diminuição do crescimento e divisão das células epidérmicas que contribuem para um aumento na incidência de lesões e infeções na pele, e uma reparação celular bastante lenta. Por outro lado, no idoso, a derme sofre uma redução de aproximadamente 20% em relação ao indivíduo adulto jovem, os vasos sanguíneos tornam-se mais finos, as terminações nervosas diminuem e conseqüentemente a

sensibilidade do indivíduo. Também é evidente a redução da atividade das glândulas sebáceas e sudoríparas juntamente com a diminuição da irrigação sanguínea na derme, tornando a pele mais seca e afetando os mecanismos de termorregulação de tal forma que o idoso torna-se mais suscetível à morte por exposição ao calor. O aspeto enrugado e a flacidez da pele são consequência de o colagénio e a elastina serem mais rígidos e menos flexíveis e da perda significativa do tecido subcutâneo da hipoderme. Esta perda de tecido subcutâneo compromete a proteção mecânica conferida pela pele que, por sua vez, em combinação com a diminuição da sensação de dor resultante das alterações a nível das terminações nervosas, torna os idosos mais vulneráveis a danos traumáticos.

Face ao aumento da fragilidade da pele acompanhado da sua vulnerabilidade a fatores externos e diminuição do número das células de Langerhans, surgem frequentemente patologias dérmicas nos idosos como tumores benignos, malignos, doenças autoimunes (ex.: psoríase), infeções bacterianas e/ou fúngicas. Conhecer a fisiopatologia das doenças da pele associadas à idade, assim como os procedimentos de prevenção de forma a evitar danos na pele é o primeiro passo para um envelhecimento saudável bem-sucedido.

Tabela 2 Alterações morfológicas e funcionais decorrentes do envelhecimento da pele^{21,22,24}

Alterações	Consequências
♦ Diminuição da espessura da epiderme em 10 – 50%	♦ Aumento da fragilidade e vulnerabilidade a fatores externos
♦ Aumento da heterogeneidade no tamanho das células basais	♦ Aumento da fragilidade e vulnerabilidade a fatores externos
♦ Diminuição da atividade mitótica, aumento de duração do ciclo celular e do tempo de migração	♦ Diminuição da descamação
♦ Lenta substituição de lípidos	♦ Retarda a cicatrização de feridas
♦ Diminuição e heterogeneidade dos melanócitos	♦ Envelhecimento do cabelo, lentigos (manchas senis acastanhadas)
♦ Diminuição das células de Langerhans	♦ Função imunológica diminuída
♦ Alterações morfológicas das células de Langerhans	
♦ Diminuição da espessura da derme e de fibroblastos	♦ Diminuição da força e da resistência
♦ Atrofia da matriz extracelular	♦ Diminuição da força e da resistência
♦ Redução e desintegração das fibras elásticas e de colagénio, deposição de substância exógenas	♦ Aparecimento de rugas finas, por diminuição das forças de suporte
♦ Redução da microvascularização cutânea	♦ Distúrbios na termorregulação e no aporte de nutrientes e oxigénio
♦ Diminuição dos anexos da pele e das suas atividades fisiológicas (glândulas sebáceas, glândulas sudoríparas, glândulas apócrinas)	♦ Diminuição da produção de lípidos e suor
	♦ Alterações na reepitelização das feridas profundas e cicatrização de feridas
♦ Diminuição da gordura subcutânea	♦ Redução da proteção mecânica
	♦ Redução da produção de energia
♦ Redução das terminações nervosas	♦ Diminuição da função sensorial

I.3.4 Alterações no Sistema Nervoso Central

Como já foi referido, o processo de envelhecimento é caracterizado por um declínio das funções orgânicas, que conduz a diversas modificações em todo o organismo e a uma redução da capacidade funcional do indivíduo. O Sistema Nervoso Central (SNC) é o sistema mais afetado pelo processo de envelhecimento, pois é responsável por diversas funções, desde funções psíquicas e biológicas internas até sensações e movimentos.

À medida que se envelhece, as funções sensoriais vão-se perdendo gradualmente, uma vez que o número de neurónios sensitivos diminui assim como o processamento feito pelo SNC. Verifica-se uma diminuição da sensação de posicionamento dos membros, o que afeta o equilíbrio, a coordenação, o movimento, a postura e posição do indivíduo. A redução da função dos neurónios responsáveis pela homeostasia da pressão arterial, sede, quantidade de urina na bexiga e fezes no reto pode gerar no idoso problemas de hipertensão, desidratação, incontinência urinária e fecal. Verifica-se também a perda de neurónios cerebrais, o que leva à diminuição da sensação de consciência, reflexos, memória e problemas do sono que associados à diminuição da secreção de melatonina fazem com que os idosos precisem de mais tempo para adormecer e acordem mais vezes durante a noite.²⁵

O envelhecimento neurológico é marcado por alterações funcionais, histológicas, morfológicas, bioquímicas e no sistema de neurotransmissores.²⁶ Algumas destas mudanças são globais e inevitáveis, outras são regionais e evitáveis; algumas surgem como mera consequência da passagem do tempo, outras resultam de doenças relacionadas com a idade e exposição cumulativa a toxinas e patogénos. Grande parte da variação individual do envelhecimento tem por base o estilo de vida e os efeitos ambientais, enquanto a genética contribui apenas com 25%.²⁷

O envelhecimento fisiológico do SNC decorre da perda normal e gradual dos neurónios, com alterações das propriedades estruturais e neuroquímicas. As alterações relacionadas com a idade aparecem a nível celular e incluem danos cumulativos a nível da mitocôndria, redução na capacidade de reparação do ADN e falha na remoção de neurónios com o ADN nuclear danificado²⁶. A nível anatómico, no envelhecimento normal tem sido demonstrada uma redução neuronal, dendrítica e sináptica no córtex pré-frontal, associando, assim, o envelhecimento a um maior declínio no desempenho de funções que envolvem estas áreas, como por exemplo as funções cognitivas que envolvem processos de execução, como memória e atenção²⁸.

Num estudo realizado por Georgiou-Karistianis *et al.* (2006) tentou-se demonstrar estas alterações cognitivas. Assim, em 3 grupos de indivíduos adultos saudáveis – jovens (20 – 40 anos), meia-idade (40 – 60 anos) e idosos (61 – 80 anos) – estudou-se a relação entre a idade e a função cognitiva, particularmente a capacidade de processamento local/global a estímulos bem como, a capacidade de estar e manter-se atento a determinado objeto. Os investigadores concluíram que o grupo de idosos mostrou sinais de uma resposta mais lenta e cometeu mais erros relativamente aos grupos mais jovens.

Também os sistemas de neurotransmissores se encontram alterados, pois verifica-se uma diminuição na produção, libertação e metabolismo, assim como nas enzimas envolvidas na transdução de sinais. Estas enzimas são responsáveis pela homeostasia do cálcio, regulador de funções importantes como a síntese e libertação de neurotransmissores, a excitabilidade neuronal e a fosforilação de proteínas. Num cérebro envelhecido há um aumento do cálcio intracelular que pode conduzir à morte neuronal.²⁶

Ocorrem modificações ao nível do sistema dopaminérgico, que provocam alterações motoras em idades avançadas. Os níveis de acetilcolina, de recetores colinérgicos, de ácido gama-aminobutírico (GABA), serotonina e catecolaminas, no SNC, também estão diminuídos nos idosos, enquanto a atividade da monoaminoxidase está aumentada. Em particular, aquela redução da atividade colinérgica leva a uma redução da atenção e da capacidade de aprendizagem por parte do idoso.²⁶

Assim, ao nível do SNC, os mecanismos que mais contribuem para as alterações funcionais no cérebro envelhecido incluem: alteração da concentração de neurotransmissores e/ou recetores; alterações hormonais, particularmente nas hormonas sexuais e de crescimento; e o metabolismo prejudicado da glucose ou diminuição da disponibilidade de glucose e oxigénio com declínio da função cerebrovascular.²⁹ Desta forma, fármacos que actuem nestes sistemas, como os anticolinérgicos, induzem mais intensamente confusão e alterações mentais no doente geriátrico.

1.3.5 Alterações no Sistema Cardiovascular

O envelhecimento do sistema cardiovascular ocorre através de vários fatores ambientais e internos, desde alterações estruturais e desgaste dos órgãos que o constituem até modificações que ocorrem com o intuito de manter a integridade do mesmo. A deterioração da função cardíaca é um resultado indireto de alterações vasculares, como a

hipertensão e a aterosclerose, que ocorrem frequentemente e com acentuada gravidade no idoso.³⁰ As alterações a nível cardiovascular que mais são reportadas no idoso incluem a diminuição do débito cardíaco; a hipertrofia ventricular esquerda, devido ao aumento gradual da pressão aórtica resultante da perda de elasticidade desta artéria e de todo o tecido cardíaco; a diminuição da flexibilidade das válvulas cardíacas devido a formação de depósitos de cálcio e ainda o aumento do consumo de oxigénio necessário para bombear a mesma quantidade de sangue.³¹

Com a idade, aumenta a concentração das catecolaminas em circulação, provavelmente pela diminuição da recaptção neuronal,³² mas diminui a resposta à estimulação β -adrenérgica, como consequência da diminuição do número de recetores.³³

As alterações ocorrem a nível estrutural e fisiológico dos vasos como do coração, como se encontra na Tabela 3.

Tabela 3 Efeitos do envelhecimento no Sistema Cardiovascular^{16,30,34-37}

Alterações estruturais	Alterações funcionais
<ul style="list-style-type: none"> ♦ Aumento do peso do coração ♦ Diminuição do número de células do miocárdio, com alargamento das células remanescentes ♦ Aumento de espessura da parede do ventrículo esquerdo ♦ Aumento da rigidez arterial ♦ Aumento dos níveis de elastina ♦ Aumento dos níveis de colagénio ♦ Aumento do tamanho da aurícula esquerda ♦ Diminuição da distensibilidade da artéria aorta ♦ Diminuição do tónus vascular ♦ Dilatação das artérias ♦ Aumento da resistência total periférica ♦ Aumento da permeabilidade endotelial ♦ Espessamento e rigidez vascular 	<ul style="list-style-type: none"> ♦ Diminuição da pressão diastólica (durante o enchimento inicial do coração) ♦ Diminuição do enchimento diastólico ♦ Diminuição da reação a estímulos β-adrenérgicos ♦ Aumento da pressão sistólica ♦ Alongamento da fase de contração muscular, da fase de relaxamento muscular e de relaxamento do ventrículo ♦ Aumento da velocidade de pulso ♦ Aumento da pré-carga do ventrículo esquerdo

A incidência de doenças cardíacas é de 5-20% nas pessoas com mais de 65 anos, sendo mais comuns nos homens.³³ As células *pacemaker* sofrem fricção ficando reduzidas a cerca de metade até aos 70 anos, tornando a fibrilhação auricular a alteração rítmica mais frequente no idoso. As válvulas aumentam de espessura e o risco de formação de trombos também é elevado, podendo provocar perturbações a nível circulatório.³⁸ A hipertensão ocorre em 20-25% das pessoas com mais de 70 anos.³³

1.3.6 Alterações no Sistema Respiratório

Também as alterações da função respiratória resultam da simbiose entre fatores externos (poluição, fumo de cigarros) e o processo subjacente à senescência.^{33,39}

Com o envelhecimento biológico, a morfologia da parede torácica sofre várias alterações que conduzem ao tórax senil e, conseqüentemente, ao pulmão senil. Sendo a perda de elasticidade a alteração estrutural predominante no idoso.³⁹ Desta forma, a nível pulmonar, há uma menor capacidade de inspirar e expirar pelo enfraquecimento e perda de elasticidade dos músculos respiratórios. O aumento da viscosidade do muco e a diminuição do movimento e número de cílios induzem acumulação de muco nas vias aéreas, tornando os idosos mais suscetíveis a infeções respiratórias e bronquites.³¹

As alterações (Tabela 4) podem ocorrer a seis níveis: anatómico; distensibilidade; força muscular; função pulmonar; capacidade para realizar exercício e imunológico.

Tabela 4 Efeitos do envelhecimento no sistema respiratório³⁹⁻⁴¹

Anatomia
♦ Diminuição da área da superfície alveolar
Distensibilidade
♦ Diminuição da distensibilidade estática da parede torácica
♦ Aumento, pouco significativo, da distensibilidade dinâmica pulmonar
♦ Diminuição global do desempenho do sistema respiratório
Força muscular
♦ Diminuição da pressão máxima inspiratória
♦ Diminuição da pressão transdiafragmática
♦ Diminuição da ventilação máxima voluntária
Função pulmonar
♦ Diminuição do FEV1 (volume expiratório forçado em 1 segundo)
♦ Diminuição da FVC (capacidade vital forçada)
♦ Diminuição da capacidade vital
♦ Aumento da capacidade residual funcional
♦ Aumento do volume residual
♦ Diminuição da relação entre a capacidade de difusão do monóxido de carbono e o volume alveolar (diminuição da resposta em situações de hipoxia e hipercapnia)
Capacidade de exercício
♦ Diminuição da capacidade máxima de consumo de oxigénio
♦ Aumento do espaço morto ventilatório
Imunologia
♦ Aumento da % de neutrófilos no fluido brônquico
♦ Aumento do <i>ratio</i> de células CD4+/CD8+
♦ Diminuição de antioxidantes no fluido que reveste o epitélio

Com o processo de senescência ocorre uma diminuição do volume de reserva inspiratório, volume de reserva expiratório e capacidade vital. Há um correspondente aumento do volume residual e da capacidade residual funcional, de tal forma que a capacidade pulmonar total permanece, praticamente, inalterada.¹⁶

1.3.7 Alterações no Sistema Digestivo

É importante perceber como o envelhecimento afeta o sistema digestivo, pois as alterações induzidas pela idade nos órgãos podem afetar a exigência nutricional e as doses de medicamentos administrados por via oral aos idosos.⁴²

Mas, nem todas as alterações se devem à idade. De fato, existem mudanças na fisiologia que se pensavam ser resultado do envelhecimento, mas que são secundárias a alterações induzidas pela infecção por *Helicobacter pylori*. Mais de 50% dos idosos estão infectados por *Helicobacter pylori*, e a prevalência aumenta com a idade. Esta bactéria tem um papel importante na patogénese da úlcera péptica, na atrofia gástrica e no carcinoma gástrico.⁴³ Em estudos realizados nos EUA e na Austrália conclui-se que a secreção gástrica de ácido basal não sofria declínio com a idade, desde que os indivíduos não tivessem gastrite atrófica crónica.⁴⁴

As principais alterações da função gastrointestinal associadas ao envelhecimento encontram-se resumidas na Tabela 5.

O pâncreas tem particular interesse pelas importantes funções endócrina e exócrina que desempenha. Segundo *Russell* (1992) parece que a produção de suco pancreático não está diminuída nos idosos, assim como a função endócrina também não parece estar comprometida.⁴² A insulina continua a ser produzida e secretada em quantidades suficientes; contudo a sensibilidade dos recetores da insulina diminui com a idade. Como resultado, há uma má absorção da glucose pelos tecidos periféricos com consequente aumento da glicemia que podem desencadear a Diabetes *Mellitus*.⁴³

Tabela 5 Alterações da função gastrointestinal devidas ao envelhecimento⁴²⁻⁴⁵

Alterações	Consequências
♦ Diminuição da produção de saliva	♦ Diminuição da proteção dos dentes, levando à sua perda. A perda de dentes conduz a alterações na dieta e aumenta o risco de desnutrição
♦ Diminuição da força de mastigação e do reflexo do vômito	♦ Aumento do risco de asfixia, por serem ingeridos alimentos de tamanho superior ao desejável
♦ Diminuição do peristaltismo esofágico e da força de contração muscular	♦ Atraso no enchimento gástrico, azia e aumento do risco de asfixia
♦ Diminuição da produção de ácido gástrico (infecção por <i>Helicobacter pylori</i>)	♦ Diminuição da absorção de vitamina B12, ácido fólico, ferro e cálcio
♦ Diminuição da motilidade gástrica	♦ Retarda o esvaziamento gástrico, causando má digestão
♦ Diminuição da superfície da mucosa	♦ Diminuição da absorção de hidratos de carbono
♦ Aumento da prevalência de cálculos biliares	♦ Aumento da incidência de litíase
♦ Diminuição da sensibilidade da vesícula biliar à colecistoquinina	♦ Diminuição da contração da vesícula biliar e da produção de bilis
♦ Diminuição do tamanho do fígado e do fluxo sanguíneo, assim como efetividade das enzimas hepáticas	♦ Predisposição para aumento dos efeitos adversos a medicamentos
♦ Redução da superfície da mucosa do intestino delgado, das vilosidades intestinais e do fluxo sanguíneo esplâncnico	♦ Diminuição na absorção de alguns nutrientes: vitamina D, ácido fólico, vitamina B12, cálcio, cobre, zinco, ácidos gordos e colesterol
♦ Atrofia da camada muscular do cólon e diminuição do peristaltismo	♦ Ocorrência de obstipação

O fígado é um dos órgãos mais relevantes na eliminação de fármacos, pelo organismo. Ao longo da vida, o volume hepático tende a diminuir cerca de 20 a 40%; assim como o fluxo sanguíneo hepático e o número de hepatócitos funcionais. Ocorrem também alterações na expressão e atividade das enzimas hepáticas responsáveis pelo metabolismo dos fármacos.⁴⁶ Este ponto será focado mais pormenorizadamente no âmbito das alterações farmacocinéticas ao nível do metabolismo apresentadas na secção 1.4.1.3 da presente tese.

1.3.8 Alterações no Sistema Renal

Com o avanço da idade há uma perda da função renal. Estima-se que a população com idade superior a 65 anos tem um risco aumentado em 20 – 30% de não recuperar totalmente a função renal após uma lesão renal aguda.⁴⁷

Globalmente, a função renal sofre uma redução à medida que a idade avança, assim como o tamanho do próprio rim. Esta diminuição parece estar relacionada com alterações nos vasos sanguíneos renais acopladas a uma diminuição do débito renal. O número de

nefrónios funcionais também diminui, bem como a secreção de renina e síntese de vitamina D que induzem a osteoporose e aumento de fraturas ósseas.²⁵

A taxa de filtração glomerular e do fluxo sanguíneo renal diminuem progressivamente, sendo a taxa de filtração glomerular de aproximadamente 140 mL/min/1,73m² até aos 40 anos, mas a partir dessa idade ocorre um declínio de aproximadamente 8 mL/min/1,73m² por década.⁴⁸

Esta diminuição da taxa de filtração glomerular deve-se maioritariamente a reduções na taxa de fluxo capilar glomerular do plasma e no coeficiente de ultrafiltração glomerular. Estas alterações hemodinâmicas ocorrem em conjunto com mudanças estruturais, incluindo a perda de massa renal e a fibrose tubulointersticial.⁴⁸

Verifica-se também uma diminuição da clearance da creatinina (CL_{Cr}) que é acompanhada por uma redução da excreção de creatinina na urina diariamente. A creatinina resulta do metabolismo do tecido muscular e, como no idoso há diminuição deste, a síntese de creatinina é menor e por conseguinte a sua excreção a nível renal também. Nestas circunstâncias, a atual avaliação da função renal no idoso exige uma determinação e interpretação cuidadosa da clearance da creatinina que é utilizada para ajustar a dose de alguns fármacos administrados ao idoso.⁴⁹

O declínio da função renal com a idade tem importantes implicações, não só na homeostasia individual, mas também no uso de medicamentos e para a doação e receção de órgãos para transplante.⁵⁰ Estudos epidemiológicos sugerem que o declínio da função renal associado à idade pode estar relacionado com hipertensão sistémica, exposição ao chumbo, fumo, dislipidémia, doença aterosclerótica, presença de marcadores inflamatórios e, provavelmente, obesidade e o sexo masculino.⁴⁸

1.3.9 Alterações no Sistema Músculo-esquelético

Há uma perda progressiva de fibras musculares esqueléticas que se acentua com a idade, cerca de 1% ao ano após os 40 anos.³⁸

As alterações relacionadas com a idade do sistema músculo-esquelético são motivo de preocupação nos idosos, devido ao risco de quedas e possíveis fraturas daí resultantes. É interessante salientar que 20 a 30% dos idosos que caem desenvolvem lesões graves a moderadas que limitam a sua mobilidade e reduzem a sua qualidade de vida.⁵¹ Evidentemente

o processo de senescência contribui consideravelmente para a intolerância à atividade e mobilidade física.

A densidade óssea começa gradualmente a diminuir, isto porque o envelhecimento provoca um desequilíbrio entre os processos de produção de osso e os de reabsorção. O número e o tamanho das fibras musculares também diminui, reduzindo, conseqüentemente, a massa muscular. Isto deve-se a alterações na hormona de crescimento e na testosterona, que estimulam o desenvolvimento muscular. A perda de massa e força muscular é designada de sarcopenia.⁵²

Ao nível das articulações ocorrem alterações no seu interior, particularmente os tecidos tornam-se menos flexíveis e elásticos, verificando-se *à posteriori* o desgaste da cartilagem que cobre as superfícies articulares devido à diminuição da taxa de substituição da matriz e da produção do líquido sinovial. Inclusivamente, as articulações tornam-se menos lubrificadas, o que faz com que apareçam dores, até durante o simples ato de caminhar.

Ao nível muscular, são notórias algumas alterações, donde se destacam a redução da massa muscular devido à perda de fibras musculares, o aumento do tempo que o músculo leva para se contrair em resposta a um estímulo nervoso, a diminuição da resistência muscular, o aumento do tempo de recuperação, a diminuição do número de neurónios motores e, como consequência, há perda de força muscular, alteração dos movimentos finos e de precisão, podendo facilmente provocar quedas nos idosos. A osteoporose é comum no idoso, conduzindo a uma perda de osso que pode culminar em colapso vertebral e fraturas.³⁸

1.4 O medicamento e o envelhecimento

Face ao declínio das funções fisiológicas e alterações na composição do organismo geriátrico referidos na secção anterior, ocorrem alterações nos mecanismos farmacocinéticos e farmacodinâmicos. Por conseguinte, a resposta farmacológica no idoso é diferente à dos adultos jovens, implicando prescrições distintas nos dois grupos. As alterações da resposta farmacológica com a idade são de dois tipos: alterações farmacocinéticas e alterações farmacodinâmicas.

1.4.1 Alterações Farmacocinéticas

A farmacocinética é definida, de forma simplista, como o que o organismo faz ao fármaco e inclui os processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção. As alterações fisiológicas decorrentes do envelhecimento podem alterar significativamente estes mecanismos farmacocinéticos e influenciar a concentração de fármaco que atinge o local de ação, a amplitude da resposta farmacodinâmica e os efeitos adversos do fármaco. A alteração farmacocinética mais importante no idoso é a diminuição da eliminação dos fármacos por via renal.^{14,53}

1.4.1.1 Absorção

A maior parte dos fármacos comercializados é administrada por via oral sob formas farmacêuticas sólidas e/ou líquidas. Com as significativas alterações fisiológicas que ocorrem no trato gastrointestinal do idoso a redução da produção de suco gástrico com consequente aumento do pH, o aumento do tempo de esvaziamento gástrico, a redução do fluxo sanguíneo esplâncnico, a redução da motilidade gástrica e intestinal, diminuição do número de células epiteliais da mucosa intestinal e redução da área de superfície de absorção intestinal, esperar-se-ia uma diminuição significativa na absorção oral dos fármacos.^{14,53,54} Todavia, a extensão de absorção da maioria dos fármacos administrados oralmente não varia significativamente com o avançar da idade, muito provavelmente pelo fato de a diminuição da motilidade gastrointestinal aumentar o tempo de contato entre o fármaco e a mucosa intestinal.⁵⁵ A realidade é que apesar de a extensão de absorção poder não sofrer uma alteração significativa, as várias alterações no trato gastrointestinal podem afetar o padrão de absorção de alguns fármacos. Por exemplo, parece ter alguma relevância clínica por afetar a absorção de fármacos como os analgésicos e, no caso de administrações crônicas, a absorção lenta dos fármacos pode causar a sua acumulação e, conseqüentemente, condicionar o aparecimento de efeitos tóxicos.⁵⁶

A maioria dos fármacos é absorvida por difusão passiva, a qual permanece inalterada nos idosos.¹⁴ Contudo fármacos absorvidos através de transportadores ativos podem ser absorvidos a uma menor velocidade e extensão nos idosos⁵⁷ eventualmente pela diminuição da funcionalidade desses transportadores nesta faixa etária.⁵⁶

Neste contexto, destacam-se algumas moléculas cuja absorção intestinal é dependente da idade, nomeadamente:^{14,53-55,58-60}

- Compostos cuja absorção seja mediada por transportadores ativos, têm a absorção diminuída – vitamina B12, ferro e cálcio;
- Fármacos que requerem uma absorção rápida têm a absorção retardada – alguns antibióticos;
- Fármacos que reduzem a motilidade intestinal – anticolinérgicos, anti-histamínicos, antidepressivos tricíclicos, opióides – retardam mais a absorção do que as alterações devidas ao envelhecimento;
- A levodopa sofre um aumento na absorção, pois, como é degradada pela enzima dopa descarboxilase, e esta se encontra-se diminuída na mucosa gástrica do idoso, a fração disponível para absorção está aumentada.

As alterações na absorção relacionadas com a idade dependem também da via de administração. Assim sendo, importa destacar a influência da idade na absorção de fármacos administrados por via transdérmica pois recorre-se frequentemente a esta com o intuito de evitar o efeito de primeira passagem e proporcionar concentrações plasmáticas sustentadas e efetivas. Apesar da atrofia da epiderme e da derme e consequente diminuição da função de barreira da pele no idoso, a velocidade de absorção transdérmica pode estar diminuída, devido à redução da perfusão sanguínea. Por outro lado, também o aumento da queratinização e do conteúdo lipídico bem como a diminuição da hidratação prejudicam a absorção a este nível.⁵⁶

A absorção de fármacos injetados por via intramuscular e subcutânea pode estar igualmente comprometida devido à diminuição da massa muscular e do fluxo sanguíneo periférico, com relevo para os doentes com doença vascular periférica.⁵⁶ É inclusivamente aconselhado evitar a administração intramuscular na população geriátrica, devido à absorção errática, o elevado risco de infiltrados estéreis e ao fato de ser bastante dolorosa.⁵³

1.4.1.2 Distribuição

O volume aparente de distribuição (V_D) é considerado o parâmetro farmacocinético mais relevante da distribuição e é definido como a quantidade total de fármaco dividida pela concentração do fármaco no sangue ou plasma.⁵⁵ Assim, a concentração plasmática é

inversamente proporcional ao V_D , o qual por sua vez depende do volume dos compartimentos aquosos e lipofílicos do organismo e da afinidade do próprio fármaco para esses fluidos e tecidos. Apesar de não ter um valor fisiológico real, o V_D dá informação acerca da capacidade de o fármaco se distribuir pelo organismo sendo essencial para determinar e/ou ajustar as doses a administrar a indivíduos.

No idoso, a distribuição dos fármacos pode distanciar-se da do adulto jovem principalmente, pelas diferenças na composição corporal e na ligação do fármaco às proteínas plasmáticas.^{14,53-55} Mas para além disso, também as características físico-químicas do próprio fármaco são determinantes, nomeadamente o grau de lipofilia e de hidrofília.⁵⁶

A quantidade de água corporal decresce 10-15% até aos 80 anos,⁵³ expectando-se por isso que o V_D de fármacos hidrofílicos diminua consideravelmente nos idosos. Consequentemente, a administração nesta população de doses equivalentes às estabelecidas para indivíduos mais novos pode resultar em concentrações plasmáticas mais elevadas e eventualmente tóxicas, tornando-se mais preocupante para fármacos de estreita margem terapêutica. São exemplos de fármacos hidrofílicos o ácido acetilsalicílico, o lítio, o propranolol, o atenolol, o sotalol, a teofilina e a hidroclorotiazida. É importante referir que os diuréticos frequentemente prescritos a idosos podem reduzir, ainda mais, o espaço extracelular, aumentando a concentração plasmática de outros fármacos e os seus efeitos tóxicos.^{53,55} A acompanhar a redução de água no idoso verifica-se também uma diminuição significativa da massa magra corporal, massa muscular e por conseguinte fármacos que se distribuem no músculo (como a digoxina) têm uma concentração plasmática maior como resultado da diminuição da massa magra e consequentemente do V_D do fármaco.

Por sua vez, o tecido adiposo aumenta em média 18 a 36% nos homens e 33 a 45% nas mulheres e, consequentemente, o V_D de fármacos lipossolúveis, como a amiodarona, o diazepam, a teicoplanina, o haloperidol e o verapamil, parece aumentado no idoso. Este fenómeno aumenta o tempo de semivida do fármaco, podendo originar um efeito terapêutico mais prolongado e/ou intenso e até potenciar o risco de toxicidade.^{55,60}

Na generalidade, o efeito de todas estas alterações na distribuição do fármaco num organismo idoso exige frequentemente a redução da dose administrada de forma a ser eficaz e segura.

No contexto farmacocinético é hoje sabido que a ligação do fármaco às proteínas plasmáticas influencia a distribuição do mesmo, pois apenas a fração livre é capaz de atravessar as membranas biológicas, atingir o órgão e recetor alvo e desencadear atividade farmacológica. As duas principais proteínas envolvidas no transporte de fármacos são a

albumina, à qual se ligam fármacos ácidos como diazepam, fenitoína, varfarina, ácido acetilsalicílico, e a α 1-glicoproteína ácida à qual se ligam maioritariamente os fármacos básicos (lidocaína, propranolol). As concentrações de albumina sérica podem estar mais baixas ou permanecer inalteradas, enquanto a α 1-glicoproteína ácida tende a estar aumentada com a idade. No entanto, essas alterações nem sempre são corretamente atribuídas à idade, podendo ser uma consequência de alterações fisiopatológicas como a insuficiência hepática, a qual pode condicionar a ocorrência de hipoalbuminémia, o mesmo podendo acontecer em situações de desnutrição e de doença aguda.^{54,61} Por conseguinte, as subjacentes alterações na ligação às proteínas plasmáticas relacionadas com a idade têm mostrado pouca relevância clínica.⁶¹

De destacar que no idoso polimedicado, a fração livre de um fármaco pode aumentar substancialmente se um segundo fármaco o deslocar das proteínas plasmáticas, podendo facilmente desencadear efeitos tóxicos.⁵⁵ Este tipo de interação farmacocinética tem um acentuado impacto clínico nos fármacos que se ligam às proteínas plasmáticas numa extensão superior a 90%, como por exemplo os AINEs e anticoagulantes como a varfarina.

As alterações na permeabilidade da barreira hemato-encefálica que ocorrem com a idade podem também alterar a farmacocinética de fármacos que atuam no SNC.⁵⁶

1.4.1.3 Metabolismo

O fígado é o principal órgão de biotransformação dos fármacos sendo por isso provável que alterações fisiológicas no mesmo alterem a farmacocinética de fármacos.

Focando-nos nos indivíduos idosos, observa-se que o tamanho do fígado diminui cerca de 25-35% e o fluxo sanguíneo cerca de 40%. Por outro lado, também o fluxo biliar diminui, assim como a síntese de proteínas, lípidos e glucose.⁵³ É ainda importante referir que no idoso o retículo endoplasmático dos hepatócitos está diminuído apesar do espaço extracelular hepático estar aumentado.

Apesar de ocorrerem alterações fisiológicas que influenciam o metabolismo hepático, não podemos esquecer outros fatores como o sexo, genética, hábitos tabágicos, estado nutricional, uso concomitante de medicamentos e a coexistência de várias doenças.^{14,53}

O metabolismo hepático de fármacos ocorre maioritariamente através de uma série de reações químicas com o objetivo de transformar o composto mãe em produtos mais polares e facilmente excretáveis pelo organismo. O metabolismo hepático envolve

normalmente, mas não obrigatoriamente, duas fases sequenciais designadas de fase I e de fase II.

As reações de fase I visam transformar o fármaco em metabolitos mais hidrofílicos pela exposição de grupos polares maioritariamente através de reações de oxidação, mas também de redução e hidrólise. As enzimas mais envolvidas nesta fase são as do sistema do citocromo P450 (CYP). Por sua vez, as reações de fase II, também designadas de reações sintéticas ou de conjugação, pretendem facilitar a excreção do composto por acoplamento do fármaco ou do seu metabolito resultante da fase I, com um substrato endógeno hidrofílico, tal como ácido glucurónico, ácido sulfúrico, ácido acético ou aminoácidos.^{55,60}

Os sistemas enzimáticos envolvidos em ambas as fases não estão alterados de igual forma no idoso.^{14,60} Efetivamente, com o envelhecimento, as reações de fase I estão diminuídas provavelmente porque são catalisadas por enzimas expressas no retículo endoplasmático dos hepatócitos o qual se encontra reduzido no idoso. A teofilina, o propranolol e o diazepam são alguns exemplos de fármacos frequentemente administrados ao idoso e que podem apresentar menor metabolismo. Em oposição, as reações de fase II envolvem enzimas que estão localizadas no citoplasma dos hepatócitos e, por conseguinte, não estão muito alteradas no idoso.^{14,55,60}

É contudo importante referir que face à polimedicação frequentemente presente nos indivíduos com mais de 65 anos, estas reações são afetadas por fármacos que alterem a atividade destas enzimas.⁵⁶

Interessa também destacar que a alteração a nível metabólico não é igual para todos os fármacos. Há fármacos como amiodarona e a varfarina que apresentam uma clearance metabólica significativamente reduzida no idoso enquanto o metabolismo de outros fármacos (ex. diclofenac) mantem-se inalterado. Estas observações têm sido atribuídas ao fato de se tratar de um fármaco de elevada ou baixa extração hepática. De fato, os fármacos mais suscetíveis de apresentarem um metabolismo hepático alterado no idoso são aqueles que apresentam elevado coeficiente de extração hepática como a amiodarona e varfarina.⁵⁶

1.4.1.4 Excreção

Os efeitos do envelhecimento sobre a função renal são dos mais importantes no idoso.

A partir dos 40 anos é frequente o início do desenvolvimento de glomerulosclerose acompanhado de uma redução da massa renal e do número de glomérulos funcionais. Por outro lado, entre os 20 e os 90 anos, o fluxo sanguíneo renal diminui cerca de 1% por ano e a filtração glomerular sofre um declínio de 25 a 50%.⁵³ A magnitude destas alterações é muito variável de indivíduo para indivíduo, e está influenciada pela existência de doenças crónicas, como a hipertensão.¹⁴

Como foi referido no ponto 1.3.8 a CL_{Cr} é utilizada para avaliar a função renal no idoso, ao invés da creatinina sérica.

A CL_{Cr} , em mg/dL, pode ser calculada pela fórmula de Cockcroft and Gault:⁵³

$$CL_{Cr} = \frac{(140 - \text{idade (anos)}) \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{Creatinina sérica (mg/dL)}}$$

Esta fórmula dá o valor de clearance de creatinina nos homens, para as mulheres tem de se multiplicar pelo fator 0,85, considerando a sua menor massa muscular esquelética.

Fármacos eliminados por secreção tubular também exibem uma diminuição da excreção com a idade provavelmente pela menor funcionalidade dos transportadores aí envolvidos.⁵⁶

Ao ocorrer uma diminuição da eliminação de fármaco pelo sistema renal, há um aumento dos níveis séricos deste, aparecendo sinais de toxicidade, especialmente em fármacos com uma margem terapêutica estreita, como digoxina, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), lítio, metotrexato, aminoglicosídeos penicilinas, tetraciclina e vancomicina.¹⁴ Desta forma, o declínio da função renal parece estar intimamente relacionado com a incidência de RAMs.⁵⁷

1.4.2 Alterações Farmacodinâmicas

A farmacodinâmica, definida como o que o fármaco faz ao organismo, envolve os mecanismos de interação entre o fármaco e o recetor-alvo, dos quais resulta uma resposta farmacológica (terapêutica e/ou adversa).⁵⁶

As diferenças entre as respostas farmacológicas observadas entre os jovens e os idosos, não dependem apenas das concentrações que um fármaco atinge no local de ação, mas também do número de recetores no órgão-alvo, da capacidade das células reponderem à ativação do recetor (transdução do sinal) e nos processos de contra-regulação que tendem a preservar a homeostasia original.^{14,53}

Assim, com o avanço da idade, as alterações farmacodinâmicas ocorrem essencialmente ao nível dos recetores, da transdução do sinal e dos mecanismos de homeostase.⁵⁷ A diminuição destes compromete a magnitude do efeito farmacológico do fármaco e a sensibilidade do indivíduo ao mesmo.

Considerando os recetores, muitos estudos têm demonstrado que os recetores β -adrenérgicos são expressos em menor número nos idosos e são dotados de menor sensibilidade. Os idosos têm portanto menor capacidade para formar complexos de elevada afinidade entre o fármaco e o recetor β -adrenérgico e apresentam também alterações na proteína Gs que está envolvida na transdução do sinal. Há, assim, um declínio da atividade β -adrenérgica no tecido vascular, cardíaco e respiratório, de tal forma que os idosos têm menor frequência cardíaca do que os indivíduos adultos jovens. A maior implicação clínica deste fenómeno é a diminuição do efeito dos agentes β -bloqueantes e β -agonistas.^{55,56}

Ainda no âmbito das alterações a nível dos recetores, o envelhecimento diminui também o funcionamento de barorecetores e o tónus venoso periférico, provocando a hipotensão postural (ou ortostática), um problema bastante mais frequente nos idosos do que em jovens.⁵⁶ Enquanto um jovem medicado com um vasodilatador consegue responder adequadamente a uma hipotensão postural através de um reflexo que aumenta a frequência cardíaca para regularizar a pressão sistémica, o idoso não consegue responder de igual forma, resultando frequentemente síncope e quedas.⁵⁷ Este efeito secundário é assim mais frequente no idoso devido ao decréscimo dos mecanismos homeostáticos.

De forma geral, no processo de envelhecimento fisiológico há um decréscimo da capacidade de adaptação, com uma redução progressiva dos mecanismos homeostáticos. A diminuição da resposta homeostática pode gerar RAMs nos idosos que, nos adultos jovens são evitadas por mecanismos de compensação.⁵⁵⁻⁵⁷

As benzodiazepinas, sedativos e hipnóticos são amplamente utilizados em idosos. Tendo por base fatores farmacocinéticos poder-se-ia escolher uma benzodiazepina mais adequada ao idoso, com um tempo de semi vida curto e metabolismo de fase II, mas os fatores farmacodinâmicos também desempenham um papel determinante,⁵⁶ pois, com a idade há alterações qualitativas e quantitativas no complexo gabaérgico, particularmente a nível dos recetores GABA_A, que são possivelmente responsáveis pela elevada sensibilidade dos idosos às benzodiazepinas.⁵⁷ Os idosos são também mais suscetíveis ao aparecimento de efeitos adversos decorrentes do uso de fármacos antipsicóticos e anticolinérgicos. Os sintomas extrapiramidais, hipotensão ortostática e efeitos anticolinérgicos são mais frequentes nos idosos.⁵⁶

Por outro lado, conforme já referido na secção 1.3.4, a nível do SNC, há diminuição do número de neurónios e recetores que alteram funções cognitivas e outras. Daí os fármacos que atuam a nível cerebral apresentarem reações muito diferentes nos idosos e efeitos adversos que nos jovens são menos frequentes.

Apesar do declínio geral no número de recetores e/ou diminuição da transdução de sinal, a redução progressiva dos mecanismos homeostáticos acentua os efeitos de vários fármacos e aumenta a incidência dos efeitos adversos. A farmacoterapia do idoso deve, por isso, ser individualizada e respostas inesperadas, como por exemplo a hipersensibilidade, tolerância e toxicidade, devem ser antecipadas.

1.5 O idoso “frágil” e o uso de medicamentos

A maioria das pessoas à medida que envelhece tem tendência a tornar-se mais frágil, embora não necessariamente doentes. A fragilidade é uma combinação das alterações previamente referidas associadas a problemas de saúde,⁶² sendo definida como a presença de 3 ou mais das seguintes condições: cansaço, perda de peso involuntária de mais de 10 quilos num ano, fraqueza muscular, caminhar lentamente e baixa atividade física.^{62,63} São doentes que se encontram num equilíbrio instável, com risco elevado de perder essa estabilidade precária para uma situação de incapacidade e dependência face à influência de um ou mais dos seguintes os fatores: sociais; desenvolvimento de doenças, principalmente crónicas; hospitalização ou institucionalização.¹⁴ Quando ocorre a hospitalização há um aumento do risco de surgirem resultados adversos, como a perda de função e independência, aumento

do tempo de internamente e a institucionalização, resultando daqui um aumento do consumo dos recursos em saúde.⁶⁴

Como anteriormente referido, os idosos têm características especiais que devem ser tidas em consideração quando se abordam as doenças nesta faixa etária. Efetivamente, as pessoas idosas tendem a ter mais doenças do que os jovens. As doenças não infecciosas ou crónico-degenerativas são dependentes, em parte, das inevitáveis alterações do processo de envelhecimento, mas também do estilo de vida adotado por cada indivíduo ao longo da vida. As doenças cerebrais e cardiovasculares, as neoplasias, as demências, os acidentes, a Diabetes *Mellitus*, as doenças osteo articulares constituem nas pessoas idosas as principais causas de morbidade e mortalidade.⁶⁵ Particularmente, em Portugal, as perturbações cerebro-vasculares são as mais prevalentes no grupo etário entre os 65 e 74 anos, enquanto nos indivíduos com idade superior a 75 anos a pneumonia e a insuficiência cardíaca também apresentam elevada prevalência.⁶⁶ A tensão arterial elevada, doenças reumáticas, Diabetes *Mellitus*, osteoporose e a depressão são reconhecidas como as doenças crónicas mais frequentes nas pessoas idosas.⁶⁷

Para além das doenças mais prevalentes neste grupo etário, também surgem as síndromes geriátricas, que não sendo doenças comprometem igualmente o quotidiano dos idosos. Estas resultam da iatrogenia e da fragilidade, tendo impacto na morbidade e mortalidade.^{62,63}

As síndromes geriátricas englobam os seguintes processos:^{14,68}

- Deterioro cognitivo (demência) – entre as causas encontram-se a hipertensão, a diabetes, infeções não tratadas e alguns fármacos como os antidepressivos tricíclicos e anti-histamínicos (evitar fármacos com propriedades anticolinérgicas);
- Transtorno depressivo;
- Desequilíbrio e quedas – exigem o controlo da medicação que provoca hipotensão postural;
- Estado confusional agudo – diversos fármacos podem estar aqui implicados, nomeadamente hipnóticos sedativos, benzodiazepinas de longa duração de ação (diazepam, clorazepato), barbitúricos, fármacos anticolinérgicos (antidepressivos tricíclicos, atropina, butilescopolamina, petidina), bloqueadores dos recetores H₂, fenitoína em doses elevadas, fármacos antiparkinsonianos e diuréticos;

- Obstipação – entre as causas iatrogénicas encontram-se o uso continuado de laxantes, opióides, antidepressivos tricíclicos, fármacos antiparkinsonianos, anticolinérgicos, diuréticos, ferro, antiácidos, bloqueadores dos canais de cálcio;
- Incontinência fecal;
- Incontinência urinária;
- Síndrome de imobilidade e úlceras de pressão;
- Desnutrição.

Esta prevalência de doenças crónicas nos idosos torna este grupo o maior consumidor de recursos da área da saúde,¹⁴ quer a nível de ambulatório quer a nível hospitalar. A comorbilidade no idoso, associada à prescrição realizada por médicos de várias especialidades, favorece inevitavelmente o uso simultâneo de múltiplos fármacos. Para além disso, no momento atual em que o acesso a medicamentos não sujeitos a receita médica está facilitado, torna-se ainda mais importante que exista um equilíbrio entre o “acesso e excesso” de medicamentos e o respeito pela não distorção do processo de decisão terapêutica que encerra a prescrição médica e que pode conduzir ao uso inadequado de medicamentos.

Neste contexto, é interessante salientar a investigação realizada pelo Centro de Estudos e Avaliação em Saúde, num universo de 5008 idosos portugueses recrutados em Farmácias Comunitárias a nível nacional. Dos resultados descritos destaca-se que cada doente idoso toma em média 7,3 medicamentos; 23,4% dos doentes toma 4 a 5 medicamentos; 51,6% toma entre 6 e 9 medicamentos e 25% estão a fazer tratamento com pelo menos 10 fármacos.⁶⁹

Estes resultados sugerem que a polimedicação, definida como o consumo diário de quatro ou mais fármacos,⁷⁰ é a regra ao invés de ser a exceção na prática clínica, predispondo o idoso doente para as interações medicamentosas, reações adversas mais severas e problemas de incumprimento terapêutico com diminuição da adesão à terapêutica.

As RAMs e a prescrição subótima (polimedicação, uso inapropriado e o não uso) resultam em eventos fatais, que colocam em risco a vida do indivíduo. Os “idosos frágeis” são mais vulneráveis de sofrer interações medicamentosas e RAMs, do que os adultos jovens pelas alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas associadas ao processo de envelhecimento, pelo uso de vários fármacos e pela pluripatologia. Estes, em conjunto com a

deterioração dos mecanismos homeostáticos, conferem uma menor capacidade de resposta do organismo às RAMs.

As RAMs mais comuns nos idosos afetam fundamentalmente o sistema cardiovascular, nervoso e urinário, enquanto no adulto jovem afetam mais a pele e o sistema digestivo (Tabela 6).⁶⁰

Resumindo, os problemas relacionados com os medicamentos podem advir de erros de medicação e não adesão à mesma por parte do doente; prescrição inadequada; RAMs e interações quer medicamentosas quer com alimentos ou suplementos como produtos fitoterápicos.⁷⁰

Tabela 6 Principais reações adversas a medicamentos nos idosos⁷¹

Reações Adversas a Medicamentos	Fármacos
Confusão mental	<ul style="list-style-type: none"> ♦ Antipsicóticos anticolinérgicos: (tioridazina > haloperidol) ♦ Antidepressivos tricíclicos (amitriptilina > imipramina > nortriptilina) ♦ Antiparkinsonianos ♦ Antagonistas dos recetores H₂ (cimetidina, ranitidina) ♦ Outros: corticosteróides, digitálicos, fenitoína, benzodiazepinas, analgésicos estupefacientes
Quedas	<p>Podem provocar sedação e consequentemente quedas os seguintes fármacos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ♦ Psicofármacos: benzodiazepinas, antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos, anticolinérgicos <p>Podem provocar hipotensão ortostática e consequentemente quedas os seguintes fármacos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ♦ Anti-hipertensores: metildopa > nifedipina > diuréticos > β bloqueantes
Obstipação	<ul style="list-style-type: none"> ♦ Anticolinérgicos; ♦ Bloqueadores de canais de cálcio, diuréticos ♦ Analgésicos estupefacientes, anti-inflamatórios não esteróides,. ♦ Antiácidos com alumínio, diuréticos, carbonato de cálcio e suplementos de ferro,
Hipotensão ortostática	<ul style="list-style-type: none"> ♦ Anticolinérgicos, antidepressivos tricíclicos: amitriptilina > imipramina > nortriptilina, anti-hipertensores, anti-histamínicos
Incontinência urinária	<ul style="list-style-type: none"> ♦ Anticolinérgicos, benzodiazepinas, sedativos, hipnóticos ♦ Analgésicos estupefacientes ♦ Agonistas α-adrenérgicos, bloqueadores do canal de cálcio, agonistas β-adrenérgicos ♦ Bloqueadores α-adrenérgicos ♦ Diuréticos
Anorexia	<ul style="list-style-type: none"> ♦ Digoxina, teofilina, hidroclorotiazida, anti-inflamatórios não esteróides, triantereno, inibidores da enzima de conversão da angiotensina
Insónia	<ul style="list-style-type: none"> ♦ Descongestionantes nasais, teofilina; ♦ Antidepressivos: Inibidores da recaptção de serotonina (fluoxetina), inibidores da monoaminoxidase; ♦ β-agonistas
Parkinsonismo	<ul style="list-style-type: none"> ♦ Antagonistas dopaminérgicos (cinarizina, flunarizina), metoclopramida; ♦ Antipsicóticos (haloperidol > tioridazina > risperidona > olanzapina > quetiapina > clozapina), ♦ Fluoxetina

Tendo conhecimento de todos estes fatores, a prescrição de medicamentos a idosos deve de ser otimizada e, preferencialmente, adaptada a cada indivíduo. A avaliação geriátrica e a sua gestão devem ser eficazes de forma a minimizar os problemas relacionados como os medicamentos nos doentes idosos frágeis. Deve-se fazer uma prescrição racional, considerar tratamentos não farmacológicos, revisão periódica da prescrição, suspender terapêutica desnecessária, considerar como uma possível RAM qualquer novo sintoma, substituir por alternativas mais eficazes, usar doses ajustadas à função renal e hepática, monitorizar fármacos problemáticos (equilíbrio hidroeletrólítico com diuréticos) e promover a adesão ao tratamento.⁷⁰

1.5.1 Medicamentos potencialmente inapropriados

O idoso tende a utilizar os medicamentos de forma crónica. Segundo Beers *et al.* (2000) os medicamentos mais usados no ambulatório pelos idosos são analgésicos, diuréticos, fármacos que atuam no sistema cardiovascular e no trato gastrointestinal, sedativos e antidiabéticos orais. Isto parece estar em linha com as patologias mais frequentes no idoso – artrite e artroses, insuficiência cardíaca, hipertensão, doença coronária, Diabetes *Mellitus*, disfunções gastrointestinais, ansiedade e insónia.⁴⁹

Em Portugal, no ano de 2005, 52,3% dos residentes tomavam medicamentos sujeitos a receita médica. Ao analisar a Figura 2, observa-se que a proporção de pessoas que tomavam medicamentos prescritos pelo médico e cedidos na Farmácia Comunitária aumenta com a idade, atingindo valores próximos de 30% até aos 24 anos, 58,6% entre os 45 e os 54 anos e de 86,5% considerando a população com mais de 75 anos.⁶⁷ O aumento da toma destes medicamentos foi mais evidente a partir do grupo etário dos 45-54 anos.

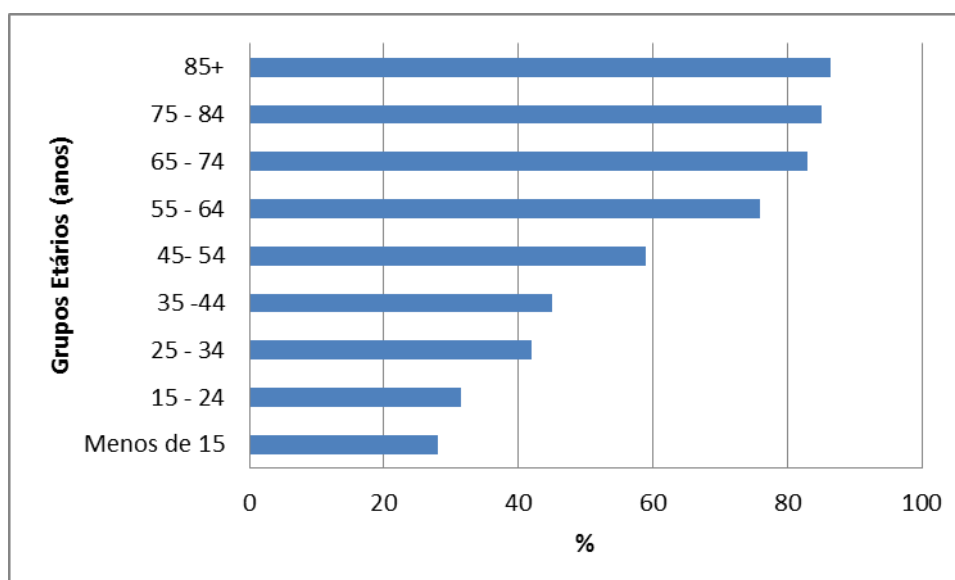


Figura 2 Proporção de residentes que consumiram medicamentos prescritos pelo médico, em Portugal, 2005 (adaptada de ⁶⁷)

Em Portugal, quer para os homens, com 30,5%, quer para as mulheres, com 28,8%, a patologia com maior percentagem de medicamentos receitados e tomados foi a hipertensão.⁶⁷

Ao fazer um balanço do que já foi referido, pode-se concluir que o uso equilibrado e seguro de medicamentos é difícil de conseguir nos idosos com múltiplas comorbilidades. Por esse motivo, devem-se evitar medicamentos que sejam considerados inapropriados nos idosos.

Um medicamento potencialmente inapropriado (PIM) é aquele que deve ser evitado (independentemente da dose, duração de tratamento ou circunstâncias clínicas) tanto por não ser eficaz quanto por apresentar riscos de toxicidade que superam o benefício clínico para o idoso, particularmente quando existe uma terapia alternativa mais segura e mais eficaz para a mesma condição.⁷²

O uso de PIMs nos idosos é uma preocupação de segurança muito relevante devido às alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas relacionadas com a idade, aos complexos regimes farmacoterapêuticos frequentemente instituídos, às comorbilidades e ao comprometimento cognitivo e funcional.^{73,74}

São vários os estudos que demonstraram que a prescrição de PIMs é habitual quer em ambulatório,⁷⁴⁻⁷⁸ quer em instituições⁷⁹ e em hospitais.^{72,79,80} Normalmente, esta exposição a PIMs está associada a um aumento da frequência, intensidade e severidade das RAMs, da morbilidade e dos recursos de saúde consumidos.⁸¹

Segundo Martins *et al.* (2006) a classe farmacoterapêutica associada ao maior número de ocorrências inapropriadas foi a das benzodiazepinas, em especial as de longa duração de ação.⁷⁴

Os dados de internamentos relacionados com a prescrição de PIMs são escassos, parecendo estar indisponíveis a nível nacional no âmbito da pesquisa realizada para a concretização da presente tese de mestrado. Todavia por todas as condições associadas à saúde (ou falta dela) no idoso, estes têm, de acordo com um estudo americano maior risco de hospitalização devido à elevada incidência de RAMs, como declínio funcional, delírio e quedas.⁸¹ É também interessante de destacar dois estudos recentes, segundo os quais a prescrição de PIMs nos idosos aumenta o risco de morbidade e mortalidade, afeta desfavoravelmente a qualidade de vida, é um desperdício de recursos económicos e humanos e contribui para os riscos associados à polimedicação.⁸² Inclusivamente, estima-se que cerca de um em quatro efeitos adversos são devidos ao uso de medicamentos inapropriados.⁸³

Para minimizar este problema é necessário que os profissionais de saúde se encontrem sensibilizados para os potenciais riscos associados ao uso de medicamentos por esta faixa etária da população. Reconhecer os PIMs nos idosos é, assim, um passo inicial importante para melhorar o uso dos medicamentos neste grupo populacional.

1.5.2 Critérios de avaliação da prescrição potencialmente inapropriada

O processo de uso de medicamentos é constituído por várias etapas: a prescrição, a dispensa, a administração e a monitorização. Em cada uma delas o potencial para riscos associados à saúde existe, contudo muitos problemas que ocorrem nas duas primeiras etapas podem ser evitáveis.⁸¹

Têm sido desenvolvidas várias ferramentas que podem auxiliar na prescrição de medicamentos a idosos, nomeadamente os critérios para a avaliação da prescrição de PIMs e que se distinguem em implícitos e explícitos.

Os critérios implícitos (ex. *Medication Appropriateness Index*, MAI) têm como ponto fulcral o doente, exigindo a avaliação do seu estado clínico^{81,84}, fato este que limita consideravelmente a aplicação destes critérios na prática clínica corrente. Muito brevemente, MAI mede a adequação da prescrição com base em dez critérios que incluem a indicação, a efetividade, a dose, a administração, as interações fármaco-fármaco, as interações fármaco-doença e o custo.⁸⁵

Os critérios explícitos são normalmente desenvolvidos com base em comentários e estudos publicados, opiniões de especialistas e técnicas de consenso. Focam-se no medicamento ou na doença e podem ser aplicados sem a avaliação clínica exigida pelos critérios implícitos. A grande vantagem do uso dos critérios explícitos é a identificação de grupos vulneráveis à ocorrência de problemas relacionados com medicamentos, para que a prevenção seja possível. Estes critérios representam, assim, mecanismos de alerta sobre a possibilidade de ocorrência do uso inadequado de medicamentos.⁸⁶ São exemplos de critérios explícitos: os critérios de Beers, os critérios IPET (*Improved Prescribing in the Elderly Tool*) e os critérios STOPP (*Screening Tool of Older Person's Prescriptions*).^{81,84}

Os critérios IPET, de origem canadiana, apresentam os 14 erros mais frequentemente identificados em prescrições inapropriadas. Dentro desses destaca-se a prescrição de: benzodiazepinas de longa duração de ação; bloqueadores β em idosos com doença pulmonar obstrutiva crónica e insuficiência cardíaca; AINEs a idosos hipertensos ou com úlcera péptica; diuréticos tiazídicos em idosos com gota e ainda antidepressivos tricíclicos a idosos com bloqueio cardíaco ou glaucoma. Todavia, estes critérios são muito raramente aplicados fora do seu país de origem, particularmente por não estar organizado de acordo com nenhuma estrutura específica dando uma relevância em demasia ao uso de AINEs e fármacos psicotrópicos. Por outro lado considera-se já desactualizado, nomeadamente no que diz

respeito à não administração de bloqueadores β na insuficiência cardíaca ao contrário do que se refere em diretrizes mais recentes.⁸¹

Os critérios STOPP, desenvolvidos por uma equipa de farmacêuticos, farmacologistas e médicos geriatras irlandeses, estão organizados por sistemas fisiológicos para facilitar a sua aplicação. Englobam exemplos frequentemente registados durante a prescrição de PIMs e que incluem a prescrição da mesma classe farmacológica de fármacos em duplicado e de fármacos que potenciam o risco de queda no idoso, bem como situações de interações fármaco-fármaco e fármaco-patologia. Sendo cada um deles acompanhado de uma explicação concisa da razão pela qual a prescrição é considerada potencialmente inapropriada.^{81,87}

Os Critérios de Beers são indubitavelmente os mais frequentemente utilizados pois são considerados um instrumento chave para identificar PIMs no ato da prescrição e da cedência do medicamento, sendo também muito úteis na prevenção da administração de PIMs ao idoso.^{84,88} Foram publicados pela primeira vez em 1991, posteriormente foram ampliados e revistos em 1997 e 2003, tiveram a última revisão em 2012.^{81,89} Esta última versão dos critérios de Beers resulta do trabalho de uma equipe interdisciplinar de 11 especialistas em geriatria e farmacoterapia e abrange 53 medicamentos ou classes de medicamentos, que se encontram divididos em três categorias:⁸⁹

- Medicamentos ou classes potencialmente inapropriados em idosos e que são de evitar no idoso independentemente da sua patologia, de onde se destaca a inclusão do megestrol e gliburida;
- Medicamentos ou classes potencialmente inapropriados que devem ser evitados em idosos com uma das 14 situações clínicas;
- Medicamentos ou classes a utilizar com precaução em idosos e incluem dois fármacos anti-trombóticos recentemente comercializados.

Tabela 7 Medicamentos Potencialmente Inapropriados em idosos, independentemente da patologia (adaptado a partir dos Critérios de Beers 2012)⁸⁹

Sistema / Classe Farmacoterapêutica / Fármaco	Fundamentação e Recomendação	Qualidade de evidência	Força de recomendação
Anticolinérgicos (exclui antidepressivos tricíclicos)			
<u>Anti-histamínicos de 1ª geração (isolados ou em combinação)</u>			
	EVITAR		
Bromfeniramina; Carbinoxamina Clorfeniramina; Clemastina Ciproheptadina; Dexbronfeniramina Dexclorfeniramina; Difenidramina (oral) Doxilamina; Hidroxizina Prometazina; Triprolidina	Estes anti-histamínicos possuem efeitos anticolinérgicos intensos responsáveis por efeitos secundários graves (confusão mental, boca seca, obstipação); Pode desenvolver-se tolerância quando usado como hipnótico. A prescrição de difenidramina pode ser apropriada no tratamento agudo de reações alérgicas graves.	Hidroxizina e prometazina: alta; Todos os outros: moderada	Forte
<u>Antiparkinsonianos:</u>	EVITAR		
Benzotropina (oral) Trihexifenidilo	Não é recomendado para a prevenção dos sintomas extrapiramidais com antipsicóticos.	Moderada	Forte
<u>Antiespasmódicos:</u>	EVITAR		
Alcalóides da beladona Clidínio clordiazepóxido Diclomina; Hiosciamina Propantelina; Escopolamina	Devido aos efeitos anticolinérgicos intensos e efetividade incerta; <u>Exceção</u> em cuidados paliativos, por períodos curtos, para diminuir as secreções orais.	Moderada	Forte
Antitrombóticos			
	EVITAR		
Dipiridamol, oral de ação curta	Pode causar hipotensão ortostática; Não é tão efetivo quanto o AAS na prevenção de trombos; Existem alternativas mais seguras; IV pode ser usada em testes de stress cardíaco.	Moderada	Forte
Ticlopidina	EVITAR Alternativas disponíveis eficazes e mais seguras	Moderada	Forte
Anti-infecciosos			
Nitrofurantoína	EVITAR o uso a longo prazo e em doentes com $CL_{Cr} < 60$ mL/min Elevado potencial para toxicidade pulmonar; Existem alternativas mais seguras.	Moderada	Forte
Cardiovascular			
<u>Antagonistas adrenérgicos α_1</u>			
Doxazosina Prazosina Terazosina	EVITAR o uso como anti-hipertensor Potencial risco de hipotensão, boca seca e problemas urinários; Existem alternativas com um perfil risco / benefício superior.	Moderada	Forte
<u>Agonistas α_2 centrais</u>	EVITAR como anti-hipertensor de 1ª linha Potencial risco de efeitos adversos no SNC (como	Baixa	Forte

Clonidina; Guanabenzina Guanfacina; Metildopa Reserpina (>0,1mg/dia)	exacerbar a depressão no idoso), bradicardia e hipotensão ortostática.		
Antiarrítmicos (Classe Ia, Ic, III)			
Amiodarona; Dofetilide Dronedarona; Flecainida Ibutilida; Procainamida Propafenona; Quinidina Sotalol	EVITAR fármacos antiarrítmicos como tratamento de 1ª linha na fibrilhação auricular A amiodarona apresenta falta de eficácia no idoso e elevada toxicidade (ex.: problemas de tiróide, distúrbios pulmonares e prolongamento do intervalo QT).	Alta	Forte
Disopiramida	EVITAR Possui um potente efeito inotrópico negativo, podendo induzir insuficiência cardíaca em idosos; Apresenta efeitos anticolinérgicos intensos; Existem alternativas mais seguras.	Baixa	Forte
Dronedarona	EVITAR em doentes com fibrilhação auricular permanente ou insuficiência cardíaca. Foram obtidos piores resultados em doentes com fibrilhação auricular permanente ou insuficiência cardíaca.	Moderada	Forte
Digoxina > 0,125mg/dia	EVITAR Trata-se de um cardiotónico digitálico que, devido à redução da depuração renal no idoso, pode-se acumular no organismo, aumentando o risco de toxicidade; Na insuficiência cardíaca o aumento da dose não apresenta benefícios clínicos.	Moderada	Forte
Espironolactona > 25mg/dia	EVITAR em doentes com insuficiência cardíaca ou com $CL_{Cr} < 30$ mL/min. Este diurético poupador de potássio aumenta o risco de desenvolvimento de hipercaliémia no idoso com insuficiência cardíaca especialmente para doses superiores a 25mg/dia, coadministração com AINEs, IECAs, bloqueadores do recetor da angiotensina e suplementos de potássio.	Moderada	Forte
▪ Nifedipina, libertação imediata	EVITAR Este bloqueador da entrada de cálcio tem potencial para desenvolver crises de hipotensão e aumenta o risco de isquémia miocárdica.	Alta	Forte
Sistema Nervoso Central			
Antidepressivos tricíclicos (isolados ou em combinação)			
Amitriptilina Clordiazepóxido-amitriptilina Clomipramina Doxepina > 6mg/dia Imipramina Perfenazina-amitriptilina Trimipramina	EVITAR Com intensos efeitos adversos resultantes da ação anticolinérgica; Podem provocar sedação e hipotensão ortostática.	Alta	Forte

Antipsicóticos			
Aripiprazole; Asenapina; Cloropromazina; Clozapina; Flufenazina; Haloperidol lloperidona; Loxapina; Lurasidona Molindona; Olanzapina; Paliperidona Perfenazina; Pimozide; Quetiapina Risperidona; Tioridazina; Tiotixeno; Ziprasidona	EVITAR o uso para controlar problemas comportamentais da demência, a menos que as opções não farmacológicas falhem e o doente se torne uma ameaça para si ou para os outros	Moderada	Forte
	Aumentam o risco de AVC e a mortalidade em pessoas com demência.		
	EVITAR		
Tioridazina Mesoridazina	Intensa atividade anticolinérgica, maior potencial para RAMs a nível do SNC e risco de prolongamento do intervalo QT.	Moderada	Forte
Barbitúricos			
Amobarbital Butobarbital Butalbital Mefobarbital Pentobarbital Fenobarbital Secobarbital	EVITAR Alta taxa de dependência física; desenvolve mecanismos de tolerância; risco de <i>overdose</i> com doses baixas; Com exceção do fenobarbital, todos os fármacos apresentados são aditivos e causam mais RAMs no idoso do que a maioria dos sedativos ou hipnóticos.	Alta	Forte
Benzodiazepinas			
<i>Ação curta / intermédia:</i> Alprazolam; Estazolam Lorazepam; Oxazepam Temazepam; Triazolam <i>Longa duração de ação:</i> Clidínio-clordiazepóxido Clonazepam; Clorazepato Clordiazepóxido Clordiazepóxido-amitriptilina Diazepam; Flurazepam Quazepam	EVITAR benzodiazepinas (qualquer tipo) no tratamento da insónia, delírios e agitação. Os idosos têm maior sensibilidade às benzodiazepinas e o metabolismo é mais lento nos fármacos de longa ação; Possuem uma longa semivida, particularmente no idoso (frequentemente de vários dias), induzindo sedação prolongada e risco aumentado para quedas, fraturas e acidentes de aviação nos idosos.	Alta	Forte
Hipnóticos não benzodiazepínicos			
Eszopiclone Zolpidem Zaleplon	EVITAR o uso crónico (> 90 dias) Como são agonistas dos recetores benzodiazepínicos, apresentam, nos idosos, efeitos adversos semelhantes aos das benzodiazepinas.	Moderada	Forte
Hidrato de cloral	EVITAR Apesar de uso obsoleto, destaca-se a tolerância desenvolvida ao fim de 10 dias de tratamento e os riscos associados superarem os benefícios.	Baixa	Forte
Meprobamato	EVITAR Ansiolítico com intensa ação sedativa e alta taxa de dependência física; muito sedativo	Moderada	Forte
Ergotamina mesilato Isoxsuprina	EVITAR Falta de eficácia.	Alta	Forte
Endócrino			
Androgénios	EVITAR , a menos que indicado para	Moderada	Fraca

Metiltestosterona	hipogonadismo moderado a grave.		
Testosterona	Potencial para desenvolver problemas cardíacos e contra-indicada em homens com cancro da próstata.		
EVITAR			
Tiróide seca	Preocupações ao nível dos efeitos cardíacos; Há alternativas mais seguras disponíveis.	Baixa	Forte
EVITAR as formas orais e transdérmicas.			
Estrógenios com ou sem progestagénios	Evidência de carcinogenicidade (cancro da mama e endométrio) e perda de efeito cardioprotetor e cognitivo nas idosas; Creme vaginal: aceitável para usar baixas doses de estrógeno intravaginal no tratamento de dispareunia, infeções do trato urinário e outros sintomas vaginais.	Oral e sistemas transdérmicos: alta	Oral e sistemas transdérmicos: forte
		Tópico: moderada	Tópico: fraca
EVITAR			
Megestrol	Com estimulador do apetite tem um efeito mínimo sobre o peso do idoso e aumenta o risco de eventos trombóticos em idosos.	Moderada	Forte
EVITAR , exceto como reposição hormonal após a remoção da hipófise.			
Hormona de crescimento	Efeito sobre a composição corporal é pequeno e associado a edema, artralgia, síndrome do túnel cárpico, ginecomastia, glicemia em jejum alterada.	Alta	Forte
EVITAR			
Insulina, protocolo ISS (“insulin sliding scale”)	Maior risco de hipoglicemia sem melhoria do controlo da hiperglicemia, independentemente dos cuidados prestados.	Moderada	Forte
Sulfonilureias de longa duração			
EVITAR			
Glibenclamida	Semivida longa em idosos que pode causar hipoglicemia prolongada.	Alta	Forte
Gliburida			
Gastrointestinal			
EVITAR , exceto para gastroparesia			
Metoclopramida	Pode causar efeitos extrapiramidais, incluindo discinesia tardia, o risco pode ser ainda maior em idosos frágeis.	Moderada	Forte
EVITAR			
Óleo mineral, oral	Efeitos potenciais para aspiração e efeitos adversos; alternativas mais seguras disponíveis	Moderada	Forte
EVITAR			
Trimetobenzamida	Um dos anti-eméticos menos eficazes; pode causar efeitos adversos extrapiramidais	Moderada	Forte
Dor			
EVITAR			
Petidina	Analgésico estupefaciente oral não efetivo, nas doses comumente usadas; Pode causar neurotoxicidade e confusão mental. Estão disponíveis alternativas mais seguras.	Alta	Forte

AINEs orais não seletivos das COXs

<p>AAS > 325mg/dia; Ácido mefenâmico Cetoprofeno; Diclofenac Diflunisal; Etodolac Fenoprofeno; Ibuprofeno Meclofenamato; Meloxicam Nabumetona; Naproxeno Oxaprozina; Piroxicam Sulindac; Tolmetina</p>	<p>EVITAR O USO CRÓNICO, a menos que outras alternativas não sejam eficazes.</p> <p>Quando prescritos, o doente deve tomar um agente gastroprotetor como um inibidor da bomba de prótons ou o misoprostol.</p> <p>Aumenta o risco de hemorragia gastrointestinal grave e úlceras do trato gastrointestinal superior em idosos</p> <p>Deve ser evitado o seu uso a curto ou longo prazo dado que muitos doentes possuem patologias gastrintestinais assintomáticas.</p>	Moderada	Forte
<p>Indometacina</p>	<p>EVITAR</p> <p>Aumenta o risco de hemorragia e úlcera péptica, em grupos de alto risco.</p> <p>De todos os AINEs, a indometacina possui as piores RAMs a nível do SNC.</p>	Alta	Forte
<p>Cetorolac, inclui forma parentérica</p>	<p>EVITAR</p> <p>Aumenta o risco de hemorragia e úlcera péptica, em grupos de alto risco.</p>	Moderada	Forte
<p>Pentazocina</p>	<p>EVITAR</p> <p>Analgésico opióide que induz mais efeitos adversos sobre o SNC, incluindo confusão e alucinações. Existem disponíveis alternativas mais seguras.</p>	Baixa	Forte
<p><u>Relaxantes musculares</u> Carisoprodol Clorzoxazona Ciclobenzaprina Metaxalona Metocarbamol Orfenadrina</p>	<p>EVITAR</p> <p>A maioria dos relaxantes musculares é mal tolerada pelos idosos por induzirem efeitos adversos anticolinérgicos, sedação, fraqueza e aumentam o risco de fraturas;</p> <p>A efetividade destes fármacos em doses toleradas pelos idosos é questionável.</p>	Moderada	Forte

AAS – Ácido acetilsalicílico; AINEs – Anti-inflamatórios não esteróides; AVC – Acidente vascular cerebral; CL_{Cr} – Clearance de Creatinina; IECAs – Inibidores da enzima de conversão da angiotensina; RAMs – Reações adversas a medicamentos; SNC – Sistema Nervoso Central

Tabela 8 Medicamentos Potencialmente Inapropriados em idosos considerando a patologia ou síndrome (adaptado a partir dos Critérios de Beers 2012)⁸⁹

Doença ou Síndrome	Fármaco	Fundamentação e Recomendação	Qualidade de evidência	Força de recomendação
Cardiovascular				
<u>Insuficiência Cardíaca</u>	AINEs e inibidores da COX2 BCCs não di-hidropiridinas Diltiazem; Verapamil Cilostazol; Dronedarona Pioglitazona; Rosiglitazona	EVITAR Podem potenciar a retenção de líquidos e exacerbar a insuficiência cardíaca	AINEs: moderada BCCs: moderada Glitazonas: alta	Forte
<u>Síncope</u>	Inibidores da acetilcolinesterase periférica Bloqueadores α -adrenérgicos Doxazosina; Prazosina Terazosina ADTs ; Clorpromazina Olanzapina; Tioridazina	EVITAR Aumenta o risco de hipotensão ortostática ou bradicardia	Bloqueadores α : alta ADTs, Inibidores da acetilcolinesterase periféricos e antipsicóticos: moderada	Inibidores da acetilcolinesterase periféricos e ADTs: forte Bloqueadores α -adrenérgicos e antipsicóticos: fraca
Sistema Nervoso Central				
<u>Convulsões / epilepsia</u>	Bupropiom; Clorpromazina Clozapina; Maprotilina Olanzapina; Tioridazina Tiotixeno; Tramadol	EVITAR Diminui o limiar de convulsão; Podem ser aceitáveis em doentes com crises controladas nos quais os fármacos alternativos não são eficazes.	Moderada	Forte
<u>Delírio</u>	ADTs; Anticolinérgicos (ver tabela 7) Antagonistas dos recetores H2 Benzodiazepinas; Clorpromazina Corticosteróides; Petidina Sedativos hipnóticos; Tioridazina	EVITAR em idosos com ou em risco elevado de delírio pois estes fármacos induzem e/ ou agravam o delírio.	Moderada	Forte
<u>Demência e transtorno cognitivo</u>	Antagonistas dos recetores H2 Anticolinérgicos(ver tabela 7); Antipsicóticos Benzodiazepinas; Zolpidem	EVITAR por causa dos efeitos adversos no SNC. Particularmente os antipsicóticos estão associados a um aumento do risco de AVC e mortalidade em pessoas que sofrem de demência	Alta	Forte
<u>História de quedas ou fraturas</u>	ADTs e inibidores selectivos da recaptção da serotonina Anticonvulsivantes; Antipsicóticos Benzodiazepinas Hipnóticos não benzodiazepínicos: Eszopiclone Zolpidem Zaleplon	EVITAR a menos que alternativas mais seguras não estejam disponíveis; evitar anticonvulsivantes exceto para convulsões. Capacidade de produzir ataxia, a função psicomotora é prejudicada, síncope e quedas adicionais; benzodiazepinas de acção curta não	Alta	Forte

		são mais seguras que as de longa duração de ação.		
<u>Insónia</u>	Descongestionantes orais: Pseudoefedrina; Fenilefrina Estimulantes: Anfetaminas; Cafeína Metilfenidato; Pemoline Teobrominas; Teofilina	EVITAR Efeitos estimulantes no sistema nervoso central	Moderada	Forte
<u>Doença de Parkinson</u>	Anti-eméticos Metoclopramida Proclorperazina Prometazina Antipsicóticos (ver tabela 7)	EVITAR Antagonistas dos recetores da dopamina, com potencial para piorar os sintomas parkinsonianos. A quetiapina e a clozapina parecem ser menos propensas a precipitar o agravamento da doença de Parkinson.	Moderada	Forte
Gastrointestinal				
<u>Obstipação crónica</u>	Antimuscarínicos orais para a incontinência urinária: Darifenacina; Fesoterodina Oxibutinina (oral); Solifenacina Tolterrodina; Tróspio BCCs não di-hidropiridinas Diltiazem; Verapamil Anti-histamínicos de 1ª geração: Bromfeniramina (vários) Carbinoxamina; Clorfeniramina Clemastina (vários) Ciproheptadina; Dexbronfeniramina Dexclorfeniramina (vários) Difenidramina; Doxilamina Hidroxizina; Prometazina Triprolidina Anticolinérgicos e antiespasmódicos: ADTs (amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina e trimipramina) Antipsicóticos Alcalóides da beladona Clidínio-clordiazepóxido Diciclomina; Hiosciamina Propantelina; Escopolamina	EVITAR exceto se não houver outras alternativas pois podem piorar a obstipação. Fármacos para incontinência urinária (antimuscarínicos em geral) diferem na incidência de obstipação; a resposta é variável; deve-se considerar um fármaco alternativo se ocorrer obstipação.	Para a incontinência urinária: alta Todos os outros: moderada a baixa	Fraca
<u>História de úlcera gástrica ou duodenal</u>	AAS (> 325mg/dia) AINEs não COX-2 seletivos	EVITAR a menos que outras alternativas não sejam eficazes e o doente deve tomar um fármaco gastroprotetor (inibidor de bomba de prótons ou misoprostol); Pode agravar úlceras existentes ou causar úlceras novas ou adicionais	Moderada	Forte

Rim e Trato Urinário				
<u>Doença renal crónica – (estádios IV e V)</u>	AINEs Triamtereno	EVITAR Podem aumentar o risco de lesão renal.	AINEs: moderada Triamtereno: baixa	AINEs: forte Triamtereno: fraca
<u>Incontinência urinária em mulheres</u>	Estrogénio oral e transdérmico (exclui estrogénio intravaginal)	EVITAR nas mulheres. Agravamento da incontinência.	Alta	Forte
<u>Sintomas do trato urinário inferior, hiperplasia benigna da próstata</u>	Anticolinérgicos inalados Fármacos anticolinérgicos, exceto antimuscarínicos para incontinência urinária (ver tabela 7)	EVITAR nos homens. Podem diminuir o fluxo urinário e causar retenção urinária.	Moderada	Agentes inalatórios: forte Todos os outros: fraca
<u>Stress ou incontinência urinária mista</u>	Antagonistas α -adrenérgicos Doxazosina Prazosina Terazosina	EVITAR em mulheres. Agravamento da incontinência urinária.	Moderada	Forte

AAS – Ácido acetilsalicílico; ADTs – Antidepressivos tricíclicos; AINEs – Anti-inflamatórios não esteróides; BCCs – Bloqueadores dos canais de cálcio; COX2 – Cicloxigenase 2

Tabela 9 Medicamentos a utilizar com precaução em idosos⁸⁹

Medicamento	Fundamentação e Recomendação	Qualidade de evidência	Força de recomendação
AAS na prevenção primária de eventos cardíacos	USAR COM PRECAUÇÃO A falta de evidência de benefício versus risco em indivíduos com idade ≥ 80 anos.	Baixa	Fraca
Dabigatran	USAR COM PRECAUÇÃO Maior risco de hemorragia do que com a varfarina em idosos com idade ≥ 75 anos; falta de evidência de eficácia e segurança em indivíduos com $CL_{Cr} < 30$ ml/min.	Moderada	Fraca
Prasugrel	USAR COM PRECAUÇÃO Maior risco de hemorragias em idosos com ≥ 75 anos.	Moderada	Fraca
Antidepressivos tricíclicos Antipsicóticos; Carbamazepina Carboplatina; Cisplatina Inibidores selectivos da recaptção de serotonina-noradrenalina Inibidores seletivos da recaptção da serotonina Mirtazapina; Vincristina	USAR COM PRECAUÇÃO Pode exacerbar ou causar o síndrome de secreção inapropriada de hormona antidiurética ou hiponatremia, necessidade de monitorização apertada do sódio, quando se iniciam ou alteram as doses nos idosos, devido ao aumento do risco.	Moderada	Forte
Vasodilatadores	USAR COM PRECAUÇÃO Pode exacerbar os episódios de síncope em indivíduos com história de síncope.	Moderada	Fraca

AAS – Ácido acetilsalicílico

I.5.3 Aplicação dos Critérios de Beers em Portugal

Uma das limitações da aplicação dos Critérios de Beers na Europa, e inevitavelmente em Portugal, é o fato de serem realizados com base em medicamentos comercializados nos Estados Unidos da América que não se encontram comercializados em Portugal. Assim, em 2008, Soares *et al.* operacionalizaram os critérios de Beers de 2003 para Portugal.⁹⁰

As Tabelas 10 e 11 apresentam os resultados deste trabalho exaustivo da operacionalização para Portugal, e que implicou retirar os medicamentos que não se encontravam comercializados em Portugal e incluir dezenas de substâncias pertencentes aos grupos farmacológicos indicados por Beers e que se encontram comercializados em Portugal. O Prontuário Terapêutico de 2011 e a base de dados Infomed do INFARMED foram considerados ao longo deste trabalho conducente ao grau de Mestre para fazer a adaptação do Critério de Beers a nível nacional.

Tabela 10 Medicamentos Potencialmente Inapropriados em idosos, independentemente da patologia (adaptado a Portugal)⁸⁹⁻⁹²

Sistema / Classe Farmacoterapêutica / Fármaco	Fundamentação e Recomendação	Qualidade de evidência	Força de recomendação
Anticolinérgicos (exclui antidepressivos tricíclicos)			
EVITAR			
Anti-histamínicos de 1ª geração (isolados ou em combinação): Clemastina; Difenedramina (oral) Di-hexazina*; Dimetindeno* Hidroxizina; Mequitazina* Oxatomida*; Prometazina Triprolidina	Estes anti-histamínicos possuem efeitos anticolinérgicos intensos responsáveis por efeitos secundários graves (confusão mental, boca seca, obstipação); Pode desenvolver-se tolerância quando usado como hipnótico. A prescrição de difenedramina pode ser apropriada no tratamento agudo de reações alérgicas graves.	Hidroxizina e prometazina: alta; Todos os outros: moderada	Forte
Antiparkinsonianos:			
Biperideno* Trihexifenidilo	Não é recomendado para a prevenção dos sintomas extrapiramidais com antipsicóticos.	Moderada	Forte
Antiespasmódicos:			
Alcalóides da Beladona; Butilescopolamina* Clidínio-clordiazepóxido; Mebeverina* Otilónio*; Pinavério* Propinoxato*; Tiropramida*; Trimebutina	Devido aos efeitos anticolinérgicos intensos e efetividade incerta; <u>Exceção</u> em cuidados paliativos, por períodos curtos, para diminuir as secreções orais.	Moderada	Forte
Antitrombóticos			
Dipiridamol, oral de ação curta	EVITAR	Moderada	Forte

	<p>Pode causar hipotensão ortostática;</p> <p>Não é tão efetivo quanto o AAS na prevenção de trombos;</p> <p>Existem alternativas mais seguras;</p> <p>IV pode ser usada em testes de stress cardíaco.</p>		
Ticlopidina	<p>EVITAR</p> <p>Alternativas disponíveis eficazes e mais seguras</p>	Moderada	Forte
Anti-infecciosos			
Nitrofurantoína	<p>EVITAR o uso a longo prazo e em doentes com $CL_{Cr} < 60$ mL/min</p> <p>Elevado potencial para toxicidade pulmonar;</p> <p>Existem alternativas mais seguras.</p>	Moderada	Forte
Cardiovascular			
Antagonistas adrenérgicos α_1			
Doxazosina Terazosina	<p>EVITAR o uso como anti-hipertensor</p> <p>Potencial risco de hipotensão, boca seca e problemas urinários;</p> <p>Existem alternativas com um perfil risco / benefício superior.</p>	Moderada	Forte
Agonistas α_2 centrais			
Clonidina; Metildopa Moxonidina*; Rilmenidina*	<p>EVITAR como anti-hipertensor de 1ª linha</p> <p>Potencial risco de efeitos adversos no SNC (como exacerbar a depressão no idoso), bradicardia e hipotensão ortostática.</p>	Baixa	Forte
Antiarrítmicos (Classe Ia, Ic, III)			
Amiodarona; Flecainida Propafenona; Sotalol	<p>EVITAR fármacos antiarrítmicos como tratamento de 1ª linha na fibrilhação auricular.</p> <p>A amiodarona apresenta falta de eficácia no idoso e elevada toxicidade (ex.: problemas de tiróide, distúrbios pulmonares e prolongamento do intervalo QT).</p>	Alta	Forte
Digoxina > 0,125mg/dia	<p>EVITAR</p> <p>Trata-se de um cardiotónico digitálico que, devido à redução da depuração renal no idoso, pode-se acumular no organismo, aumentando o risco de toxicidade;</p> <p>Na insuficiência cardíaca o aumento da dose não apresenta benefícios clínicos.</p>	Moderada	Forte
Espironolactona > 25mg/dia	<p>EVITAR em doentes com insuficiência cardíaca ou com $CL_{Cr} < 30$ mL/min.</p> <p>Este diurético poupador de potássio aumenta o risco de desenvolvimento de hipercaliémia no idoso com insuficiência cardíaca especialmente para doses superiores a 25mg/dia, coadministração com AINEs, IECAs, bloqueadores do recetor da</p>	Moderada	Forte

	angiotensina e suplementos de potássio.		
	EVITAR		
Nifedipina, liberação imediata	Este bloqueador da entrada de cálcio com potencial para desenvolver crises de hipotensão e aumenta o risco de isquemia miocárdica.	Alta	Forte
Sistema Nervoso Central			
Antidepressivos tricíclicos (isolados ou em combinação)			
Amitriptilina; Clomipramina Clordiazepóxido-amitriptilina Dosulepina*; Imipramina Maprotilina*; Mianserina* Mirtazepina*; Nortriptilina* Perfenazina-amitriptilina Trimipramina	EVITAR Com intensos efeitos adversos resultantes da ação anticolinérgica; Podem provocar sedação e hipotensão ortostática.	Alta	Forte
Antipsicóticos			
Amisulprida*; Aripirazole Ciamemazina*; Clorpromazina Clozapina; Flufenazina Flupentixol*; Haloperidol Levomepromazina*; Melperona* Olanzapina; Paliperidona Perfenazina; Pimozide Quetiapina; Risperidona Sulpirida*; Tiapride* Ziprasidona; Zotepina* Zuclopentixol*	EVITAR o uso para controlar problemas comportamentais da demência, a menos que as opções não farmacológicas falhem e o doente se torne uma ameaça para si ou para os outros Aumentam o risco de AVC e a mortalidade em pessoas com demência.	Moderada	Forte
	EVITAR		
Barbitúricos Fenobarbital	Alta taxa de dependência física; desenvolve mecanismos de tolerância; risco de <i>overdose</i> com doses baixas; Com exceção do fenobarbital, todos os fármacos apresentados são aditivos e causam mais RAMs no idoso do que a maioria dos sedativos ou hipnóticos.	Alta	Forte
Benzodiazepinas			
<i>Ação curta / intermédia:</i>			
Alprazolam; Brotizolam* Estazolam; Loprazolam* Lorazepam; Midazolam* Oxazepam; Temazepam; Triazolam	EVITAR benzodiazepinas (qualquer tipo) no tratamento da insônia, delírios e agitação.		
<i>Longa duração de ação:</i>			
Bromazepam*; Cetazolam* Clidínio-clordiazepóxido; Clobazam* Clonazepam; Clorazepato; Clordiazepóxido Clordiazepóxido-amitriptilina Cloxazolam*; Diazepam; Flurazepam Halazepam*; Lofazepato de etilo* Mexazolam*; Prazepam*	Os idosos têm maior sensibilidade às benzodiazepinas e o metabolismo é mais lento nos fármacos de longa ação; Possuem uma longa semivida, particularmente no idoso (frequentemente de vários dias), induzindo sedação prolongada e risco aumentado para quedas, fraturas e acidentes de aviação nos idosos.	Alta	Forte

Hipnóticos não benzodiazepínicos			
Zolpidem	EVITAR o uso crónico (> 90 dias) Como são agonistas dos recetores benzodiazepínicos, apresentam, nos idosos, efeitos adversos semelhantes aos das benzodiazepinas.	Moderada	Forte
Ergotamina mesilato Isoxsuprina	EVITAR Falta de eficácia.	Alta	Forte
Endócrino			
Androgénios Testosterona	EVITAR , a menos que indicado para hipogonadismo moderado a grave. Potencial para desenvolver problemas cardíacos e contra-indicada em homens com cancro da próstata.	Moderada	Fraca
Estrógenios com ou sem progestagénios	EVITAR as formas orais e transdérmicas. Evidência de carcinogenicidade (cancro da mama e endométrio) e perda de efeito cardioprotetor e cognitivo nas idosas; Creme vaginal: aceitável para usar baixas doses de estrógeno intravaginal no tratamento de dispareunia, infeções do trato urinário e outros sintomas vaginais.	Oral e sistemas transdérmicos: alta Tópico: moderada	Oral e sistemas transdérmicos: forte Tópico: fraca
Megestrol	EVITAR Com estimulador do apetite tem um efeito mínimo sobre o peso do idoso e aumenta o risco de eventos trombóticos em idosos.	Moderada	Forte
Hormona de crescimento	EVITAR , exceto como reposição hormonal após a remoção da hipófise. Efeito sobre a composição corporal é pequeno e associado a edema, artralgia, síndrome do túnel cárpico, ginecomastia, glicemia em jejum alterada.	Alta	Forte
Insulina, protocolo ISS (“insulin slindig scale”)	EVITAR Maior risco de hipoglicemia sem melhoria do controlo da hiperglicemia, independentemente dos cuidados prestados.	Moderada	Forte
Sulfonilureias de longa duração			
Glibenclamida	EVITAR Semivida longa em idosos que pode causar hipoglicemia prolongada.	Alta	Forte
Gastrointestinal			
Metoclopramida	EVITAR , exceto para gastroparesia Pode causar efeitos extrapiramidais, incluindo discinesia tardia, o risco pode ser ainda maior em idosos frágeis.	Moderada	Forte
Dor			
Petidina	EVITAR Analgésico estupefaciente oral não efetivo, nas doses comumente usadas;	Alta	Forte

	Pode causar neurotoxicidade e confusão mental. Estão disponíveis alternativas mais seguras.		
AINEs orais não seletivos das COXs			
AAS > 325mg/dia; Aceclofenac* Acetamina*; Ácido mefenâmico Ácido niflúmico*; Bendazac*; Cetoprofeno Cetorolac; Diclofenac; Dexibuprofeno Etodolac; Flurbiprofeno*; Ibuprofeno Indometacina; Lornoxicam* Meloxicam; Nabumetona; Naproxeno Nimesulide*; Piroxicam ; Proglumetacina*	EVITAR O USO CRÓNICO , a menos que outras alternativas não sejam eficazes. Quando prescritos, o doente deve tomar um agente gastroprotetor como um inibidor da bomba de prótons ou o misoprostol; Aumenta o risco de hemorragia gastrointestinal grave e úlceras do trato gastrointestinal superior em idosos; Deve ser evitado o seu uso a curto ou longo prazo dado que muitos doentes possuem patologias gastrintestinais assintomáticas; De todos os AINEs, a indometacina possui as piores RAMs a nível do SNC.	Moderada Indometacina: alta	Forte
Relaxantes musculares			
Baclofeno* Ciclobenzaprina Ticocolquicosido* Tizanidina*	EVITAR A maioria dos relaxantes musculares é mal tolerada pelos idosos por induzirem efeitos adversos anticolinérgicos, sedação, fraqueza e aumentam o risco de fraturas. A efetividade destes fármacos em doses toleradas pelos idosos é questionável.	Moderada	Forte

AAS – Ácido acetilsalicílico; AINEs – Anti-inflamatórios não esteróides; AVC – Acidente vascular cerebral; CL_{Cr} – Clearance de Creatinina; IECAs – Inibidores da enzima de conversão da angiotensina; RAMs – Reações adversas a medicamentos; SNC – Sistema Nervoso Central

* Com AIM (autorização de introdução no mercado) e comercializado em Portugal, pertencente ao mesmo grupo farmacológico

Tabela II Medicamentos Potencialmente Inapropriados em idosos considerando a patologia ou síndrome (adaptado a Portugal)⁸⁹⁻⁹²

Patologia ou Síndrome	Fármaco	Fundamentação e Recomendação	Qualidade de evidência	Força de recomendação
Cardiovascular				
<u>Insuficiência Cardíaca</u>	AINEs e inibidores da COX2	EVITAR	AINEs: moderada	Forte
	BCCs não di-hidropiridinas Diltiazem; Verapamil Pioglitazona	Podem potenciar a retenção de líquidos e exacerbar a insuficiência cardíaca	BCCs: moderada Glitazonas: alta	
<u>Síncope</u>	Inibidores da acetilcolinesterase periféricos	EVITAR	Bloqueadores α : alta	Inibidores da acetilcolinesterase e periféricos e ADTS: forte
	Bloqueadores α - adrenérgicos	EVITAR	ADTs,	
	Doxazosina	Aumenta o risco de hipotensão ortostática ou bradicardia	Inibidores da acetilcolinesterase periféricos e antipsicóticos: moderada	Bloqueadores α - adrenérgicos e antipsicóticos: fraca
	Terazosina ADTs ; Clorpromazina Olanzapina			
Sistema Nervoso Central				
<u>Convulsões / epilepsia</u>	Bupropiom	EVITAR	Moderada	Forte
	Clorpromazina	Diminui o limiar de convulsão;		
	Clozapina	Podem ser aceitáveis em doentes com crises controladas nos quais os fármacos alternativos não são eficazes.		
	Maprotilina			
	Olanzapina Tramadol			
<u>Delírio</u>	ADTs Anticolinérgicos (ver tabela 10)	EVITAR	Moderada	Forte
	Antagonistas dos recetores H2	em idosos com ou em risco elevado de delírio pois estes fármacos induzem e/ ou agravam o delírio.		
	Benzodiazepinas; Clorpromazina			
	Corticosteróides; Petidina Sedativos hipnóticos			
<u>Demência e transtorno cognitivo</u>	Antagonistas dos recetores H2	EVITAR por causa dos efeitos adversos no SNC.	Alta	Forte
	Anticolinérgicos (ver tabela 10); Antipsicóticos	Particularmente os antipsicóticos estão associados a um aumento do risco de AVC e mortalidade em pessoas que sofrem de demência		
	Benzodiazepinas; Zolpidem			
<u>História de quedas ou fraturas</u>	ADTs e inibidores selectivos da recaptção da serotonina	EVITAR a menos que alternativas mais seguras não estejam disponíveis; evitar anticonvulsivantes exceto para convulsões. Capacidade de produzir ataxia, a função psicomotora prejudicada, síncope e quedas adicionais; benzodiazepinas de acção curta não são mais seguras que as de longa duração acção.	Alta	Forte
	Anticonvulsivantes; Antipsicóticos Benzodiazepinas Hipnóticos não benzodiazepínicos: Zolpidem			
<u>Insónia</u>	Descongestionantes orais:	EVITAR	Moderada	Forte

	Pseudoefedrina; Fenilefrina Estimulantes: Anfetaminas; Cafeína Metilfenidato; Pemoline Teobrominas; Teofilina	Efeitos estimulantes no sistema nervoso central		
<u>Doença de Parkinson</u>	Anti-eméticos Metoclopramida Prometazina Antipsicóticos (ver tabela 10)	EVITAR Antagonistas dos recetores da dopamina, com potencial para piorar os sintomas parkinsonianos. A quetiapina e a clozapina parecem ser menos propensas a precipitar o agravamento da doença de Parkinson.	Moderada	Forte
Gastrointestinal				
<u>Obstipação crónica</u>	Antimuscarínicos orais para a incontinência urinária: Darifenacina; Oxibutinina (oral) Tolterrodina; Tróspio BCCs não di-hidropiridinas Diltiazem; Verapamil Anti-histamínicos de 1ª geração: Clorofeniramina; Clemastina Difenidramina; Hidroxizina Prometazina; Triprolidina Anticolinérgicos e antiespasmódicos: ADTs (amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina e trimipramina) Antipsicóticos Alcalóides da beladona Butilescopolamina* Clidínio-clordiazepóxido	EVITAR exceto se não houver outras alternativas pois podem piorar a obstipação. Fármacos para a incontinência urinária (antimuscarínicos em geral) diferem na incidência de obstipação; a resposta é variável; deve-se considerar um fármaco alternativo se ocorrer obstipação.	Para a incontinência urinária: alta Todos os outros: moderada a baixa	Fraca
<u>História de úlcera gástrica ou duodenal</u>	AAS (> 325mg/dia) AINEs não COX-2 seletivos	EVITAR a menos que outras alternativas não sejam eficazes e o doente deve tomar um fármaco gastroprotetor (inibidor de bomba de prótons ou misoprostol); Pode agravar úlceras existentes ou causar úlceras novas ou adicionais.	Moderada	Forte
Rim e Trato Urinário				
<u>Doença renal crónica – (estádios IV e V)</u>	AINEs Triamtereno	EVITAR Podem aumentar o risco de lesão renal.	AINEs: moderada Triamtereno: baixa	AINEs: forte Triamtereno: fraca
<u>Incontinência urinária em mulheres</u>	Estrogénio oral e transdérmico (exclui estrogénio intravaginal)	EVITAR nas mulheres. Agravamento da incontinência.	Alta	Forte
<u>Sintomas do trato urinário</u>	Anticolinérgicos inalados Fármacos anticolinérgicos, exceto	EVITAR nos homens. Podem diminuir o fluxo urinário e	Moderada	Agentes inalatórios: forte

<u>inferior,</u> <u>hiperplasia</u> <u>benigna da</u> <u>próstata</u>	antimuscarínicos para incontinência urinária (ver tabela 10)	causar retenção urinária.			Todos os outros: fraca
<u>Stress ou</u> <u>incontinência</u> <u>urinária mista</u>	Antagonistas α -adrenérgicos Doxazosina Terazosina	EVITAR em mulheres. Agravamento da incontinência urinária.		Moderada	Forte

AAS – Ácido acetilsalicílico; ADTs – Antidepressivos tricíclicos; AINEs – Anti-inflamatórios não esteróides; BCCs – Bloqueadores dos canais de cálcio; COX2 – Cicloxigenase 2

* Com AIM (autorização de introdução no mercado) e comercializado em Portugal, pertencente ao mesmo grupo farmacológico

A prescrição e cedência de medicamentos é uma componente fundamental na prestação de cuidados de saúde aos idosos, e a sua otimização deve ser uma preocupação de saúde pública. Cabe ao médico e ao farmacêutico, profissionais de saúde diretamente responsáveis por aquelas funções, garantir que todo o doente idoso faça o tratamento farmacológico mais adequado, eficaz e seguro, evitando os efeitos potencialmente nocivos que comprometem o seu bem-estar e a melhoria do estado patológico do doente.

2 JUSTIFICAÇÃO DO ESTUDO

Prescrever e ceder medicamentos que são potencialmente inapropriados para idosos aumenta o risco de desenvolver RAMs de tal forma que podem comprometer a eficácia e segurança da terapêutica, afetando desfavoravelmente a qualidade de vida do doente. Os riscos associados aos medicamentos são maiores nesta fase da vida, pois os idosos tornam-se mais vulneráveis devido às alterações fisiológicas associadas ao envelhecimento, à presença de comorbilidades e à polimedicação frequentemente instituída.

Face às evidências expostas na introdução da presente tese de mestrado, e estando a exercer funções nos Serviços Farmacêuticos do Hospital Sousa Martins da Unidade Local de Saúde da Guarda, E.P.E. (HSM-ULSG) como responsável pelo acompanhamento, por parte dos Serviços Farmacêuticos, do serviço de Medicina Interna – Medicina B – em que a taxa de internamento de pessoas idosas é de 84%, surgiu a necessidade de avaliar a utilização de PIMs neste grupo etário.

Esperando que no futuro, todos os profissionais de saúde estejam mais alerta quando prescreverem, cederem ou administrarem PIMs, proporcionado um uso do medicamento mais seguro e contribuindo para uma melhoria na qualidade de vida do idoso.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Estabeleceu-se como objetivo geral do presente trabalho avaliar o uso de PIMs em idosos após internamento no serviço de Medicina B do HSM–ULSG no ano de 2010, através da aplicação dos Critérios de Beers. Os critérios utilizados neste trabalho foram os da versão 2012, previamente adaptada para a realidade Portuguesa.

3.2 Objetivos Específicos

Concretamente, os objetivos específicos definidos ao delinear o trabalho conducente à presente tese de mestrado incluíram:

1. Adaptar os Critérios de Beers de 2012 a Portugal para posterior aplicação à população geriátrica internada no Serviço de Medicina do B do HSM–ULSG;
2. Caracterizar a população estudo;
3. Avaliar a percentagem de idosos a fazer tratamento com medicamentos inapropriados;
4. Identificar os PIMs mais frequentemente prescritos na população de idosos em estudo e qual a sua procedência (ambulatório ou hospital);
5. Relacionar o sexo, idade, patologia(s) e número de medicamentos totais com o número de PIMs;
6. Relacionar a(s) patologia(s) e/ou comorbidades com a classe de PIMs.
7. Identificar RAMs a PIMs na população teste, avaliar a sua prevalência e estudar a medida adotada pelo médico.

4 MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo, em que se analisaram os processos clínicos dos doentes de idade superior ou igual a 65 anos internados no Serviço de Medicina B do HSM-ULSG durante o ano de 2010 (Figura 3). Apenas foram utilizados no estudo idosos que tomavam algum medicamento, tendo sido 84% a taxa de internamento de doentes com idade igual ou superior a 65 anos.

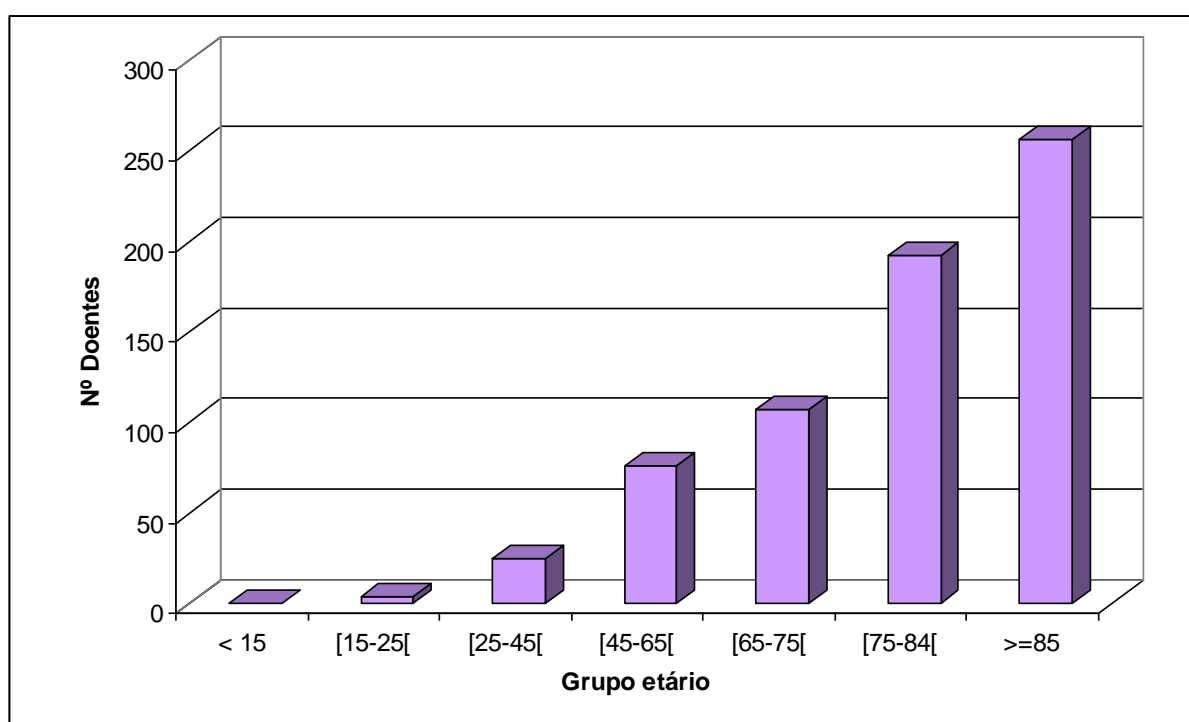


Figura 3 Distribuição dos doentes internados no serviço de Medicina B do HSM-ULSG no ano de 2010 de acordo com a idade

Para identificar os PIMs dentro da amostra de doentes em estudo foram utilizadas as Tabelas 10 e 11 dos Critérios de Beers – 2012, versão adaptada. A versão utilizada ao longo do estudo foi previamente adaptada da recente publicação de Beers *et al.* (2012) e da operacionalização para Portugal dos Critérios de Beers feita por Soares *et al.* (2008).

O Prontuário Terapêutico 10 (2011) e a base de dados Infomed do INFARMED foram utilizados para transpor os nomes comerciais para os respetivos princípios ativos e adaptar os Critérios de Beers para Portugal à semelhança do trabalho realizado por Soares *et al.* 2008. Para os grupos farmacológicos mencionados nos Critérios de Beers de 2012 identificaram-se os medicamentos com AIM e comercializados em Portugal, os quais foram

introduzidos na versão adaptada para Portugal, sendo excluídos os medicamentos sem AIM em Portugal. Foram ainda mantidas as razões que fundamentam o fato de um fármaco (ou classe farmacológica) ser considerado um medicamento potencialmente inapropriado, bem como as recomendações e força de evidência apresentadas na versão original.

Na identificação de possíveis RAMs associadas com a administração de PIMs foram consultados dados laboratoriais e o processo clínico do doente.

A análise estatística descritiva foi realizada com o programa Microsoft Office Excel 2010[®].

5 RESULTADOS

Foram analisados 206 processos clínicos, dos quais 87 (42,2%) pertenciam a doentes do sexo masculino e 119 (57,8%) a doentes do sexo feminino. A caracterização da amostra encontra-se descrita na Tabela 12.

A idade média dos doentes foi de 80,6 anos, sendo que, apesar de ter variado entre os 65 e os 99 anos, aproximadamente 46,6% da população tinha entre os 75 e os 84 anos. Relativamente ao tempo médio de internamento, a média deste foi de 15,1 dias, tendo variado entre 2 e 83 dias.

Tabela 12 Caracterização da população ($n=206$)

	Masculino	Feminino	Total
Número de doentes	87 (42,2%)	119 (57,8%)	206
Grupos Etários			
65 – 74 anos	26	22	48 (23,3%)
75 – 84 anos	42	54	96 (46,6%)
> 85 anos	19	43	62 (30,1%)
Tempo médio de internamento (dias)	15,1	15,2	15,1
Média de patologias/comorbilidades por doente	5,5	5,6	5,6
Patologias/comorbilidades mais comuns			
<i>Sistema cardiovascular e sangue</i>			92,7%
Hipertensão arterial	45	58	103 (50,0%)
Insuficiência cardíaca	41	60	101 (49,0%)
Desequilíbrio hidroelectrolítico	23	46	69 (33,5%)
Anemia	19	31	50 (24,3%)
Fibrilhação auricular	17	23	40 (19,4%)
Hiperlipidemias	9	28	37 (18,0%)
Acidente vascular cerebral	6	11	17 (8,3%)
Cardiopatía isquémica	5	9	14 (6,8%)
<i>Sistema digestivo</i>			55,3%
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	17	38	55 (26,7%)
Obesidade	7	10	17 (8,3%)
Litíase biliar	5	6	11 (5,3%)
Pancreatite aguda	5	3	8 (3,9%)
Hérnia do hiato	3	3	6 (2,9%)
Cirroze hepática	5	0	5 (2,4%)
Gastrite	3	2	5 (2,4%)

<i>Infeções</i>			43,7%
Infeção trato respiratório	22	35	57 (27.7%)
Infeção trato urinário	23	18	41 (19.9%)
Sepsis	5	6	11 (5,3%)
<i>Sistema Genito-urinário</i>			40,8%
Insuficiência renal aguda	23	19	42 (20.4%)
Insuficiência renal crónica	9	22	31 (15,0%)
Hiperplasia benigna próstata	13	0	13 (6,3%)
Doença renal hipertensiva	2	6	8 (3,9%)
Transtorno não especificado do rim e/ou do ureter	0	7	7 (3,4%)
<i>Sistema Nervoso</i>			32,0%
Demência senil	11	16	27 (13.1%)
Doença de Parkinson	7	7	14 (6.8%)
Síndrome de dependência do álcool	10	0	10 (4,9%)
Doença de Alzheimer	5	3	8 (3,9%)
<i>Sistema Respiratório</i>			26,7%
Insuficiência respiratória	11	8	19 (9,2%)
Doenças do aparelho respiratório	7	9	16 (7.8%)
Derrame pleural	5	7	12 (5.8%)
Doença pulmonar obstrutiva crónica	5	5	10 (4.9%)
<i>Sistema Músculo-esquelético</i>			19,9%
Rabdomiólise	9	15	24 (11.7%)
Quedas e/ou fraturas	2	3	5 (2.4%)
<i>Neoplasias</i>			12,1%
Neoplasia do sistema digestivo	3	8	11 (5.3%)
<i>Sistema Hormonal</i>			9,2%
Hipotiroidismo	1	13	14 (6.8%)

Cada doente apresentou, em média, 5,6 patologias/comorbilidades, sendo a mais frequente a hipertensão arterial, observada em 103 doentes. Interessante de destacar que todos os doentes apresentaram mais do que uma patologia/comorbilidade.

O sistema cardiovascular e o sangue são os sistemas orgânicos que englobam maior número de diagnósticos, tendo sido apresentados por 92,7% dos doentes da população teste, seguidos do sistema digestivo e das infeções. Outras patologias/comorbilidades para além das indicadas na Tabela 12 foram ainda observadas, contudo não foram aqui consideradas pela sua baixa frequência, estando presentes numa percentagem residual (inferior a 2%) da população total dos doentes.

A análise efetuada aos 206 doentes teve por base a adaptação dos Critérios de Beers de 2012 para Portugal realizada conforme descrito na secção *Métodos* e os medicamentos que fazem parte do Formulário Hospitalar do HSM-ULSG. Desta forma os PIMs existentes no HSM-ULSG estão expostos na Tabela 13.

Tabela 13 Medicamentos potencialmente inapropriados existentes no HSM-ULSG, segundo os Critérios de Beers 2012 – versão adaptada para a realidade Portuguesa apresentados na Tabela 10

Ácido acetilsalicílico	Diltiazem	Lorazepam	Piroxicam
Alprazolam	Dimetindeno	Maprotilina	Prometazina
Amiodarona	Dipiridamol	Mebeverina	Propafenona
Amissulprida	Dosulepina	Megestrol	Quetiapina
Amitriptilina	Espironolactona >25mg/dia	Melperona	Rilmenidina
Aripiprazol	Estazolam	Metildopa	Risperidona
Biperideno	Fenobarbital	Metoclopramida	Sotalol
Bromazepam	Flecainida	Mexazolam	Sulpirida
Brotizolam	Flufenazina	Midazolam	Teofilina
Butilescopolamina	Flupentixol	Mirtazepina	Tiapride
Ciamemazina	Flurazepam	Naproxeno	Ticlopidina
Clemastina	Glibenclamida	Nifedipina libertação imediata	Tiocolquicósido
Clomipramina	Halazepam	Nimesulide	Tramadol
Clonazepam	Haloperidol	Nitrofurantoína	Trihexifenidilo
Clonidina	Hidroxizina	Olanzapina	Verapamil
Clorazepato	Ibuprofeno	Oxazepam	Zolpidem
Cloropromazina	Indometacina	Paliperidona	Ziprasidona
Cloxazolam	Insulina	Perfenazina	Zuclopentixol
Clozapina	Isoxsuprina	Perfenazina-amitriptilina	
Diazepam	Levomepromazina	Petidina	
Digoxina >0,125mg/dia	Loflazepato de etilo	Pimozide	

Foram analisados 4131 prescrições e identificadas 291 prescrições com PIMs, podendo estas ter sido feitas por médicos distintos e podem não coincidir no tempo.

Ao analisar os dados obtidos, aplicando os Critérios de Beers – 2012, versão adaptada a Portugal (Tabela 10) e os PIMs existentes no HSM-ULSG (Tabela 13), verificou-se que a 149 dos 206 doentes investigados foi prescrito pelo menos um PIM, que corresponde a aproximadamente 72,3% da amostra. A percentagem de doentes do sexo feminino com prescrição de PIMs foi muito similar à de doentes do sexo masculino. No que diz respeito ao grupo etário, o dos 65 aos 74 anos foi o que apresentou maior prevalência de prescrições de PIMs, com uma percentagem de aproximadamente 77,1% (Tabela 14).

Tabela 14 Distribuição da prescrição de medicamentos potencialmente inapropriados de acordo com a faixa etária

	Masculino	Feminino	Total
N.º de doentes	87 (42,2%)	119 (57,8%)	206
65 – 74 anos	26	22	48 (23,3%)
75 – 84 anos	42	54	96 (46,6%)
> 85 anos	19	43	62 (30,1%)
N.º de doentes com prescrição de PIMs	63 (72,4%)	86 (72,3%)	149 (72,3%)
65 – 74 anos	20	17	37 (77,1%)
75 – 84 anos	28	41	69 (71,9%)
> 85 anos	15	28	43 (69,4%)

Tendo em conta o número de prescrições de PIMs para cada doente, os 149 doentes em estudo foram divididos em três categorias: com uma prescrição de PIM (43,6%), duas prescrições (27,5%) e 3 ou mais prescrições (28,9%). A distribuição destes grupos considerando particularmente cada faixa etária está apresentada na Figura 4.

O número de PIMs prescritos ao mesmo doente, no período de internamento, variou entre 1 e 5. Mais especificamente, 3 doentes tiveram prescrição de 5 PIMs.

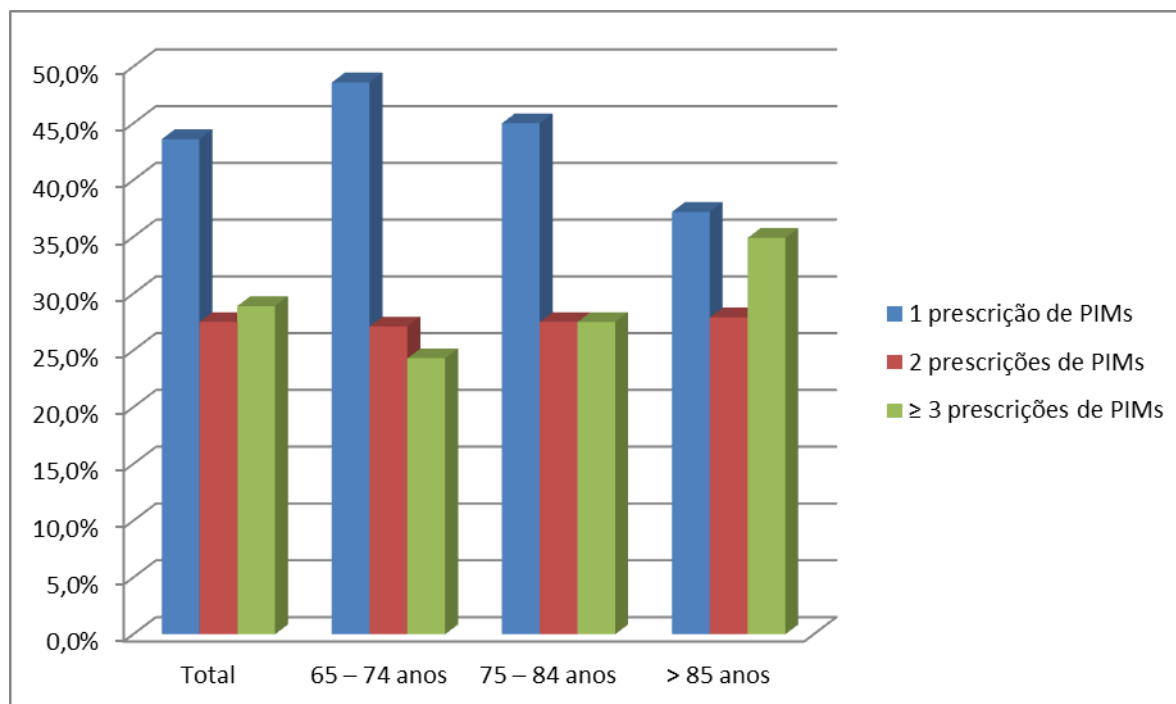
**Figura 4** Distribuição do número de prescrições de medicamentos potencialmente inapropriados dentro de cada faixa etária

Tabela 15 Categoria e/ou princípios ativos de medicamentos potencialmente inapropriados mais prescritos, respetiva força de recomendação de acordo com o Critérios de Beers 2012 (versão adaptada) e a origem da prescrição desse medicamento.

Medicamentos	Total	Origem da Prescrição		Força de recomendação
		Ambulatório	Hospital	
<u>AINEs orais não seletivos das COXs</u>	12 (4,1%)	1	11	Forte
AAS > 325mg/dia	1	0	1	
Diclofenac	7	1	6	
Ibuprofeno	1	0	1	
Naproxeno	3	0	3	
<u>Benzodiazepinas</u>	73 (25,1%)	31	42	Forte
<i>Ação curta / intermédia:</i>				
Alprazolam	8	6	2	
Lorazepam	17	11	6	
Oxazepam	35	10	25	
<i>Longa duração de ação:</i>				
Clonazepam	2	2	0	
Diazepam	10	1	9	
Mexazolam	1	1	0	
<u>Antiarrítmicos (Classe Ia, Ic, III)</u>	11 (3,8%)	2	9	Forte
Amiodarona	10	1	9	
Sotalol	1	1	0	
<u>Antiespasmódicos</u>	5 (1,7%)	0	5	Forte
Butilescopolamina	5	0	5	
<u>Anti-histamínicos de 1ª geração</u>	13 (4,5%)	1	12	Forte
Hidroxizina	13	1	12	
<u>Antipsicóticos</u>	80 (27,5%)	4	76	Forte
Haloperidol	35	0	35	
Melperona	32	0	32	
Pimozide	1	1	0	
Quetiapina	1	1	0	
Risperidona	3	2	1	
Tiapride	8	0	8	
<u>Outros</u>				
Digoxina >0,125mg/dia	20 (6,9%)	4	16	Forte
Espironolactona >25mg/dia	21 (7,2%)	2	19	Forte
Megestrol	2 (0,7%)	1	1	Forte
Metoclopramida	51 (17,5%)	0	51	Forte
Nidefipina libertação imediata	1 (0,3%)	0	1	Forte
Nitrofurantoina	2 (0,7%)	0	2	Forte
Total de prescrições de PIMs	291 (100%)	46 (15,8%)	245 (84,2%)	

AAS – Ácido acetilsalicílico

Como tem vindo a ser referido, a análise dos PIMs prescritos feita ao longo deste trabalho de mestrado baseou-se nos Critérios de Beers de 2012 adaptados para Portugal. Os resultados apresentam-se sumariados na Tabela 15. Da sua análise verifica-se que a classe farmacoterapêutica dos PIMs com maior número de prescrições no serviço de Medicina B do HSM-ULSG no ano de 2010 foi a dos antipsicóticos, com 27,5% das 291 prescrições seguida das benzodiazepinas com 25,1%. Entre os princípios ativos considerados inapropriados observou-se que o mais prescrito é a metoclopramida, com 18% das prescrições totais, seguindo-se o oxazepam e o haloperidol ambos com aproximadamente 13% (Figura 5).

Interessante ainda destacar que todos os PIMs estão associados a uma força de recomendação forte, sendo também evidente que 84,2% das prescrição de PIMs teve origem hospitalar enquanto, apenas, 15,8% teve origem no ambulatório.

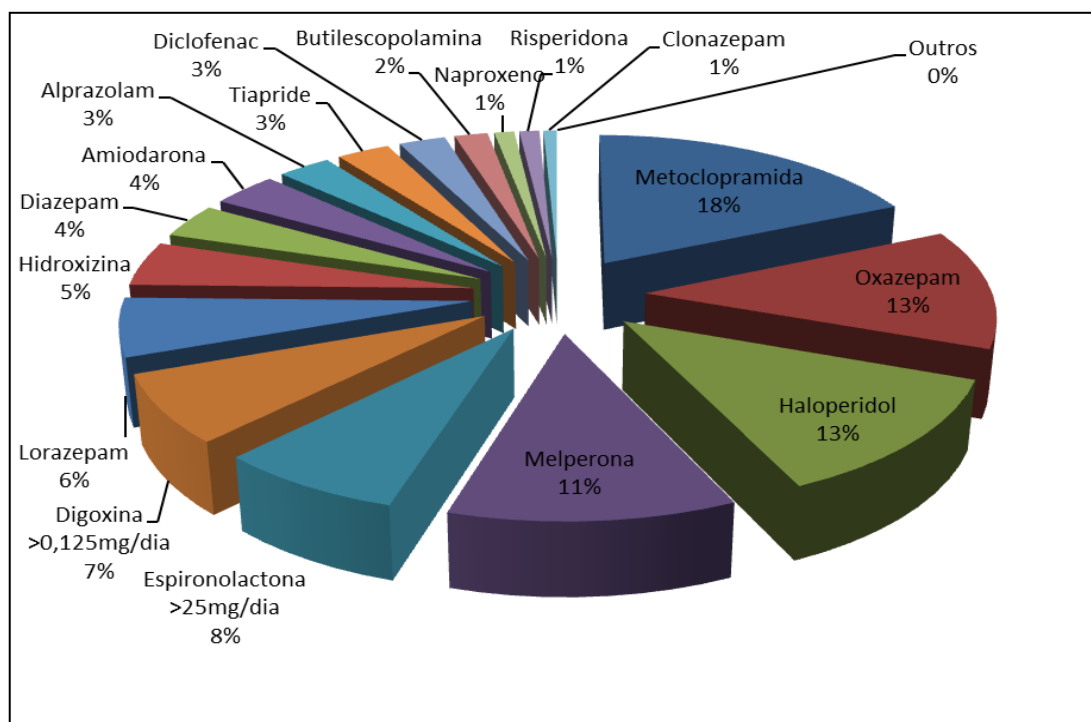


Figura 5 Gráfico representativo da percentagem de prescrições de princípios ativos potencialmente inapropriados na população em estudo, de acordo com a tabela 10 dos Critérios de Beers – versão adaptada.

Segundo os Critérios de Beers – 2012, o uso de PIMs pode estar relacionado com as patologias/síndromes, podendo ocorrer uma exacerbação destas. Por esta razão, foi feita a análise da prescrição de PIMs nos idosos internados no serviço de Medicina B do HSM – ULSG tendo por base a Tabela 11, dos Critérios de Beers, 2012 – versão adaptada. Os resultados estão apresentados na Tabela 16, verificando-se o maior número de prescrições

de PIMs em situações de “demência e transtorno cognitivo”. O medicamento mais prescrito foi o haloperidol, com 11 prescrições, estando prescrito em 3 das 6 patologias/síndromes (Figura 6).

Tabela 16 Prescrição de medicamentos potencialmente inapropriados considerando a Patologia ou Síndrome do doente (segundo a Tabela 11 adaptada dos Critérios de Beers – 2012)

Patologia ou Síndrome	N.º Doentes	Nº Doentes com prescrições de PIMs	Nº de Prescrições de PIMs
Insuficiência Cardíaca	101	3	4
Síncope	1	0	0
Convulsões / epilepsia	2	0	0
Demência e transtorno cognitivo	24	18	24
História de fraturas e quedas	3	2	4
Doença de Parkinson	15	7	11
Obstipação crónica	4	0	0
História de úlcera gástrica ou duodenal	2	1	2
Doença renal crónica –(estádios IV e V)	30	0	0
Hiperplasia benigna da próstata	13	1	1

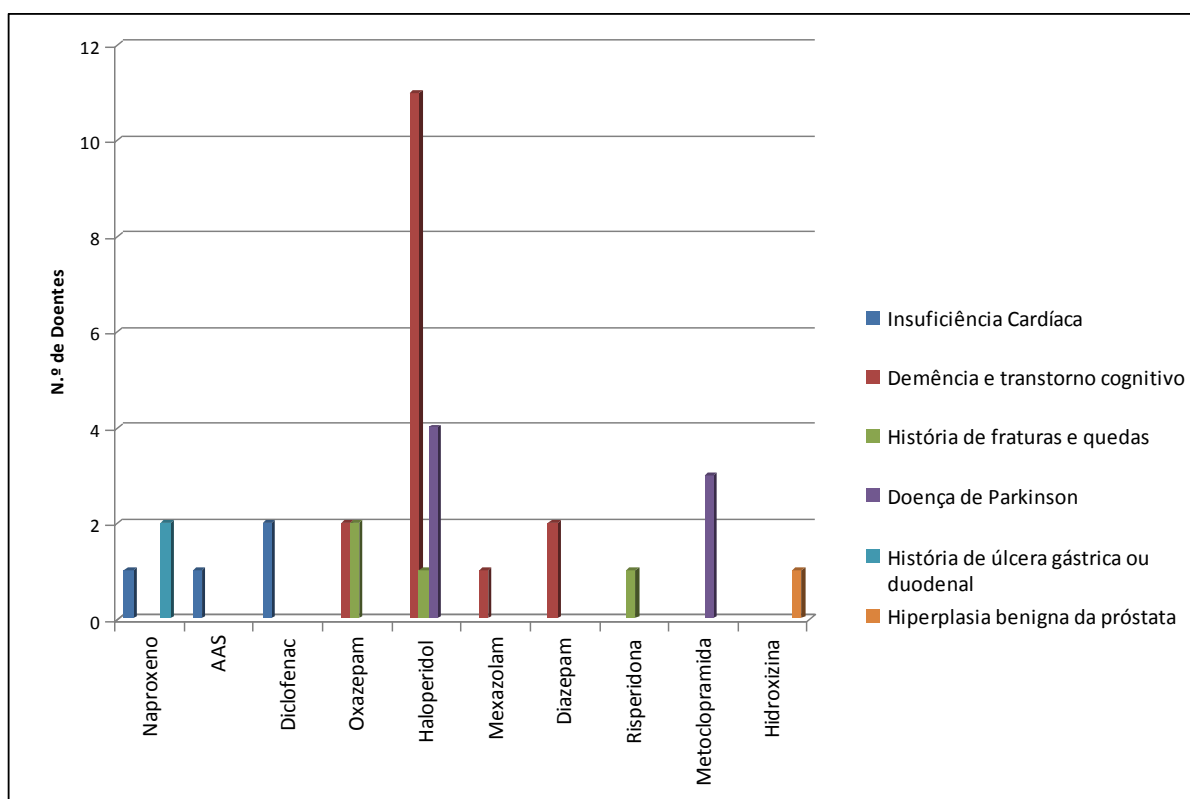


Figura 6 Distribuição das prescrições de medicamentos potencialmente inapropriados por patologia/síndrome (segundo a Tabela 11); AAS – ácido acetilsalicílico

Após a análise da prescrição de PIMs em idosos, foi feito um estudo sobre o aparecimento de RAMs, eventualmente desencadeadas pela administração destes medicamentos.

Das prescrições de PIMs nos idosos, 49 corresponderam a prescrições em SOS, destacando-se o haloperidol (29), metoclopramida (11), diazepam (3), butilescopolamina (3), melperona (2) e hidroxizina (1).

Na análise do aparecimento de RAMs estas prescrições foram excluídas, pois nem sempre são administrados, pelo que dos 149 doentes com prescrições de PIMs apenas 139 foram seguramente administrados com o medicamento.

Na consulta do processo do doente verificou-se que não havia muitos registos referentes ao aparecimento de RAMs. O registo das RAMs foi separado em 3 grupos: sim, aparecimento de RAM; não, não aparecimento de RAM e não observado, quando não havia registo no processo ou não havia dados laboratoriais que identificassem RAMs. A observação de eventuais RAMs só foi considerada como existindo se os dados laboratoriais o confirmassem e se após a introdução de um PIM surgisse um efeito adverso que estivesse relacionado com o mesmo.

Na Figura 7 encontra-se a distribuição do registo de prescrições e, em apenas 7% das prescrições de PIMs se verificou a presença de eventuais RAMs associadas à administração destes medicamentos.

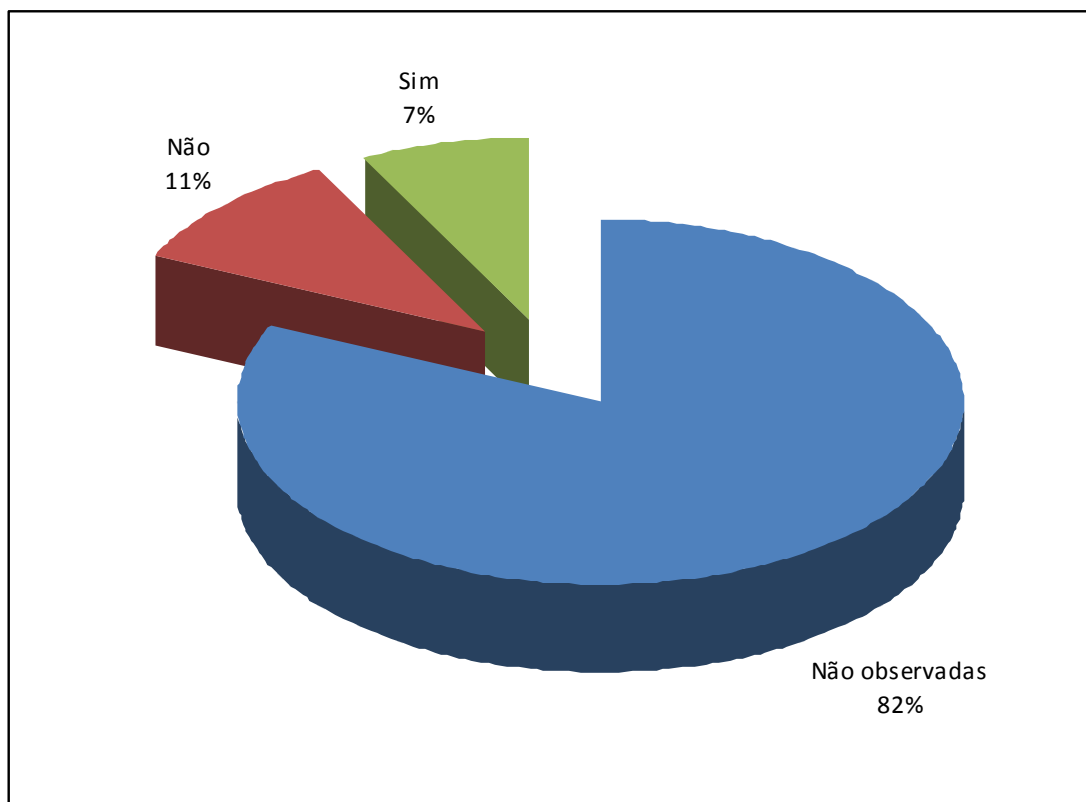


Figura 7 Distribuição do registo de reações adversas a medicamentos após consulta do processo clínico do doente.

Observou-se que o sexo feminino e o grupo etário dos 65 – 74 anos tiveram uma maior prevalência no aparecimento de eventuais RAMs (Figura 17).

Tabela 17 Distribuição de reações adversas a medicamentos associadas à administração de medicamentos potencialmente inapropriados por grupo etário e sexo

	Masculino	Feminino	Total
N.º de doentes com administração de PIMs	59 (42,4%)	80 (57,6%)	139
65 – 74 anos	19	16	35 (25,2%)
75 – 84 anos	26	39	65 (46,8%)
> 85 anos	14	25	39 (28,0%)
N.º de doentes com RAMs devido à administração de PIMs	7 (11,9%)	11 (13,8%)	18 (12,9%)
65 – 74 anos	3	2	5 (14,3%)
75 – 84 anos	1	7	8 (12,3%)
> 85 anos	3	2	5 (12,8%)

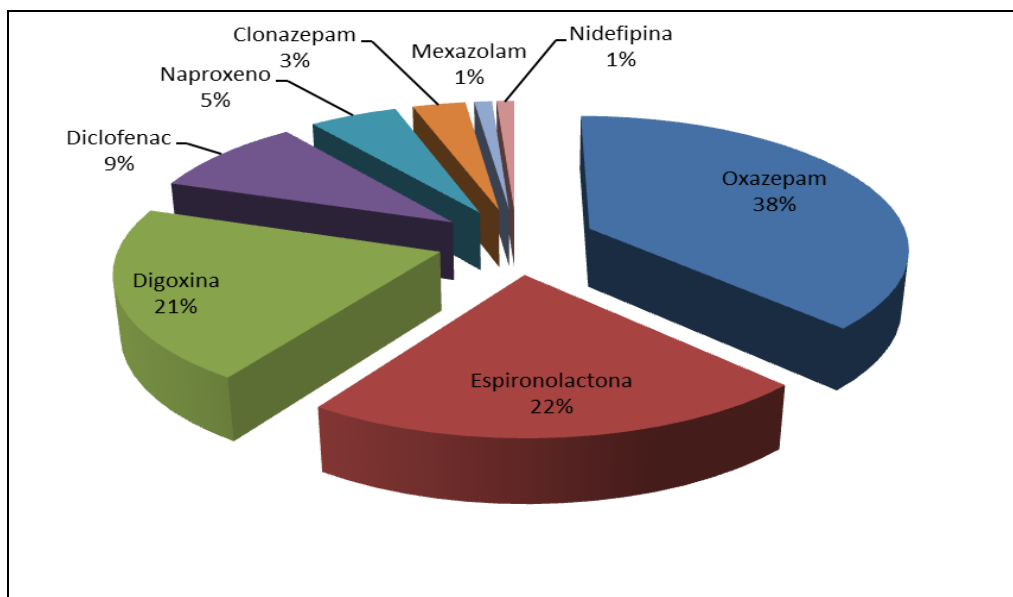


Figura 8 Distribuição da prescrição de medicamentos potencialmente inapropriados que originaram eventuais reações adversas a medicamentos após a administração nos doentes em estudo

Entre os PIMs mais prescritos que eventualmente originaram RAMs destaca-se o oxazepam, com 38% das prescrições, seguido da espironolactona e digoxina, com 22 e 21%, respetivamente (Figura 8). Mas foi com a digoxina que se observou a maior prevalência de RAMs, afetando 6 doentes (30%), enquanto o oxazepam teve uma prevalência de apenas 8,3% (Tabela 18).

Tabela 18 Identificação dos medicamentos potencialmente inapropriados que eventualmente originaram reações adversas a medicamentos, número de prescrições e doentes associados.

PIMs	N.º de Doentes	N.º de Doentes com RAMs	N.º de Prescrições	N.º RAMs	Força de recomendação
Clonazepam	2	1	3	1	Forte
Diclofenac	6	2	9	3	Forte
Digoxina >0,125mg/dia	17	6	20	6	Forte
Espironolactona > 25mg/dia	12	2	21	2	Forte
Mexazolam	1	1	1	1	Forte
Naproxeno	3	1	5	1	Forte
Nidefipina libertação imediata	1	1	1	1	Forte
Oxazepam	35	3	36	3	Forte

Das 18 RAMs observadas apenas em 11 se verificou atuação por parte do médico; 3 levaram à suspensão do PIM; 3 à introdução de outro medicamento para tratar a RAM e 5 conduziram à redução da dose de PIM administrada.

As RAMs que levaram à suspensão do PIM estão relacionadas com os medicamentos digoxina, espironolactona e diclofenac. No que se refere à introdução de outro medicamento para tratar a RAM esta está relacionada com os PIMs diclofenac e naproxeno, tendo sido administrado o inibidor da bomba de prótons, omeprazol e um protetor da mucosa gástrica, o sucralfato. A espironolactona e a digoxina conduziram a RAMs em que o médico reduziu a dose administrada.

6 DISCUSSÃO

A elevada incidência (84%) de doentes idosos no Serviço de Medicina B do HSM-ULSG bem como a consciencialização que existem vários fármacos potencialmente inapropriados nos idosos que podem comprometer a sua vida impulsionaram o desenvolvimento da investigação aqui apresentada com o objetivo de caracterizar a prescrição de PIMs neste serviço. É necessário que os medicamentos sejam prescritos dentro de critérios de uso racional, ou seja, a sua seleção deve basear-se na eficácia do medicamento e na sua segurança, assim como num adequado ajuste da posologia, que permita obter o máximo benefício possível com um mínimo de risco, especialmente nos doentes idosos que apresentam uma maior sensibilidade a reações adversas e interações.⁹³ Daí a grande relevância e importância desta investigação, pois espera-se que com ela seja possível otimizar a farmacoterapia instituída ao idoso.

Neste trabalho decidiu-se utilizar a última versão dos Critérios de Beers recentemente descritos na bibliografia (2012). Contudo, os medicamentos aí incluídos estão comercializados nos Estados Unidos da América, não estando muitos deles comercializados no nosso país. Por outro lado existem fármacos com AIM em Portugal que não são indicados por Beers *et al.* Apesar de existir um estudo sobre a operacionalização dos mesmos para Portugal, este diz respeito à versão de 2003, pelo que a primeira parte do trabalho consistiu na adaptação dos Critérios de Beers definidos em 2012 para Portugal que foi então utilizada para identificar PIMs na amostra de doentes idosos internados no Serviço de Medicina B do HSM-ULSG.

Os 206 doentes da amostra teste estiveram, em média, 15,1 dias internados no serviço de Medicina B (Medicina Interna) do HSM-ULSG, sendo que aproximadamente 72,3% foram prescritos com PIMs. Esta prescrição é indubitavelmente bastante elevada e alerta desde logo para uma exposição dos idosos a riscos graves e eventualmente fatais que pode (e deve) ser evitada. Dado que não há até ao momento qualquer lista pré-existente no HSM-ULSG que proponha a não utilização de PIMs em doentes idosos, estes valores elevados podem advir desse facto.

Efectivamente, os Critérios de Beers foram recentemente actualizados em 2012, sendo a versão anterior datada de 2003. Nesta nova actualização foram incluídos novos medicamentos e novas classes farmacoterapêuticas.⁸⁹ De entre elas destacam-se os antipsicóticos que, no presente estudo, representaram a maior prevalência de prescrições de

PIMs (27,5%) logo seguida pelas benzodiazepinas (25,1%). Da pesquisa bibliográfica realizada durante a elaboração desta dissertação não foram encontrados estudos em que os Critérios de Beers de 2012 tivessem sido aplicados, não tendo sido por isso possível estabelecer comparações com os resultados aqui obtidos. No entanto, é de salientar que a eventual comparação entre diferentes estudos neste âmbito é pouco eficaz e até um pouco inúteis devido às significativas diferenças das características das populações, metodologias e as tabelas dos Critérios de Beers aplicadas, sendo que a maioria dos estudos utilizam apenas os critérios "independentes do diagnóstico".⁸⁷

Todavia, é de referir que, se tivesse sido aplicada a versão de 2003 dos Critérios de Beers, a percentagem de prescrição de PIMs no serviço de Medicina B do HSM-ULSG, diminuía significativamente para 33,5%. A principal razão subjacente a esta constatação fica-se a dever ao fato de na atual versão (2012), terem sido introduzidas ou redimensionadas algumas classes farmacoterapêuticas, como sucede com os antipsicóticos (introduzida de raiz) e com as benzodiazepinas (inclusão de todas, independentemente da sua duração de ação), tendo sido essencialmente estas duas alterações que fizeram com que a incidência da prescrição de PIMs aumentasse de 33,5% para 72,3%. Aquele valor está em concordância com os referidos por Corsonello *et al.* (2009), segundo os quais, em doentes idosos hospitalizados, a prevalência do uso de PIMs de acordo com os Critérios de Beers (2003) se encontra entre 16 e 49%.⁷² Os próprios Critério de Beers definidos em 2012 fazem referência a valores semelhantes aos anteriores.^{89,94} Assim, se os Critérios de Beers – 2003 tivessem sido aplicados na análise da amostra em estudo, a classe farmacoterapêutica com maior número de prescrições de PIMs seria a das benzodiazepinas, o que também estaria em linha com um estudo realizado em amostras de doentes de um hospital brasileiro.⁹⁵ Neste estudo a média de idade da amostra foi de 78,9 anos, a prevalência da prescrição de PIMs foi de 51,2% e o PIM mais prescrito foi o diazepam com 39,4% das prescrições.

Existe uma grande diferença entre o número de prescrições com origem no ambulatório e as que tiveram origem hospitalar, sendo claramente superior a nível hospitalar provavelmente pelo fato de nos processos dos doentes nem sempre constar a medicação que o doente faz no domicílio.

Focando-nos particularmente nos antipsicóticos por terem sido o grupo farmacológico de PIMs mais prescrito, Beers *et al.* (2012) e Pham *et al.* (2007) salientam que o uso destes fármacos pode ser inapropriado em idosos com demência por estar associado a um aumento do risco de AVCs e inclusivamente ao aumento da mortalidade.^{89,93} Neste estudo não foi possível estabelecer esta ligação, por falta de dados e por não se seguirem os

doentes após a alta clínica. Segundo Pham *et al.* (2007) os antipsicóticos devem ser administrados em episódios psicóticos agudos, psicose atípica, psicose reativa, transtorno delirante, doença de Huntington, síndromes mentais orgânicos associados a comportamentos psicóticos e/ou agitados, transtorno psicótico de humor e esquizofrenia. No entanto, essa indicação não existe quando estamos perante comportamentos agitados que não são perigosos para o próprio ou para os outros, ansiedade, depressão sem psicose, indiferença ao meio envolvente, insónia, nervosismo, insociabilidade e inquietação. É contudo interessante de referir que muitas vezes estes fármacos são utilizados no meio hospitalar como ansiolíticos, o que deverá acontecer em situações muito bem definidas, pois a relação risco-benefício da sua utilização com estas finalidades é muito diferente da relação risco-benefício no tratamento da psicose. A relação risco-benefício em cada uma das potenciais indicações terá que ser ponderada.⁹¹

O segundo grupo farmacológico de PIM com maior prevalência foi o das benzodiazepinas, por poderem provocar uma sedação excessiva, alterações psicomotoras, falta de coordenação que podem levar a quedas e, subsequentemente, ao aumento do número de idosos hospitalizados. Isto acontece não só porque, conforme referido na *Introdução* desta tese, os idosos, em geral, são mais sensíveis aos efeitos da medicação depressora ou estimulante do SNC, mas também porque o metabolismo das benzodiazepinas no idoso é mais lento do que no adulto jovem, prolongando o tempo de semi-vida. Recentemente demonstrou-se que os idosos beneficiam significativamente da descontinuação das benzodiazepinas e apresentam um menor risco de quedas, perturbações cognitivas e menor taxa de mortalidade.⁹⁶ Desta forma, a administração de benzodiazepinas a idosos só deve ser feita quando extremamente necessário, preferindo sempre as de semi-vida curta e intermédia.

É importante evidenciar que o grupo das benzodiazepinas também foi sujeito a alterações com a nova atualização de Beers. Em 2003 faziam parte da lista de PIMs as benzodiazepinas de curta duração de ação em doses elevadas e as de longa duração, pois as benzodiazepinas de curta duração de ação não originam metabolitos ativos e por isso estavam associadas a um menor risco para os idosos. Porém, em 2012, foram incluídas todas as benzodiazepinas, independentemente da sua duração de ação, nos Critérios de Beers. Esta diferença pode ser assim considerada como outra das responsáveis pela redução do número de PIMs registados considerando os critérios de 2003 em comparação com os utilizados neste trabalho que são referentes ao ano 2012. No presente estudo verificou-se que a benzodiazepina que mais terá provocado eventuais RAMs foi o oxazepam, uma

benzodiazepina de intermédia duração de ação. Dentro das sub-classes das benzodiazepinas, as de ação curta / intermédia foram prescritas mais vezes do que as de longa duração de ação (33 *versus* 9), destacando-se o oxazepam por ter sido a benzodiazepina mais prescrita. Os dados apresentados pelo Observatório do Medicamento e dos Produtos de Saúde, indicam que, a nível do ambulatório, as benzodiazepinas mais consumidas são o alprazolam, o lorazepam (ambas de acção curta/intermédia) e o diazepam (longa duração de acção).⁹⁷ E de fato, recorrendo aos dados da Tabela 15, torna-se evidente que a benzodiazepina com maior número de prescrições de origem no ambulatório foi o lorazepam.

Há fármacos que podem ser prescritos com elevada segurança aos idosos como alternativa às benzodiazepinas em situações de ansiedade e sintomas ansiogénicos. Nomeadamente, recomenda-se a buspirona, uma azopirona capaz de reduzir a ansiedade sem provocar sedação, dependência nem síndrome de abstinência.⁹¹

Os anti-histamínicos foram a terceira classe farmacológica de PIMs mais prescritos aos doentes da amostra em análise, apresentando, todavia, numa incidência consideravelmente inferior (4.6%) àquelas observadas nas duas classes acima referidas. De fato, devido às suas potentes propriedades anticolinérgicas, muitos anti-histamínicos de primeira geração apresentam efeitos secundários graves como confusão mental, boca seca e obstipação, estando por isso contra-indicada a sua administração a idosos (Tabela 10). Desta forma, devem ser usados outros anti-histamínicos não colinérgicos que apresentem menos incidência de quadros de confusão ou delírio nos idosos. Mesmo assim, da análise da amostra em estudo, verificou-se que a hidroxizina foi prescrita com alguma frequência provavelmente para sedar os doentes.

Outra categoria utilizada numa percentagem similar à dos anti-histamínicos foi a dos AINEs, representando 4,1% dos PIMs administrados. Segundo Beers et al (2012), alguns AINEs de longa ação, não seletivos das COX2 e usados prolongadamente são inapropriados nos idosos porque a inibição da síntese de prostaglandinas que medeia a ação anti-inflamatória é também responsável pela produção de graves efeitos adversos como por exemplo hemorragias gastrointestinais, insuficiência renal, hipertensão e insuficiência cardíaca. Para além disso são fármacos extensamente ligados às proteínas plasmáticas e por conseguinte estão frequentemente envolvidos em interações farmacológicas que ainda são mais prováveis de ocorrer em idosos que são frequentemente polimedicados. Assim sendo, deve-se restringir ao máximo o uso de AINEs nesta população, estando a sua prescrição justificada apenas em casos em que os benefícios superem claramente os riscos e depois de outras alternativas mais seguras, como o paracetamol, o metamizol ou os inibidores seletivos

da COX2 terem mostrado ser ineficazes. É fundamental que os prescritores e os farmacêuticos estejam alerta para a possibilidade de interações potencialmente perigosas entre os AINEs e outros fármacos comumente prescritos nos idosos e o uso de medicamentos gastroprotectores deve ser ponderado. É de referir, que nas 12 prescrições de AINEs, só em 2 não houve prescrição concomitante de um inibidor da bomba de prótons ou de um protetor da mucosa gástrica.

Em relação aos princípios ativos mais utilizados observou-se que o mais prescrito e potencialmente inapropriado foi a metoclopramida (18,0%).

A metoclopramida é um modificador da motilidade gástrica. Aumenta a motilidade por bloquear os recetores da dopamina, e exerce efeito antiemético central por atuar nos neurónios dopaminérgicos do centro desencadeador do vômito. Pelo seu mecanismo de ação e por passar a barreira hematoencefálica deve ser evitada nos idosos pois pode causar graves efeitos extrapiramidais, agitação psicomotora e discinesias (movimentos involuntários do corpo). Deve-se preferir outro antiemético/procinético, como por exemplo a domperidona que é desprovida dos efeitos extrapiramidais, pois não atravessa a barreira hematoencefálica.⁹¹

Um dos maiores perigos de administração de PIMs a idosos está relacionado com o desenvolvimento de graves RAMs que põem em risco a vida do doente e, por essa razão, pareceu fulcral identificar eventuais RAMs a PIMs na população teste, avaliar a sua prevalência e estudar a medida adotada pelo médico.

Um dos fatores de risco para o aparecimento de RAMs é o sexo, existindo uma maior prevalência no sexo feminino, isto porque as mulheres geralmente usam mais os serviços de saúde e tomam mais medicamentos que os homens. A farmacocinética dos fármacos também ocorre de forma diferente dos homens, pelas diferenças da massa corporal⁹⁸ e, de fato, no presente estudo, essa prevalência também foi encontrada, tendo o sexo feminino uma prevalência de 13,8% e o masculino de 11,9%.

A identificação de RAMs foi feita face a duas situações distintas: uma em que se recorreu observação de valores laboratoriais, como no caso da digoxina e da espironolactona por análise dos valores da digoxinémia e de potássio sérico, respetivamente; e outra em que se relacionou a administração do PIM e o aparecimento de efeitos adversos registados no processo clínico do doente. Os fármacos aos quais foram associadas eventuais RAMs incluíram a digoxina em doses superiores a 0,125mg/dia (6), oxazepam (3), diclofenac (3), espironolactona em doses superiores a 25mg/dia (2), clonazepam (1), mexazolam (1), naproxeno (1) e a nifedipina de libertação imediata (1).

Os fármacos que originaram RAMs, confirmadas pelos resultados laboratoriais, foram a digoxina e a espironolactona.

A digoxina é um fármaco do grupo dos digitálicos que para além do efeito inotrópico positivo reduz a taquiarritmia supraventricular associada à insuficiência cardíaca, melhorando a capacidade dinâmica do coração. Para além da digoxina, existe a metildigoxina. Os efeitos farmacológicos são semelhantes, mas a farmacocinética é diferente. Enquanto a digoxina é eliminada por via renal, a metildigoxina é eliminada por via hepática.⁹¹ No caso da digoxina as 6 RAMs observadas foram por aumento da digoxinémia, tendo em 4 casos o médico diminuído a dose para 0,125mg/dia, num caso suspenso o fármaco e noutro não tendo apresentado qualquer alteração. Só um dos doentes estava diagnosticado como insuficiente renal crónico. A digoxina é um medicamento eliminado por via renal e que apresenta uma margem terapêutica estreita.⁹⁹ Dada a incidência e prevalência de insuficiência cardíaca no idoso (80,0%) não é de admirar que a digoxina seja um dos fármacos mais utilizados no idoso. A toxicidade associada à digoxina é comum nos idosos, pois as alterações associadas ao envelhecimento aumentam o tempo de semi-vida e diminuem o volume de distribuição da digoxina.¹⁰⁰

A espironolactona é um diurético poupador de potássio, e apresenta um efeito diurético fraco.⁹¹ Devido às alterações associadas ao envelhecimento no sistema renal, pode conduzir à acumulação de potássio no organismo, hipercaliémia. O potássio é o principal electrólito intracelular e a relação entre os níveis intra e extracelulares é o principal determinante do potencial eléctrico de membrana. Ao ocorrerem alterações na concentração extracelular o potencial de membrana é alterado, com alteração da condução nervosa, com repercussões na musculatura, com alterações no ritmo cardíaco.¹⁰¹ O uso da espironolactona provocou hipercaliémia em 2 doentes, estando um diagnosticado com insuficiência renal aguda, neste doente o médico suspenso a espironolactona e no outro doente houve uma redução para 25mg/dia.

A digoxina e a espironolactona são fármacos cuja farmacocinética está alterada no idoso, pois a sua excreção renal está diminuída, potenciando os seus efeitos adversos. Assim, são dois medicamentos que quando usados devem ser monitorizados.

Em relação ao clonazepam, após a sua administração o doente manteve-se sedado todo o dia, não se tendo suspenso o fármaco. Com o diclofenac ocorreu uma situação de aumento da hipertensão arterial, em que foi introduzido um anti-hipertensor e duas situações em que o doente referiu dores de estômago, uma levou à suspensão do PIM e outra levou à introdução de sucralfato. O mexazolam era um PIM prescrito do ambulatório

e o doente após a introdução deste teve uma queda no domicílio, mas não ocorreu suspensão do PIM. Com o naproxeno o doente referiu dor no estômago e foi introduzido o omeprazol. Em relação à administração de nifedipina de libertação imediata o doente sofreu de hipotensão. Ocorreram 2 situações em que o doente recorreu ao serviço de urgência, após sofrer uma queda. Verificou-se que ambos tomavam a mesma benzodiazepina, o oxazepam e, inclusivamente, durante o período de internamento foi registada uma queda após a introdução de oxazepam. Em nenhuma destas três situações houve suspensão do oxazepam.

Segundo a classificação de RAMs de Edwards *et al.* (2000)¹⁰² as RAMs associadas à digoxina e à espironolactona são do Tipo A, relacionadas com a dose do medicamento, e a atitude a tomar perante este tipo de RAM é a redução da dose ou mesmo a suspensão do medicamento.

A lista de medicamentos dos Critérios de Beers – 2012 não está associada à mortalidade hospitalar e ao período de internamento, sendo necessários mais estudos para estabelecer estas ligações.

7 CONCLUSÕES

A elaboração desta dissertação permitiu adaptar os Critérios de Beers publicados em 2012 para a realidade Portuguesa, pois muitos dos medicamentos referidos nas tabelas não têm AIM em Portugal, tendo sido por isso retirados da lista. Por sua vez, foram incluídos outros pertencentes à mesma classe farmacoterapêutica e que são comercializados em Portugal. Por outro lado, indiscutivelmente, os resultados apresentados ao longo deste trabalho servem de alerta para o significativo uso de PIMs em doentes idosos, podendo vir a suportar a implementação dos Critérios de Beers por médicos prescritores e outros profissionais de saúde de forma a melhorar e otimizar a farmacoterapia no doente.

Resumidamente, das conclusões mais relevantes de todo o estudo aqui apresentado, destacam-se:

- Na população em estudo verificou-se que 149 em 206 doentes (72,3%) da amostra tinha a prescrição de pelo menos um PIM;
- A classe farmacoterapêutica com maior número de prescrições foi a dos antipsicóticos (27,5%) e em segundo lugar surgem as benzodiazepinas (25,1%);
- De entre os princípios ativos mais prescritos destacam-se a metoclopramida (18,0%), o oxazepam e o haloperidol, ambos com 13,0%;
- Quando se analisa a prescrição de PIMs considerando a patologia/síndrome verifica-se que é a “demência e transtorno cognitivo” que apresenta uma maior prevalência de prescrição de PIMs, destacando-se o haloperidol;
- Da análise do aparecimento de eventuais RAMs verifica-se que o sexo feminino apresenta maior prevalência na prescrição de PIMs. De entre os PIMs que originaram eventuais RAMs o mais prescrito foi o oxazepam (36 prescrições), mas foi a digoxina que teve maior prevalência de RAMs (6/20 prescrições);

- Quando se analisa a atitude do médico face ao aparecimento de uma eventual RAM observa-se que das 18 RAMs observadas apenas em 11 se verificou atuação por parte do médico: 3 levaram à suspensão do PIM; 3 à introdução de outro medicamento para tratar a RAM e 5 conduziram à redução da dose de PIM administrada.

A prescrição de medicamentos em doentes e, em especial nos idosos, requer cuidados acrescidos. O farmacêutico hospitalar tem um papel importante na dispensa de medicamentos, deve estar alerta para estas questões de forma a minimizar os riscos para o doente.

O objetivo final da prescrição no idoso será manter o melhor tratamento com o menor número de medicamentos possível, usando doses adequadas e simplificando as pautas posológicas com o objetivo de reduzir a complexidade dos tratamentos, e diminuindo o aparecimento de possíveis RAMs.

Com esta avaliação da prescrição de PIMs no serviço de Medicina B do HSM-ULSG pretende-se que no futuro os profissionais de saúde estejam mais alertados para a utilização destes medicamentos aos doentes com idade ≥ 65 anos. O objetivo final será sempre tratar as patologias do doente, melhorando a qualidade de vida do doente com o mínimo de efeitos secundários, RAMs e toxicidade possíveis.

8 BIBLIOGRAFIA

1. Europeia U. 2012 - Ano Europeu do Envelhecimento Ativo e da Solidariedade entre Gerações. 2012; <http://europa.eu/ey2012/ey2012main.jsp?catId=971&langId=pt>. Accessed 29-08-2012.
2. INE. Dinâmicas Territoriais do Envelhecimento: análise exploratória dos resultados dos Censos 91 e 2001. *Revista de Estudos Demográficos*. 2004;36.
3. OMS. Ageing and Life Course <http://www.who.int/ageing/en/index.html>. 2012.
4. INE. Censos 2011 – Resultados Provisórios. 2011.
5. Gonçalves C, Carrilho M. Envelhecimento crescente mas espacialmente desigual. *Revista de Estudos Demográficos*. 2007;40:21-37.
6. INE. Estatísticas Demográficas 2010. 2012.
7. McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev*. Jun 2004;56(2):163-184.
8. Weinert BT, Timiras PS. Invited review: Theories of aging. *J Appl Physiol*. Oct 2003;95(4):1706-1716.
9. Franceschi C, Valensin S, Bonafe M, et al. The network and the remodeling theories of aging: historical background and new perspectives. *Exp Gerontol*. Sep 2000;35(6-7):879-896.
10. Vina J, Borras C, Miquel J. Theories of ageing. *IUBMB Life*. Apr-May 2007;59(4-5):249-254.
11. Mota M, Figueiredo P, Duarte J. Teorias biológicas do envelhecimento. *Revista Portuguesa de Ciências do Desporto*. 2004;4(1):81-110.
12. GEPEFE. Teorias Biológicas do Envelhecimento. <http://www.idosofisioabdala.com/86101/86122.html>. 23-05-2012.
13. Levin ER. Cell localization, physiology, and nongenomic actions of estrogen receptors. *J Appl Physiol*. Oct 2001;91(4):1860-1867.
14. Planas MCG. Farmacia Hospitalaria. *SEFH*. 2002;11:959-992.
15. Kriete A, Sokhansanj BA, Coppock DL, West GB. Systems approaches to the networks of aging. *Ageing Res Rev*. Nov 2006;5(4):434-448.
16. Maguire SSB. Physiology of ageing. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*. 2010;11:7:290-292.
17. Gava AZ, JN. Envelhecimento Celular. *Arq Ciênc. Saúde Unipar, Umuarama*. 2005;9(1):41-46.

18. Buja LM, Eigenbrodt ML, Eigenbrodt EH. Apoptosis and necrosis. Basic types and mechanisms of cell death. *Arch Pathol Lab Med.* Dec 1993;117(12):1208-1214.
19. Donate LE, Blasco MA. Telomeres in cancer and ageing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* Jan 12 2011;366(1561):76-84.
20. Toda N. Age-related changes in endothelial function and blood flow regulation. *Pharmacol Ther.* Feb 2012;133(2):159-176.
21. Robert L, Labat-Robert J, Robert AM. Physiology of skin aging. *Pathol Biol (Paris).* Jun 2009;57(4):336-341.
22. Zouboulis CC, Makrantonaki E. Clinical aspects and molecular diagnostics of skin aging. *Clin Dermatol.* Jan-Feb 2011;29(1):3-14.
23. Kanduc D, Mittelman A, Serpico R, et al. Cell death: apoptosis versus necrosis (review). *Int J Oncol.* Jul 2002;21(1):165-170.
24. Castledine G. Common Skin Problems: Assessing the Older Person. *Wound Essentials.* 2008;3:89-95.
25. Walter R, Whittlesea C. Clinical Pharmacy and Therapeutics, 5th edition. *Pauline Graham* 2012.
26. Raz N. Ageing and the Brain. *Encyclopedia of Life Sciences.* 2005:1-6.
27. Hindle JV. Ageing, neurodegeneration and Parkinson's disease. *Age Ageing.* Mar 2010;39(2):156-161.
28. Georgiou-Karistianis N, Tang J, Mehmedbegovic F, Farrow M, Bradshaw J, Sheppard D. Age-related differences in cognitive function using a global local hierarchical paradigm. *Brain Res.* Dec 8 2006;1124(1):86-95.
29. Bowie MW, Slattum PW. Pharmacodynamics in older adults: a review. *Am J Geriatr Pharmacother.* Sep 2007;5(3):263-303.
30. Wessells RJ, Bodmer R. Cardiac aging. *Semin Cell Dev Biol.* Feb 2007;18(1):111-116.
31. Guimarães S, Moura D, Soares da Silva P. Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas. 5ª edição. *Porto Editora.* 2006.
32. Esler M, Hastings J, Lambert G, Kaye D, Jennings G, Seals DR. The influence of aging on the human sympathetic nervous system and brain norepinephrine turnover. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* Mar 2002;282(3):R909-916.
33. Horan M. Physiology of ageing. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine.* 2003:337-338.
34. Larse P. A Review of Cardiovascular Changes in the Older Adult. *ARN Network.* 2008:3, 9.

35. Maruyama Y. Aging and arterial-cardiac interactions in the elderly. *Int J Cardiol.* Feb 23 2012;155(1):14-19.
36. Lakatta EG, Schulman S. Age-associated cardiovascular changes are the substrate for poor prognosis with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* Jul 7 2004;44(1):35-37.
37. Cheitlin MD. Cardiovascular physiology-changes with aging. *Am J Geriatr Cardiol.* Jan-Feb 2003;12(1):9-13.
38. Dodds C. Physiology of ageing. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine.* 2006;7:12:456-458.
39. Janssens JP. Aging of the respiratory system: impact on pulmonary function tests and adaptation to exertion. *Clin Chest Med.* Sep 2005;26(3):469-484, vi-vii.
40. Sharma G, Goodwin J. Effect of aging on respiratory system physiology and immunology. *Clin Interv Aging.* 2006;1(3):253-260.
41. Ruivo S, Viana P, Martins C, Baeta C. Effects of aging on lung function. A comparison of lung function in healthy adults and the elderly. *Rev Port Pneumol.* Jul-Aug 2009;15(4):629-653.
42. Russell RM. Changes in gastrointestinal function attributed to aging. *Am J Clin Nutr.* Jun 1992;55(6 Suppl):1203S-1207S.
43. Newton JL. Changes in upper gastrointestinal physiology with age. *Mech Ageing Dev.* Dec 2004;125(12):867-870.
44. Feldman M, Cryer B, McArthur KE, Huet BA, Lee E. Effects of aging and gastritis on gastric acid and pepsin secretion in humans: a prospective study. *Gastroenterology.* Apr 1996;110(4):1043-1052.
45. Salles N. Basic mechanisms of the aging gastrointestinal tract. *Dig Dis.* 2007;25(2):112-117.
46. Schmucker DL. Age-related changes in liver structure and function: Implications for disease ? *Exp Gerontol.* Aug-Sep 2005;40(8-9):650-659.
47. Schmitt R, Cantley LG. The impact of aging on kidney repair. *Am J Physiol Renal Physiol.* Jun 2008;294(6):F1265-1272.
48. Weinstein JR, Anderson S. The aging kidney: physiological changes. *Adv Chronic Kidney Dis.* Jul 2010;17(4):302-307.
49. Beers MH, Baran RW, Frenia K. Drugs and the elderly, Part I: The problems facing managed care. *The American journal of managed care.* Dec 2000;6(12):1313-1320.
50. Martin JE, Sheaff MT. Renal ageing. *J Pathol.* Jan 2007;211(2):198-205.

51. Zwergal A, Linn J, Xiong G, Brandt T, Strupp M, Jahn K. Aging of human supraspinal locomotor and postural control in fMRI. *Neurobiol Aging*. Jun 2012;33(6):1073-1084.
52. Lexell J. Evidence for nervous system degeneration with advancing age. *J Nutr*. May 1997;127(5 Suppl):1011S-1013S.
53. Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol*. Aug 2003;38(8):843-853.
54. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;57:1:6-14.
55. Bressler R, Bahl JJ. Principles of drug therapy for the elderly patient. *Mayo Clin Proc*. Dec 2003;78(12):1564-1577.
56. Timiras PS. *Physiological Basis of Aging and Geriatrics*. 4th ed 2007.
57. Turnheim K. Drug therapy in the elderly. *Exp Gerontol*. Nov-Dec 2004;39(11-12):1731-1738.
58. Turnheim K. Drug dosage in the elderly. Is it rational? *Drugs Aging*. Nov 1998;13(5):357-379.
59. Kinirons MT, O'Mahony MS. Drug metabolism and ageing. *Br J Clin Pharmacol*. May 2004;57(5):540-544.
60. Ayala AG. Paciente Anciano - Tratamiento farmacoterapéutico a este segmento de la población. *OFFARM*. 2007;26 (11):70-76.
61. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev*. 2009;41(2):67-76.
62. Mitty E. Iatrogenesis, frailty, and geriatric syndromes. *Geriatr Nurs*. Sep-Oct 2010;31(5):368-374.
63. Cicerchia M, Ceci M, Locatelli C, Gianni W, Repetto L. Geriatric syndromes in peri-operative elderly cancer patients. *Surg Oncol*. Sep 2010;19(3):131-139.
64. Anpalahan M, Gibson SJ. Geriatric syndromes as predictors of adverse outcomes of hospitalization. *Intern Med J*. Jan 2008;38(1):16-23.
65. WHO. Healthy ageing. Practical pointers on keeping well. 2005.
66. DGS. Elementos Estatísticos. Informação Geral . Saúde/2008. 2010.
67. INE, INSA. Inquérito Nacional de Saúde 2005/2006. 2009.
68. Fernandez BN, Diaz CM, Polo VR, Martin AG, Ruiz BC. Global Therapeutic Perspective in Geriatric Patients. *Electron J Biomed*. 2006;3:29-38.

69. Oliveira A. Polimedicação nos idosos: consumo médio diário ronda os sete medicamentos. *Jornal Médico de Família*. 2009.
70. Medicación en el anciano. *Infac*. 2009;17 (6).
71. Moraes EN, Marino MCA, Santos RR. Principais síndromes geriátricas. *REv Med Minas Gerais*. 2010;20(1):54-66.
72. Corsonello A, Pranno L, Garasto S, Fabietti P, Bustacchini S, Lattanzio F. Potentially inappropriate medication in elderly hospitalized patients. *Drugs & aging*. Dec 2009;26 Suppl 1:31-39.
73. Chutka DS, Takahashi PY, Hoel RW. Inappropriate medications for elderly patients. *Mayo Clinic proceedings*. *Mayo Clinic*. Jan 2004;79(1):122-139.
74. Oliveira Martins S, Soares MA, Foppe van Mil JW, Cabrita J. Inappropriate drug use by Portuguese elderly outpatients - effect of the Beers criteria update. *Pharm World Sci*. 2006;28:296-301.
75. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Archives of internal medicine*. Dec 8-22 2003;163(22):2716-2724.
76. Goulding MR. Inappropriate medication prescribing for elderly ambulatory care patients. *Archives of internal medicine*. Feb 9 2004;164(3):305-312.
77. van der Hooft CS, Jong GW, Dieleman JP, et al. Inappropriate drug prescribing in older adults: the updated 2002 Beers criteria--a population-based cohort study. *British journal of clinical pharmacology*. Aug 2005;60(2):137-144.
78. Zhan C, Sangl J, Bierman AS, et al. Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling elderly: findings from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. Dec 12 2001;286(22):2823-2829.
79. Rothberg MB, Pekow PS, Liu F, et al. Potentially inappropriate medication use in hospitalized elders. *Journal of hospital medicine : an official publication of the Society of Hospital Medicine*. Mar 2008;3(2):91-102.
80. Budnitz DS. Inappropriate medication use in hospitalized older adults--is it time for interventions? *Journal of hospital medicine : an official publication of the Society of Hospital Medicine*. Mar 2008;3(2):87-90.

81. Page RL, 2nd, Linnebur SA, Bryant LL, Ruscin JM. Inappropriate prescribing in the hospitalized elderly patient: defining the problem, evaluation tools, and possible solutions. *Clinical interventions in aging*. 2010;5:75-87.
82. Holguin-Hernandez E, Orozco-Diaz JG. [Potentially inappropriate medication in elderly in a first level hospital, Bogota 2007]. *Revista de salud publica*. Apr 2010;12(2):287-299.
83. Harugeri A, Joseph J, Parthasarathi G, Ramesh M, Guido S. Potentially inappropriate medication use in elderly patients: a study of prevalence and predictors in two teaching hospitals. *Journal of postgraduate medicine*. Jul-Sep 2010;56(3):186-191.
84. Soares MA, Fernandez-Llimos F, Cabrita J, Morais J. [Tools to evaluate potentially inappropriate prescription in the elderly: a systematic review]. *Acta medica portuguesa*. Sep-Oct 2011;24(5):775-784.
85. Hamilton HJ, Gallagher PF, O'Mahony D. Inappropriate prescribing and adverse drug events in older people. *BMC geriatrics*. 2009;9:5.
86. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Archives of internal medicine*. Jul 28 1997;157(14):1531-1536.
87. Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age and ageing*. Nov 2008;37(6):673-679.
88. Stafford AC, Alswayan MS, Tenni PC. Inappropriate prescribing in older residents of Australian care homes. *J Clin Pharm Ther*. Feb 2011;36(1):33-44.
89. American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert P. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. Apr 2012;60(4):616-631.
90. Soares MA, Fernandez-Llimos F, Lanca C, Cabrita J, Morais JA. [Operationalization to Portugal: Beers criteria of inappropriate medication use in the elderly]. *Acta medica portuguesa*. Sep-Oct 2008;21(5):441-452.
91. INFARMED. *Prontuário Terapêutico*. 2011;10ª edição.
92. INFOMED. www.infarmed.pt. 2012. Accessed Junho 2012.
93. Pham CB, Dickman RL. Minimizing adverse drug events in older patients. *American family physician*. Dec 15 2007;76(12):1837-1844.
94. Pattanaworasate W, Emmerton L, Pulver L, Winckel K. Comparasion of prescribing criteria in hospitalised Australian elderly. *Pharmacy Practice*. 2010;8 (2):132-138.

95. Praxedes M, Telles Filho P, Pinheiro M. Identificação e análise de prescrições de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos em uma instituição hospitalar. *Cienc Cuid Saude*. 2011;10 (2):338-344.
96. Vicens C, Socias I, Mateu C, et al. Comparative efficacy of two primary care interventions to assist withdrawal from long term benzodiazepine use: a protocol for a clustered, randomized clinical trial. *BMC Fam Pract*. 2011;12:23.
97. Furtado C, Teixeira I. Evolução da Utilização das Benzodiazepinas em Portugal Continental entre 1999 e 2003. *INFARMED*. 2005:1-36.
98. Menon S, Lima A, Chorilli M, Franco Y. Reações Adversas a Medicamentos (RAMs). *Saúde em Revista*. 2005;7 (16):71-79.
99. Planas M. Farmacia Hospitalaria. *SEFH*.II:625-665.
100. Currie GM, Wheat JM, Kiat H. Pharmacokinetic considerations for digoxin in older people. *The open cardiovascular medicine journal*. 2011;5:130-135.
101. Barbosa AP, Sztajnbok J. [Fluid and electrolyte disorders]. *Jornal de pediatria*. Nov 1999;75 Suppl 2:S223-233.
102. Edwards I, Aronson J. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000;356:1255-1259.