

A prescrição de medicamentos para idosos internados em serviço de clínica médica: atualização

Drug prescription for inpatient treatment of elderly people at primary care centers: An update

Soraya Coelho Costa¹, Ênio Roberto Pietra Pedroso²

RESUMO

A população idosa constitui grupo de risco para a ocorrência de reações adversas a medicamentos, interações medicamentosas e outros eventos adversos, em decorrência, principalmente, da utilização de múltiplos medicamentos e da frequência elevada de internações hospitalares. É frequente apresentarem associação significativa entre a prescrição de medicamentos inadequados e de interações medicamentosas potenciais, encontrando-se como fator de risco o número de medicamentos prescritos por dia. Ocorre também prevalência significativa das interações que demandam a avaliação da possibilidade de uso de outras alternativas terapêuticas ou de alterações nas doses ou da via de administração dos medicamentos envolvidos.

Palavras-chave: Idoso; Hospitalização; Serviços de Saúde para Idosos; Uso de Medicamentos; Avaliação de Medicamentos/efeitos adversos; Interações de Medicamentos.

¹ Farmacêutica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais –HC/UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

² Professor-titular do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

ABSTRACT

The elderly population constitutes a risk group for the occurrence of side reactions to drugs and drug interactions, among others, particularly because of multiple drug use and high frequency of inpatient hospitalization. Elderly patients frequently face the significant association of potential drug interactions and prescription of inadequate drugs, which leads to a factor of risk related to the number of drugs prescribed per day. There is also significant prevalence of interactions that demand prior assessment of the possibility of adopting alternative treatments or changes in doses or ways of drug administration.

Key words: Aged; Hospitalization; Health Services for the Aged; Drug Utilization; Drug Evaluation/adverse effects; Drug Interactions.

INTRODUÇÃO

A idade idosa é considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em países desenvolvidos ou por alguns autores, acima de 60 ou 65 anos ou mais, respectivamente. Apesar dessa definição, a faixa etária escolhida em muitos estudos geriátricos situa-se acima de 75 anos de idade. Essas determinações são arbitrárias, devido à grande heterogeneidade na população geriátrica e à diferença real entre as idades cronológica e fisiológica.¹⁻³ O envelhecimento ou senescência inicia-se na metade da vida, entretanto, a velocidade e a intensidade de sua progressão variam entre as pessoas e os seus diferentes órgãos, influenciado, principalmente, pela constituição genética, estilo de vida e fatores ambientais. O envelhecimento deve

Recebido em: 28/07/2010

Aprovado em: 05/08/2010

Instituição:

Faculdade de Medicina da UFMG.
Belo Horizonte, MG – Brasil.

Endereço para correspondência:

Ênio R. P. Pedroso
Departamento de Clínica Médica da Faculdade de
Medicina da UFMG
Av. Prof. Alfredo Balena, 190
Santa Efigênia
CEP 30130-100
Belo Horizonte, MG – Brasil
Email: enio@medicina.ufmg.br

ser entendido como parte da evolução natural do organismo e não como doença.^{1,2}

A longevidade do ser humano tem aumentado nas últimas décadas. Os idosos constituíam, em 1970 e em 1995, respectivamente, 3,1 e 4,9% do total da população brasileira. A previsão indica a proporção de idosos entre 8,8 e 18,4% da população brasileira em 2020 e 2050, respectivamente. A redução da taxa de natalidade e o aumento da expectativa de vida ocorreram em todas as classes sociais e em todas as regiões brasileiras. O mesmo fenômeno é observado em outros países. A população de idosos é estimada em 11 a 19% da população total dos países ocidentais.¹

O aumento da população idosa colabora para a alta prevalência de inúmeras e variadas doenças cujos tratamentos, em geral, incluem recursos farmacológicos. Em 15% das pessoas com mais de 65 anos de idade não ocorre doença ou incapacitação, taxa que descende para 5 a 11% na oitava década de vida.¹

A população geriátrica residente nos países desenvolvidos é a que mais usa medicamentos entre todos os grupos populacionais humanos, consumindo 25 a 45% dos fármacos vendidos. Apesar disso, a maioria dos profissionais da área da saúde não recebe informações adequadas sobre fisiologia e fisiopatologia do envelhecimento, o que dificulta o reconhecimento e a valorização das características peculiares dos idosos. O correto atendimento ao paciente geriátrico pressupõe o entendimento dessas peculiaridades e das repercussões específicas de medidas farmacológicas adotadas em diversas terapias.¹

As mudanças fisiológicas associadas à idade são inúmeras, sendo responsáveis por alterações em diferentes órgãos, na dependência de influências genéticas, ambientais e psicológicas. Essas mudanças, por si sós, não representam doença e são consideradas normais. À medida que a idade avança, entretanto, ocorrem perdas de reservas fisiológicas, o que pode tornar as pessoas mais vulneráveis a enfermidades variadas ou aos acidentes, em comparação com os jovens, fenômeno denominado homeostenose. Pode haver, ao mesmo tempo, o surgimento de diversas alterações psíquicas, sociais e afetivas que favorecem a depressão e a solidão. Esses fatores, eventualmente somados a efeitos de fármacos, contribuem para o desenvolvimento de reações indesejáveis e enfatizam a necessidade de conhecimento adequado para o cuidado pleno do idoso.¹

A farmacoterapia para os idosos possui peculiaridades devido à diminuição da massa muscular e da água

corpórea com o envelhecimento. Pode ocorrer o comprometimento do metabolismo hepático, da homeostasia, da capacidade de filtração e da excreção renal.

Detecta-se, entre os idosos, amplo uso de medicamentos, desproporcionalmente alto para sua representação na população geral, observando-se a prática da polifarmácia, seja por prescrição médica ou por automedicação.¹ A polifarmácia é definida como a utilização de cinco ou mais medicamentos por dia.^{4,5}

A utilização de polifarmácia associa-se às reações adversas aos medicamentos (RAM), interações medicamentosas, dificuldades na adesão ao tratamento e aumento dos custos da assistência à saúde. Outros fatores associados são as múltiplas doenças, hospitalização recente, gênero feminino, depressão e número de médicos que participam da prescrição de medicamentos para o mesmo paciente.^{6,7}

As reações adversas e interações medicamentosas observadas em idosos nos Estados Unidos da América são responsáveis por 10 a 30% das admissões hospitalares e decorrem de: alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas relacionadas ao envelhecimento; prescrição de polifarmácia feita por mais de um médico; supervisão terapêutica inadequada; uso incorreto de medicamentos; e prescrição mais frequente de fármacos com margem de segurança terapêutica reduzida.¹

Estima-se que a incidência global de RAM seja pelo menos duas vezes mais alta em pacientes geriátricos do que na população jovem. Essas reações ocorrem em 10% dos pacientes hospitalizados com menos de 50 anos e em 25% dos que possuem idade superior a 80 anos.¹

O processo conhecido como *cascata iatrogênica* é utilizado para descrever a situação em que o efeito adverso de um fármaco é interpretado incorretamente como nova condição médica que exige nova prescrição, sendo o paciente exposto ao risco de desenvolver efeitos prejudiciais adicionais relacionados ao tratamento potencialmente desnecessário.^{3,8-10}

Os efeitos adversos mais comuns devidos ao uso de medicamentos em idosos são: confusão mental, náusea, alterações de hábito intestinal, letargia, tontura, sedação e quedas. Muitos podem ser erroneamente interpretados como devidos aos processos degenerativos associados ao envelhecimento ou manifestações de doenças, levando à prescrição de novos fármacos.³

A incidência de reação(ões) adversa(s) ao uso de medicamento(s) (RAM) pode aumentar com o enve-

lhhecimento. Esse fenômeno associa-se ao fato de os idosos, especialmente, habituarem-se à elevada ingestão de medicamentos e apresentarem alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas e múltiplas doenças crônicas.^{11,12} O envelhecimento associa-se ao comprometimento: da depuração de fármacos de excreção primariamente renal; da redução do fluxo sanguíneo e de vários processos de biotransformação hepaticística; do aumento da gordura corpórea, que aumenta o volume de distribuição de fármacos lipossolúveis; das alterações da sensibilidade de receptores e da resposta dos sistemas fisiológicos comprometidos por doenças. Os principais fatores de risco para a RAM são: gênero, história prévia de reações adversas e de quedas, fragilidade de tecidos e sistemas ao impacto, internação hospitalar prolongada, ingestão de álcool, insuficiência hepática e renal, tipo(s) de doença(s) e de medicamento(s) usado(s), interações e doses dos medicamentos e uso de fármacos considerados potencialmente inapropriados para idosos.¹²⁻¹⁵

O reconhecimento da toxicidade medicamentosa em idosos nem sempre é facilmente feito. As manifestações de toxicidade em idosos expressas como prurido, erupção cutânea e anafilaxia são raras, entretanto, observam-se aumentos na incidência de fratura de quadril, de confusão mental e de incontinência urinária após o uso de sedativos, de adjuvantes em procedimentos cirúrgicos e de diuréticos, respectivamente.

As concentrações séricas de vários medicamentos tendem a aumentar em idosos, com risco especial para a administração de cimetidina e de ranitidina, que podem alcançar níveis tóxicos se administradas nas doses usadas em adultos, e para a aminofilina e a teofilina, que requerem a redução de 50% da sua dose devido ao risco de serem atingidas concentrações tóxicas.¹² É frequente o encontro de toxicidade medicamentosa tardia representada pela depressão, sedação e retenção urinária.¹²

FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA

A administração de qualquer medicamento no idoso requer a avaliação das características de sua absorção, distribuição, metabolismo e excreção, ou seja, de sua farmacocinética.¹³ O principal problema da terapia farmacológica em idosos decorre do fato de que uma dose de um medicamento poder produzir resposta diferente, e por vezes inesperada, daque-

la observada em um jovem do mesmo gênero e peso, o que é justificável pelas alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas próprias do envelhecimento.¹³

Essas alterações farmacocinéticas associam-se a várias mudanças que ocorrem na: capacidade de absorção intestinal; depuração renal dos fármacos devido à redução do fluxo plasmático renal e da taxa de filtração glomerular; redução da atividade das enzimas microsossomais hepaticísticas e do fluxo plasmático hepático; alteração do volume de distribuição dos fármacos pela diminuição da água corporal total; e na concentração albumina sérica e no aumento da gordura corporal. Os idosos são, por isto, mais sensíveis a alguns e menos a outros fármacos; e apresentam três vezes mais probabilidade de apresentar reação adversa a medicamentos que os jovens.^{4,5} As RAMs estão presentes em 3% das internações hospitalares, sendo que em 77% delas observa-se alguma associação com as propriedades farmacológicas dos fármacos usados, sendo potencialmente evitáveis.

Absorção: é caracterizada como processo passivo, sendo a maioria dos fármacos absorvidos no intestino delgado. A extensão da absorção depende da capacidade absorptiva do intestino delgado, entretanto, são observadas pequenas alterações no idoso.^{7,16} O envelhecimento promove diminuição do número e das características das células da mucosa intestinal que promovem a absorção, com perda de partes dos cílios, e redução da sua área total absorptiva; movimento gastrointestinal, aumento do tempo de esvaziamento gástrico e redução do trânsito intestinal; volume e teor de ácido clorídrico e da secreção gástrica, com elevação do pH gástrico¹³; entretanto, esses fenômenos não alteram significativamente a absorção de medicamentos, desde que a mucosa gástrica esteja intacta. As alterações observadas na absorção representam o fator que menos influencia a farmacocinética dos fármacos administrados em idosos. A absorção, entretanto, pode ser alterada por algumas doenças gastrointestinais, especialmente por: doença diverticular, estenose pilórica, enterite regional, gastrectomia, síndrome da má-absorção e pancreatite. Alguns medicamentos podem interferir na absorção de outros, como ocorre com os antiácidos, que diminuem a absorção de digoxina, tetraciclina e cimetidina.¹³

Distribuição: o envelhecimento promove algumas modificações na composição corporal que influenciam diretamente a distribuição de medicamentos, como aumento da porcentagem de gordura de 15 para

30%, quando se comparam as idades de 25 e 75 anos, respectivamente, podendo chegar a 45% nas mulheres. Essa variação aumenta o volume de distribuição dos medicamentos, contribuindo para o aumento da meia-vida de fármacos lipossolúveis, como os benzodiazepínicos; diminuição da porcentagem total de água em até 20% e a consequente redução do volume de distribuição dos medicamentos hidrossolúveis como digoxina e os aminoglicosídeos.¹³ A distribuição de muitos fármacos é feita por intermédio de ligação com proteínas plasmáticas ou de livre difusão plasmática para os órgãos efetores. Os fármacos ácidos são transportados ligados à albumina e os básicos à α -1-glicoproteína ácida. A hipoalbuminemia em idosos saudáveis é insignificante, entretanto, em desnutridos e em portadores de doenças crônicas pode diminuir 15 a 20%, contribuindo significativamente para aumentar a fração livre dos fármacos que se ligam à albumina, como aminofilina, barbitúricos, fenitoína, salicilatos e varfarina. Os níveis de α -1-glicoproteína ácida, considerada proteína da “fase aguda”, torna-se elevada exatamente durante as doenças agudas, como no infarto agudo do miocárdio e tromboembolismo pulmonar, quando diminui a fração livre dos fármacos com essa afinidade, como lidocaína e o propranolol. Os níveis séricos desses fármacos tornam-se estáveis à medida que ocorre a remissão da fase aguda da doença, entretanto, não existe evidência suficiente que os torne de significado clínico.¹³

Metabolismo: observa-se a diminuição de até 40 e 35% no tamanho e no fluxo sanguíneo hepático entre os 30 e os 70 anos de idade, respectivamente, o que pode comprometer o metabolismo de fármacos fluxo-dependentes, como o propranolol e os nitratos. O envelhecimento associa-se também à redução entre 20 e 40% da atividade do citocromo P-450, responsável pelo metabolismo oxidativo, que corresponde a uma das reações da fase I. Os fármacos que requerem oxidação para serem metabolizados, como alprazolam, aminofilina, clordiazepóxido, diazepam, propranolol e quinidina, continuam a atuar por mais tempo. O diazepam, por exemplo, possui meia-vida no jovem e no idoso de 24 e de cerca de 90 horas, respectivamente. O envelhecimento não parece alterar significativamente o funcionamento do citocromo P-450, o que torna comprometido o metabolismo, principalmente pela redução da massa e do fluxo sanguíneo hepáticos. A alteração do metabolismo parece depender menos do envelhecimento do que da variação interpessoal na biotransformação de fár-

macos devida a outros fatores como a genética.^{13,17,18} O envelhecimento não parece alterar as reações da fase 2, que correspondem ao metabolismo por conjugação, como ocorre com a isoniazida, o lorazepam e o oxazepam.¹³

Excreção: o rim é especialmente sensível ao processo de envelhecimento. O rim normal sofre modificações involutivas anatomofuncionais ao passar dos 20 para os 80 anos de idade, com perda de cerca de 40% do seu parênquima e redução de 250 a 270 para 200 g ou menos de sua massa total, respectivamente.¹³ O envelhecimento promove também a hialinização de 20 a 30% dos glomérulos localizados, principalmente no córtex renal, o que determina a diminuição aproximada da capacidade total de filtração glomerular de 9% por década, a partir dos 30 anos de idade.¹³ O fluxo plasmático renal diminui até 50% entre os 40 e os 90 anos de idade, o que corresponde à perda aproximada anatomofuncional de 10% por década.¹³ Essas alterações determinam, na pessoa hígida aos 70 anos de idade, a diminuição de até 40 a 50% da função renal. Essas alterações determinam a redução da eliminação de fármacos que requerem a excreção renal e exigem um dos princípios básicos da prescrição para idosos, que é a necessidade de ajustar as doses dos fármacos de eliminação renal com base no valor da depuração (*clearance*) de creatinina. O valor isolado da creatinina não é bom parâmetro para o cálculo desse ajuste, devido à diminuição da massa magra característica do envelhecimento. As fórmulas mais amplamente utilizadas para estimar a depuração endógena de creatinina foram propostas por Cockcroft e Gault e a fórmula derivada pelo estudo *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) representadas por Cockcroft e Gault, como:

$$\begin{aligned} \text{Clearance de creatinina (mL/min)} &= \\ &= \frac{(140 - \text{Idade}) \times \text{Peso (kg)} (\times 0,85 \text{ para a mulher})}{72 \times \text{Creatinina sérica (mg/dL)}} \end{aligned}$$

MDRD = *Clearance de creatinina (mL/min)* = 186 x Creatinina sérica - 1154 x (idade em anos) - 0,203 x 0,742 mulher x 1,21 se afro-caribenho.¹⁹⁻²⁴

Medicamentos inadequados para idosos: a terapêutica medicamentosa inadequada em idosos associa-se a riscos aumentados de quedas; fraturas de quadril; confusão mental pós-operatória; exacerbação de insuficiência cardíaca congestiva; precipitação de insuficiência renal, de depressão, de constipação e de sangramento gastrointestinal; dificuldade urinária;

visão borrada; boca seca; e hipotensão ortostática.^{4,5} O conhecimento dos padrões de uso e de prescrição de medicamentos entre idosos constitui medida indireta da ocorrência dos efeitos danosos. É o primeiro passo para se conhecerem os riscos subjacentes da terapêutica farmacológica. Esse cuidado, entretanto, é insuficiente. É preciso conhecer o perfil das reações adversas, dimensioná-las adequadamente e identificar os seus impactos clínicos, sociais e monetários.¹⁰

A qualidade do uso de medicamentos relaciona-se com a prática de polifarmácia, a subutilização de fármacos necessários e o uso inadequado de especialidades terapêuticas. A terapêutica é inadequada quando²⁵ impõe riscos excessivos comparados com os seus benefícios potenciais.²⁶ Os efeitos tóxicos e os problemas relacionados ao uso de medicamentos podem trazer consequências clínicas graves e repercussões financeiras ao sistema de saúde. Existem medicamentos com risco potencial para idosos, com o seu benefício provável menor do que o seu malefício, originando o conceito de medicamentos potencialmente inapropriados e a elaboração de listas dos que deveriam ser evitados nessa população. O uso de medicamentos inapropriados é considerado um dos fatores de risco mais importantes para reações adversas em idosos. Apesar disso, no final dos anos 80, quase 25% dos idosos norte-americanos usavam no mínimo um medicamento dessa relação de inapropriados.¹³ A admissão hospitalar de idosos pode associar-se, em cerca de 30% dos casos, a problemas relacionados a medicamentos que poderiam ser evitados, tais como para constipação, confusão mental, depressão, fraturas do quadril, imobilidade e quedas. Em pacientes ambulatoriais os problemas resultantes da terapêutica não são menores. Em 667 idosos avaliados, 65,8% tomavam, no mínimo, uma associação de fármacos considerada arriscada. As classes farmacológicas que se associam a risco potencial mais elevado são constituídas pelas substâncias: psicoativas, hipoglicemiantes, anticoagulantes e antiulcerosos, entretanto, minoria da amostra está realmente sob risco, em virtude da baixa prevalência do uso de cada uma dessas categorias assinaladas. O risco mais alto na amostra total associa-se aos medicamentos usados por muitas pessoas, constituídos pelos: anti-hipertensivos, diuréticos e antiartríticos.⁸ A qualidade da prescrição pode ser também medida pelo percentual de usuários de fármacos em que há superposição de sua finalidade terapêutica e das suas reações adversas.⁸ Entre 634 idosos entrevistados em

um centro de convivência localizado no Rio de Janeiro, em que ocorrem atividades culturais, de ensino e de assistência, 38% utilizavam cinco ou mais fármacos, 16% eram candidatos às consequências das interações medicamentosas e 14% ao uso redundante, em geral, pelos anti-inflamatórios não esteroides. Entre os fármacos prescritos, 17% eram contraindicados para os idosos, apesar da prescrição de quase 90% ter sido feita por médicos. Na mesma amostra, a prevalência de uso diário de benzodiazepínicos por 12 meses ou mais, prática considerada questionável, foi de 7,4 e 20% dos idosos consumindo fármacos com meia-vida longa.⁸ Destacam-se, entre os indicadores da qualidade da terapia medicamentosa em idosos⁸, o número de medicamentos empregados por pessoa e a proporção de fármacos com associações em doses fixas; contraindicados, sem efeitos benéficos comprovados; eficazes, mas empregados em formulações, doses, duração ou indicação inapropriadas; capacidade inaceitável de provocar interações; uso redundante (mesma classe terapêutica).^{17,27}

A preocupação com o uso irracional de medicamentos, em instituições geriátricas, levou ao desenvolvimento de listas de substâncias a serem evitadas em idosos, ou usadas apenas em circunstâncias excepcionais, e de suas respectivas doses, frequências e duração máxima de tratamento. Há 20 fármacos potencialmente contraindicados para os idosos, entre os quais incluem-se: benzodiazepínicos e os hipoglicemiantes orais de meia-vida longa; barbituratos de curta duração; antidepressivos com intensa ação anticolinérgica; analgésicos opioides, como o propoxifeno; associações em doses fixas de antidepressivos e antipsicóticos; indometacina; alguns relaxantes musculares, como a orfenadina e o carisoprodo.⁸ A proporção de usuários de fármacos inadequados é, nesse sentido, importante indicador de qualidade da assistência médico-sanitária, útil para avaliar “casas de repouso”, clínicas geriátricas ou a assistência ambulatorial⁸. A ausência de comprometimento cognitivo, o longo tempo de permanência na instituição e o alto número de fármacos prescritos associam-se à prescrição inapropriada.⁸

Foram desenvolvidos inicialmente dois consensos para o estabelecimento de boa prática terapêutica em idosos, de Beers ou Canadense.³ Esses critérios representam mecanismos para alertar sobre a possibilidade de ocorrência de uso inadequado de medicamentos e a comparação de estudos que ava-

liam a adequação do uso de medicamentos realizados em diferentes localidades.²⁵

O método proposto por Beers^{2,4,6,8,28-31} é dos mais usados na avaliação do uso inadequado de medicamentos. Representa o primeiro conjunto de critérios para identificar o uso inadequado de medicamentos por idosos institucionalizados nos Estados Unidos. Ele definiu uma lista de 19 e 11 medicamentos, respectivamente, inadequados e cuja dose, frequência de uso ou duração do tratamento eram inadequadas. Considera que o medicamento é inadequado para idosos quando: deve ser evitado, exceto sob raras circunstâncias; e a sua dose, frequência de uso ou duração do tratamento não deve ser excedida. A lista inclui sedativos e hipnóticos, analgésicos, antipsicóticos, antidepressivos, anti-hipertensivos, anti-inflamatórios não esteroides e hipoglicemiantes orais.^{28,32} Essa lista de medicamentos foi aplicada, inicialmente, em idosos institucionalizados que, em geral, apresentam piores condições clínicas do que os residentes na comunidade. Por isso, deve ser modificada para idoso não institucionalizado e atualizada diante das constantes alterações no mercado farmacêutico e da ampliação do conhecimento sobre os fármacos em uso. Esses critérios foram expandidos a fim de incluir variáveis não farmacológicas, como diagnósticos e gravidade das doenças. Em 1997 esses critérios foram atualizados para incluir novos fármacos, incorporar novas evidências da terapia farmacológica, além de ter sido ampliado para aplicação em idosos não institucionalizados, passando a incluir o uso de determinados medicamentos em pacientes com condições patogênicas específicas. Essa estratégia resultou numa lista constituída por 28 medicamentos ou classes de medicamentos inadequados e 35 medicamentos ou classes de medicamentos considerados inadequados em 15 condições patogênicas específicas. A terceira e mais recente revisão dos critérios de Beers ocorreu em 2002.^{2,4,6,8,28-31} Foram identificados 48 medicamentos ou classes de medicamentos inadequados e uma lista de medicamentos inadequados em indivíduos com 20 condições patogênicas específicas. A aplicação do critério de Beers e o uso de outros instrumentos para identificar os medicamentos potencialmente inapropriados possibilitam aos gestores o planejamento de intervenções com consequente melhoria das práticas terapêuticas, redução das reações adversas e otimização da utilização dos recursos financeiros.³

O outro método usado identificou 38 práticas inadequadas de prescrição para idosos por meio de um painel composto de 32 especialistas, com a prescrição de fármacos categorizada em três tipos: contraindicação, em geral, em função da inaceitabilidade de seu equilíbrio risco-benefício; potencial interação com outros fármacos; potencial interação com alguma doença. A definição da primeira categoria baseou-se na lista desenvolvida por Beers *et al.*²³ Os fármacos inadequados foram agrupados em quatro categorias: cardiovasculares, psicotrópicos, anti-inflamatórios não esteroides e outros analgésicos e fármacos diversos. As vantagens e desvantagens desse critério, entretanto, assemelham-se às de Beers *et al.*²³ A vantagem de uso dos métodos explícitos para a prescrição em idosos é a identificação de grupos vulneráveis à ocorrência de problemas relacionados a medicamentos para que seja possível a sua prevenção.

A possibilidade de uso de listas de medicamentos classificados como inadequados é também fundamental para ressaltar a necessidade de adaptação à realidade do mercado farmacêutico brasileiro. Isso se deve a alguns fármacos comercializados nos países onde as listas foram desenvolvidas não o serem no Brasil, e vice-versa. O mais adequado, neste caso, é que sejam elaboradas listas que traduzam a realidade brasileira. Essas listas, obtidas por consenso, poderiam ser úteis às atividades de seleção de medicamentos e poderiam subsidiar a elaboração de protocolos terapêuticos que reconheçam as particularidades dos idosos. Podem exercer importante papel nesse processo os centros colaboradores de geriatria e gerontologia, as universidades, as comissões de padronização de medicamentos e os órgãos reguladores.²⁵

A revisão do uso de fármacos pode ser utilizada para rastrear padrões de uso, seja aquém ou além do previsto pelos protocolos, e ser útil na identificação de atualizações ou reciclagem para médicos necessitados de educação adicional relacionada à terapêutica em idosos.² Em algumas instituições de saúde, o uso de certos fármacos tem sido limitado para idosos, em especial quando o seu risco é inaceitavelmente elevado, como ocorre com os psicoativos. A autorização de uso desses fármacos pode se vincular à autorização prévia por especialistas de alto nível, após serem solicitados em formulário farmacêutico restritivo. Esses programas são usados em crianças, em grávidas e em antibioticoterapia de alto custo. O *Health Care Financing Administration* dos Estados Unidos da América implementou, na década passada, protoco-

los clínicos e recentemente incluiu normas técnicas para a utilização de determinados medicamentos na atenção domiciliar.² A utilização de critérios obtidos dos consensos de especialistas sobre segurança dos medicamentos para uso em pacientes idosos tem se mostrado útil quando informações clínicas precisas não estão disponíveis.

Os cuidados que a terapêutica pressupõe em idosos requer a aplicação de várias medidas, como: estimular o uso de métodos não farmacológicos; revisar periodicamente os fármacos usados e avaliar o seu uso correto; adequar os medicamentos prescritos em relação à sua necessidade clínica e aos seus efeitos adversos; optar, preferencialmente, por esquemas simples e, se possível, por um fármaco apenas; prescrever fármacos com eficácia comprovada pelas evidências científicas; suspender fármacos e esquemas terapêuticos, sempre que necessário; verificar insistentemente a compreensão que o paciente e seus familiares têm sobre o seu uso, quanto ao horário, via de administração, dose, relação com alimentos; atentar para as orientações não farmacológicas com o mesmo espírito crítico das medidas farmacológicas, pela fidedignidade do valor real de dieta, tipo de exercício e higiene; considerar o custo dos medicamentos e das medidas não farmacológicas quanto à definição da sua eficácia terapêutica. A medida de baixo custo nem sempre é a mais eficaz, mas pode ser a mais eficiente.¹

A revisão da utilização de fármacos oferece um dos mais poderosos, eficientes e menos onerosos métodos para melhorar a prescrição e o uso de medicamentos.² Apesar de originalmente ter sido estabelecida como recurso de controle de custos, pode também ser utilizada para melhorar a qualidade da prescrição, por incluir critérios específicos e identificar fármacos que deveriam ser evitados em idosos, assim como doses, esquemas terapêuticos e duração do tratamento, que poderiam impor riscos desnecessários.²

UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS EM IDOSOS HOSPITALIZADOS

A polifarmácia é frequentemente identificada como problema importante associado à terapêutica geriátrica. Refere-se ao uso concomitante ou sequencial de muitos medicamentos. Os riscos dessa terapêutica em idosos podem decorrer das reações

adversas pela interação, em geral, de um a quatro fármacos. O uso de sete fármacos pode potencializar significativamente esses riscos.¹⁰ A polifarmácia é, entretanto, indicador pouco importante, quando tomado isoladamente, para avaliação da qualidade da prescrição, porque muitos idosos possuem doenças e sintomas múltiplos que requerem o uso de vários medicamentos. A polifarmácia, portanto, não indica necessariamente que são incorretos a prescrição e o uso dos fármacos prescritos; e a avaliação do número total de fármacos utilizados não se associa diretamente à qualidade da assistência.¹⁰

O uso apropriado de medicamentos requer a comparação entre os potenciais riscos na sua utilização e nos seus benefícios prováveis. O uso de fármacos, com base nesse conceito, pode ser inadequado devido às utilizações: desnecessária (sobredose); inadequada quanto às doses, esquemas ou duração (erro); indevida naquele momento (desuso).¹⁰ Observa-se que em até 83% dos idosos hospitalizados é necessária a administração de três ou mais medicamentos^{3,26,31,33} e que 39% das reações adversas a medicamentos decorriam da sobredose ou por falta do ajuste da dose nos pacientes com insuficiência renal ou hepática. É necessária a atenção na definição das doses dos fármacos em idosos e da implantação da monitorização dos níveis séricos dos medicamentos em pacientes hospitalizados, em especial naqueles que usam, frequentemente, vários medicamentos e possuem alguma insuficiência orgânica.

Insuficiência renal e a prescrição de fármacos

A maioria dos fármacos ou de seus metabólitos é excretada, pelo menos parcialmente, através do rim, o que requer ajustes posológicos para evitar o seu acúmulo e a sua toxicidade em caso de sua insuficiência.^{12,21-34} Os esquemas terapêuticos adequados às particularidades de cada paciente requerem a avaliação do grau de insuficiência renal, do conhecimento do nível e do tipo de alterações farmacocinéticas associadas à doença presente e, quando necessário, da realização de procedimentos dialíticos.³⁴ A insuficiência renal pode também provocar alterações na farmacocinética dos medicamentos, isto é, nas etapas de absorção, distribuição e metabolismo, influenciando o nível sérico dos fármacos e das suas relações dose-efeito.

A absorção gastrointestinal de fármacos pode estar diminuída em pacientes com uremia. As queixas gastrointestinais são frequentes diante de uremia, entretanto, existe pouca informação sobre as funções do intestino na insuficiência renal.³⁴ A insuficiência renal associa-se à alteração da absorção dos fármacos devido ao atraso no esvaziamento gástrico, pela detecção de edema gastrointestinal e pela hemodiálise.³⁴ O metabolismo de primeira passagem também pode estar alterado na uremia. A diminuição na biotransformação dos fármacos pode aumentar a sua concentração sistêmica com consequente aumento em sua biodisponibilidade. A diminuição na ligação às proteínas plasmáticas, ao contrário, aumenta a quantidade de fármaco disponível para o metabolismo hepático, com elevação na quantidade removida durante o metabolismo de primeira passagem.³⁴ A insuficiência renal pode também modificar o volume de distribuição do fármaco devido às alterações em suas ligações com as proteínas plasmáticas, alterando a sua disponibilidade quantitativa para exercer o efeito terapêutico ou tóxico e a sua porção disponível para ser eliminada pelo fígado ou rim. A diminuição da ligação do fármaco com as proteínas plasmáticas pode aumentar as suas concentrações séricas livres, com aumento em seu efeito farmacológico, especialmente importante no caso da varfarina, fenitoína, salicilatos e teofilina.^{34,36}

A abordagem clínica da nefrotoxicidade requer o uso de medidas preventivas e da contraposição aos seus efeitos já instalados. A atenção clínica deve ser redobrada para o risco de lesão renal quando são usados fármacos potencialmente nefrotóxicos, além de se evitarem os fatores de risco adicionais, como a desidratação e o uso de associações medicamentosas com o mesmo perfil de toxicidade. Pode-se evitar o aparecimento de nefrotoxicidade pelo ajuste das doses do fármaco e pela delimitação de seu tempo de uso, seja em idosos ou em qualquer pessoa que apresente algum comprometimento prévio da função renal.³⁵ A suspensão dos agentes nefrotóxicos promove, em geral, a reversão das lesões observadas, entretanto, algumas medidas reduzem os seus efeitos, como a hidratação prévia adequada e o emprego de quelantes (EDTA) nas lesões provocadas por metais pesados, acelerando a sua excreção ou evitando a sua interação com sítios celulares. É controverso o benefício da administração de diuréticos e de manitol contra as nefrotoxinas, pelo risco de nefrotoxicidade.³⁵

Ajuste da dose dos medicamentos na insuficiência renal: os fármacos sujeitos à eliminação renal ou que originam metabólitos ativos precisam de ajuste posológico diante de insuficiência renal, de especial importância quando se administram fármacos com reduzida margem terapêutica, como os glicosídeos cardiotônicos, os antiarrítmicos e os aminoglicosídeos. Esse ajuste pode ser feito pela redução das doses usualmente empregadas ou pelo aumento do intervalo entre a sua administração. É preferível excluir o uso de fármacos a reajustar os seus esquemas posológicos, quando há riscos elevados de toxicidade ou ele é ineficaz diante de comprometimento da função renal.³⁵ O aumento do intervalo entre as doses é utilizado para o ajuste de fármacos com ampla margem de segurança e para os que possuem ação terapêutica com concentrações efetivas intermitentes. A outra possibilidade posológica é a redução da dose, permanecendo a frequência usual da sua administração. Esses esquemas mantêm a concentração sérica do fármaco em limites estreitos, com menos oscilações entre os níveis tóxicos e subterapêuticos. Isso é desejável para medicamentos cujo efeito, terapêutico ou tóxico, é proporcional a essa concentração.^{19,21,22,34} Em qualquer dos ajustes, o tempo requerido para atingir a concentração de equilíbrio é de quatro meias-vidas, independentemente da dose ou da frequência da administração. No caso de ser necessária a dose de ataque, essa não precisa ser modificada em pacientes com insuficiência renal.³⁵ É possível também utilizar esquemas que combinem redução de dose e aumento do intervalo de administração, com o objetivo de manutenção da concentração sérica em valor mais uniforme. Não existem estudos controlados que evidenciem mais eficácia e segurança de um método em relação ao outro e todos visam a manter a mesma concentração plasmática média do fármaco e fazer com que o seu platô seja alcançado após intervalo de tempo similar ao observado em pacientes com função renal normal. Os ajustes mais fidedignos e individualizados podem ser feitos pela aferição dos níveis plasmáticos do fármaco, bem como pelas observações clínicas dos seus efeitos conhecidos.³⁵ A determinação da depuração da creatinina endógena (DCE) e o conhecimento das frações do fármaco eliminadas pela via renal e não renais permitem o cálculo do ajuste de suas doses.³⁵ A concentração sérica da creatinina não deve ser usada como parâmetro estimativo quando a sua produção endógena estiver alterada ou quando o seu valor variar com o tempo,

como ocorre em idosos e em pacientes com nefropatia instável aguda ou sob diálise, com uremia muito elevada ou com anormalidades musculares (caquelaxia, doença sistêmica muscular).³⁵ O ajuste não se faz necessário na prática, quando a depuração da creatinina for igual ou superior a 100 mL/min. Para valor inferior a esse nível é necessária a estimativa da função renal restante para ajustar as doses do fármaco.²³ A administração intravenosa contínua de um fármaco a paciente com insuficiência renal requer que o seu nível sérico desejado corresponda à concentração plasmática média obtida em pessoa com função renal normal.³⁵ O intervalo adequado entre doses propicia que a concentração plasmática oscile em faixa terapêutica, sem picos tóxicos ou níveis subterapêuticos.¹⁶ O prolongamento do intervalo de administração do fármaco além de 24 horas pode comprometer a sua eficácia, como ocorre com os antimicrobianos.³⁵ A diálise peritoneal nem sempre é necessária, porque não remove significativamente os fármacos. A hemodiálise, mais eficaz, pode afetar as concentrações de agentes de reduzido peso molecular, pouco ligados a proteínas plasmáticas e hidrossolúveis.³⁵ Vários esquemas posológicos podem ser adotados considerando-se o comportamento farmacocinético de fármacos em pacientes submetidos à hemodiálise, como: sem ajustes no esquema usual do paciente (clindamicina); sem ajustes no esquema usual, porém com suplementação que pode ser feita pela administração de uma das doses logo após a hemodiálise (teofilina); com ajustes no esquema usual e com suplementação pós-hemodiálise (cefalotina); e com administração exclusiva pós-hemodiálise (gentamicina).³⁵

Nefrotoxicidade: a doença nefrotóxica é classificada com base nas diversas síndromes observadas, o que favorece o diagnóstico e o manejo terapêutico. As principais síndromes associadas à nefrotoxicidade são: insuficiência renal aguda (IRA), insuficiência renal crônica (IRC), síndrome nefrótica, distúrbios de concentração e diluição, distúrbios do equilíbrio ácido-base e tubulopatias.³⁵ A nefrotoxicidade relaciona-se a alterações renais, funcionais ou estruturais, decorrentes da ação de produtos químicos ingeridos, injetados ou inalados, devido à sua concentração elevada no tecido renal, ou da acentuada sensibilidade fisiológica ou bioquímica do rim a essas substâncias.^{19,21,22,35} A incidência de lesões nefrotóxicas é variável, inclusive do local de procedência do paciente, e tem aumentado, provavelmente, devido

ao uso de novos medicamentos. A nefrotoxicidade associa-se, principalmente, ao uso de: analgésicos anti-inflamatórios, anestésicos gerais, antibióticos (algumas cefalosporinas, aminoglicosídeos, anfotericina B, sulfonamidas), antineoplásicos, contrastes radiológicos, metais (lítio, mercúrio, ouro) e solventes orgânicos (etilenoglicol, tetracloreto de carbono, tolueno, tricloroetileno). Algumas lesões dependem de efeito tóxico direto, como as que são induzidas por aminoglicosídeos, anfotericina, e metais. Outras decorrem da ação de metabólicos tóxicos, como os devidos à cefaloridina e ao paracetamol. É mais frequente haver o envolvimento simultâneo de vários mecanismos. O grau de lesão depende da intensidade da toxina agressora, duração de contato com o epitélio tubular e a potencialidade do rim em captar e secretar essa substância. Existem ainda fatores de risco que predisõem ao aparecimento de lesão, como a associação da insuficiência renal com: idade avançada, depleção do volume intravascular, insuficiência hepática, associações medicamentosas de agentes nefrotóxicos (aminoglicosídeos e cefalotina, anti-inflamatórios e diuréticos, associações de analgésicos, ciclosporina e anfotericina B) e isquemia pós-transplante com ciclosporina.

Tabela 1 - Estadiamento e classificação da doença renal crônica

Estágio	Filtração Glomerular (mL/min)	Grau de Insuficiência Renal
0	> 90	Risco de nefropatia crônica, sem lesão renal
1	> 90	Lesão renal com função renal normal
2	60 – 89	Insuficiência renal leve ou funcional
3	30 – 59	Insuficiência renal moderada ou laboratorial
4	15 – 29	Insuficiência renal grave ou clínica
5	< 15	Insuficiência renal terminal ou dialítica

Fonte: ^{20,21,23}

Insuficiência renal crônica: o estágio evolutivo da IRC deve ser estabelecido de acordo com o nível da função renal, independentemente do diagnóstico (Tabela 1).

Avaliação da função renal: a estimativa da filtração glomerular é considerada índice confiável de mensuração da função renal e deve ser usada no estadiamento da nefropatia crônica. A diminuição

da filtração glomerular precede o aparecimento de sintomas de insuficiência renal em todas as formas de nefropatias progressivas. A monitorização das mudanças na filtração glomerular permite estimar o ritmo de perda da função renal, predizer os riscos de complicações da nefropatia crônica e possibilitar o ajuste adequado de doses dos fármacos para prevenir a sua toxicidade.³⁶ A aferição da filtração glomerular tem sido feita nos últimos anos por intermédio da depuração da creatinina na urina de 24 horas e da dosagem da creatinina sérica. Essas formas de medição, entretanto, possuem limitações práticas, o que tem estimulado o estudo, recentemente, de algumas equações para estimar com mais fidedignidade a filtração glomerular a partir da creatinina sérica.²⁵ A medida da creatinina sérica para a avaliação da função renal possui limitação por ser afetada por fatores independentes da filtração glomerular como idade, gênero, etnia, superfície corporal, dieta, fármacos e diferenças em métodos laboratoriais. Recomenda-se, por isso, que a creatinina sérica não seja utilizada para avaliar o grau de disfunção renal em paciente nefropata.³⁶ O uso da urina coletada em 24 horas é útil para a mensuração da excreção de creatinina, entretanto, muitas vezes não é superior, às vezes até inferior, às estimativas da filtração glomerular determinadas por algumas equações. Este fato pode ser justificado por erros de coleta e nas variações diárias na excreção de creatinina. O uso de equações, entretanto, é limitado em pessoas que usam dieta vegetariana ou que recebem suplementos de creatinina; em amputados; em extremos de faixa etária e de superfície corporal; em paraplégicos. A estimativa da filtração glomerular é recomendada, nesses casos, pela depuração de creatinina na urina coletada em 24 horas.³⁶ O uso de equações para estimar a filtração glomerular possui vantagem em fornecer ajuste para as variações em gênero, idade, superfície corpórea e etnia, que interferem na produção de creatinina. A fórmula mais usada é a de Cockcroft-Gault, desenvolvida para o cálculo da depuração da creatinina e ampliada para a estimativa da filtração glomerular, mas cada vez mais substituída pela fórmula derivada do estudo MDRD da *National Kidney Foundation*.³⁶ Essa equação permite o ajuste de acordo com a área de superfície corporal e sua versão simplificada necessita apenas de dados referentes à idade, gênero e etnia, além do valor da creatinina sérica. A intensa miscigenação racial pode ser fator limitante na sua aplicação no Brasil. Os estudos que demonstram leve vantagem

na aplicação da fórmula do MDRD em relação à de Cockcroft-Gault baseiam-se em população diversa da brasileira e, portanto, sua validade no Brasil ainda deve ser apropriadamente aferida. Recomenda-se, portanto, que no Brasil a fórmula de Cockcroft-Gault seja aplicada como primeira opção na avaliação da filtração glomerular.^{19,21,22} A situação do idoso é particular devido ao fato de que a sua filtração glomerular pode diminuir devido ao envelhecimento ou à doença renal crônica. Para fins de estratificação e intervenções, portanto, o diagnóstico de doença renal crônica não deve ser feito exclusivamente pela estimativa da filtração glomerular, mas também pela presença de outros marcadores de nefropatia, como alterações do sedimento urinário.³⁶

As vantagens da MDRD são inúmeras, como: pode ser utilizada facilmente na prática clínica e possui mais acurácia, sem a necessidade de coleta de urina de 24 horas ou a medida de peso e altura do paciente. O seu espectro de avaliação inclui a etnia, que é fator importante na doença renal crônica, por sua significativa prevalência entre os negros. Não requer o conhecimento da causa da doença renal. Sua aferição requer a obtenção de medidas da concentração de ureia e albumina, que podem ser obtidas na mesma amostra de sangue usada para a identificação da creatinina. A estimativa da depuração de creatinina pode ser utilizada para o cálculo e o ajuste de dose de medicamentos, em especial daqueles excretados por filtração glomerular, para identificar e avaliar a progressão da doença renal.²¹

As desvantagens do uso da equação obtida pelo estudo MDRD são inúmeras, todas devidas ao fato de ter sido projetada para amostra populacional específica, sem validação em outros grupos com características diferentes. Os grupos não testados incluem pessoas que apresentam: diabetes *mellitus*, tipos I e II sob insulino terapia; idade inferior a 18 ou superior a 60 anos; algumas comorbidades, incluindo transplante renal, valores extremos de albumina sérica; e sem doença renal. Não possui acurácia em algumas condições clínicas ou terapêuticas que interferem na secreção de creatina, como o uso de cimetidina e trimetoprim, de algumas cefalosporinas e na cetoadose diabética.²¹

A aplicação da equação MDRD tem sido feita em muitos pacientes, com diferentes características e diversas causas de doença renal crônica, o que poderá ajudar a estabelecer a sua utilização de forma mais ampla.²¹

Vários agentes antimicrobianos são eliminados por via renal e em alguns casos há necessidade de ajustar a dose nos casos de insuficiência renal crônica. As concentrações séricas elevadas de penicilina G podem ser associadas com a toxicidade neuromuscular, convulsões ou coma. O imipenem/cilastatina pode acumular-se em pacientes com doença renal crônica e causar convulsões, se não houver o ajuste da sua dose. O carbapenêmico de uso em paciente com doença renal avançada é o meropenam. As tetraciclinas, com exceção da doxiciclina, têm efeito antianabólico, que podem agravar, significativamente, a uremia em pacientes com doença renal grave. A nitrofurantoína possui um metabólito tóxico que pode acumular-se em paciente com doença renal crônica e causar neurite periférica. Os aminoglicosídeos devem ser evitados, sempre que possível, em pacientes com doença renal crônica. Sua dose inicial, se forem utilizados em pacientes com doença renal, deve ser estimada considerando-se a taxa de filtração glomerular. A função renal e a concentração do fármaco devem ser monitorizadas.^{17,20,21,23}

Interações medicamentosas: as interações medicamentosas constituem cada vez mais preocupação médica, principalmente no meio hospitalar. O uso de vários medicamentos pode provocar interações decorrentes da interferência de um fármaco sobre a ação de outro ou de um alimento ou de um nutriente sobre a sua ação.²⁹ O efeito de um medicamento é influenciado por muitos fatores, desde os que são relacionados à predisposição ao desenvolvimento de efeitos adversos, especialmente ligados a: genética, idade, condições gerais de saúde, situação das funções renal e hepática, consumo de álcool, tabagismo, dieta e fatores ambientais, até devido às suas ações específicas. As interações medicamentosas são, potencialmente, capazes de causar lesões permanentes, muitas provocam deterioração clínica do paciente, com necessidade de hospitalizações, aumento no tempo de internação; outras são leves, sem exigirem medidas especiais. A interação medicamentosa pode também provocar alteração na intensidade ou na duração da ação de determinado medicamento, seja porque ocorre aumento ou redução da eficácia de um ou de ambos ou o aparecimento de novo efeito não observado com o uso isolado de qualquer um dos medicamentos envolvidos. Essas interações revelam também o uso inadequado de medicamentos.

As interações podem ser farmacocinéticas ou farmacodinâmicas.¹³ As interações farmacocinéticas ocorrem durante os processos de absorção, distribuição, biotransformação e excreção dos fármacos.³⁷ A absorção pode ser aumentada ou diminuída, acelerada ou retardada, dependendo de fatores relativos a fármacos e sistemas de veiculação (tamanho da molécula, excipiente e veículos empregados, formulação farmacêutica, dissolução do fármaco em líquidos orgânicos e concentração resultante no sítio de absorção, pKa do fármaco, seu coeficiente de partição óleo/água e sua interação com alimentos) ou relacionada ao organismo (pH do meio, espessura e vascularização da membrana absorptiva, trânsito intestinal, atividade metabólica da flora microbiana intestinal, integridade do transporte enzimático). Pode também haver formação de complexos insolúveis e não absorvíveis e competição pelos mecanismos de transporte intestinal.³⁷ A distribuição de um fármaco pode ser afetada por outro que altere o fluxo sanguíneo ou a capacidade de ligação às proteínas plasmáticas e teciduais. A competição de dois fármacos pelo mesmo sítio de ligação nas proteínas pode deslocar o de menor afinidade e aumentar a sua fração livre no plasma. O fármaco agirá mais intensa e rapidamente nos tecidos susceptíveis caso apresente cinética zero (eliminação saturável com aumento da meia-vida ante o aumento das concentrações plasmáticas). Esse mecanismo de interação não repercute nas concentrações de equilíbrio dos fármacos com cinética de primeira ordem (eliminação independentemente das concentrações, com meia-vida constante).³⁷ As enzimas hepáticas que fazem a biotransformação podem sofrer indução ou inibição por um fármaco. Os exemplos mais significativos de indução enzimática são determinados por carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e rifampicina. A imbricação dos mecanismos de indução/inibição dos múltiplos fármacos (polifarmácia) envolvidos pode agudizar a doença e obrigar o médico a conhecer os processos enzimáticos envolvidos e os substratos a serem evitados.³⁷ As interações podem acelerar ou retardar a excreção mediante alterações de pH urinário, fluxo plasmático renal e capacidade funcional do rim. É comum a competição entre fármacos pelos mecanismos de transporte tubular renal, como a probenecida e penicilinas.³⁷ As interações farmacodinâmicas ou de ação ocorrem nos sítios de ação dos fármacos, envolvendo os mecanismos pelos quais se processam os efeitos desejados. O efeito resulta da ação dos fármacos envolvidos no mesmo receptor ou

enzima.³⁷ As interações de efeito ocorrem quando os fármacos associados, por meio de mecanismos diversos, exercem efeitos similares ou opostos sobre uma mesma função do organismo sem interagir diretamente um sobre o outro.³⁷

As interações medicamentosas indesejadas expõem o paciente a riscos de lesões sobre seus órgãos e sistemas, podem ser mais significativas após a exposição inicial e minimizadas pelas compensações fisiológicas e pelos ajustes das doses administradas. Os idosos, por usarem mais medicamentos, expõem-se a mais riscos. Esse risco em pacientes que usam dois ou mais medicamentos é estimado em 30%, taxa que se eleva à medida que aumenta o número de medicamentos, podendo atingir 100% quando pelo menos oito medicamentos são administrados simultaneamente. As interações indesejáveis são as que determinam redução do efeito ou resultado contrário ao esperado, aumento na incidência e na gama de efeitos adversos e no custo da terapia, sem aumento do benefício terapêutico. As interações que resultam em redução da atividade do medicamento e, conseqüentemente, na perda da sua eficácia, são difíceis de detectar e podem ser responsáveis pelo fracasso terapêutico ou progressão da doença.²⁹ Entre as interações medicamentosas potenciais, 3 a 5% cursam com repercussão clínica e são consideradas adversas. O tipo mais importante de interação medicamentosa adversa associa-se ao uso de fármacos com toxicidade facilmente reconhecível e baixo índice terapêutico, isto é, que possuem nível sérico terapêutico próximo do nível tóxico.

Algumas interações medicamentosas são benéficas ou desejáveis e possuem o objetivo de tratar doenças concomitantes; reduzir efeitos adversos dos medicamentos usados ou a duração do efeito medicamentoso desnecessário; impedir ou retardar o surgimento de resistência bacteriana; aumentar a adesão ao tratamento ou a eficácia terapêutica; permitir a redução da dose de um ou mais medicamentos.²⁹ É o que ocorre com os fármacos usados simultaneamente para o tratamento da hipertensão arterial sistêmica.

Esses problemas podem ser reduzidos pelo desenvolvimento de estratégias clínicas de alerta em relação ao uso de polifarmácia e de sua monitorização²⁹, entretanto, muitos medicamentos podem provocar efeitos imprevisíveis. Na prática clínica, a informação sobre o uso de medicamentos nem sempre é suficiente, porque muitos pacientes usam a polifarmácia, o que reduz a possibilidade de previsão da magnitude

e da especificidade da ação de qualquer fármaco.²⁹ A informática tem sido usada intensamente como importante instrumento para a revisão de prescrições médicas²⁹ e com o intuito de reduzir os efeitos adversos da interação de vários medicamentos.

Vantagens e desvantagens das interações medicamentosas: as vantagens das sinergias decorrem de: aumento da eficácia terapêutica, pelo uso de substâncias que atuam em mais de uma etapa do mesmo mecanismo de ação (sulfametoxazol/trimetoprim) ou em diversas manifestações do mesmo processo fisiopatológico (broncodilatadores e anti-inflamatórios na asma brônquica); redução de efeitos tóxicos mediante o uso de baixas doses dos fármacos associados sem prejuízo da intensidade do efeito (sulfas associadas podem diminuir cristalúria); obtenção de longa duração de efeito pelo impedimento, por exemplo, da excreção do fármaco (probenecida/penicilinas); combinação de latência curta com duração de efeito prolongada (penicilina G cristalina e procaína); impedimento ou retardo de surgimento de resistência bacteriana (esquema tríplice de antituberculosos) ou da emergência de células malignas (esquema com múltiplos antineoplásicos); aumento de adesão a tratamento por facilitação do esquema (menos fármacos a ingerir, como é o caso da associação rifampicina/isoniazida); inibição da multiplicação viral (múltiplos fármacos antirretrovirais de alta potência).³⁷⁻³⁹ Os antagonismos também são úteis quando se deseja anular efeito indesejável de certo fármaco (efeito corretivo) ou inativar o composto causador de intoxicação (antidotismo químico), respectivamente, proporcionado pela associação de diurético expoliador e retentor de potássio, o emprego de BAL (quelante) na intoxicação por mercúrio, o uso da naloxona como antídoto para morfina e de flumazenil como antagonista de benzodiazepínicos.³⁷ As desvantagens das interações medicamentosas consistem na soma de efeitos indesejáveis quando os fármacos associados têm o mesmo perfil toxicológico (vancomicina/aminoglicosídeo e toxicidade renal). Dever-se estar atento, por isso, ao uso de medicamentos em uso simultâneo que tenham diferentes espectros de efeitos adversos, como antidepressivos tricíclicos com antiparkinsonianos anticolinérgicos, que possuem efeitos antimuscarínicos.³⁷ Observa-se que em idosos há elevado risco de toxicidade de gliburida (antidiabético), digoxina (cardiotônico) e inibidores da enzima de conversão da angiotensina (anti-hipertensivos), com o uso na semana prévia de, respectiva-

mente, sulfametoxazol-trimetoprima, claritromicina e diuréticos poupadores de potássio.³⁷ Associações em doses fixas apresentam desvantagens adicionais, tais como dificuldades no ajuste de doses individuais e na detecção do agente responsável por eventual reação adversa. Poucas são as situações em que se justificam associações. Isso ocorre no tratamento com anti-hipertensivos, antineoplásicos, antituberculosos e antirretrovirais.³⁷

CONCLUSÃO

A população idosa constitui grupo de risco para a ocorrência de reações adversas a medicamentos, interações medicamentosas e outros eventos adversos, em decorrência, principalmente, da utilização de polifarmácia e da frequência elevada de internações hospitalares. São também alvo de significativa prevalência das interações medicamentosas que demandam a avaliação da possibilidade de uso de outras alternativas terapêuticas, farmacológicas ou não, ou de alterações nas doses ou na via de administração dos medicamentos envolvidos.

REFERÊNCIAS

- Galvão MPA, Ferreira MBC. Prescrição de medicamentos em geriatria. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. 1096 p.
- Beers MH, Baran RW, Frenia K. Drugs and the elderly, part 2: strategies for improving prescribing in a managed care environment. *Am J Manag Care*. 2001 Jan; 7(1):69-72.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med*. 1999 Mar; 130(6):461-70.
- Nguyen JK, Fouts MM, Kotab SE, Lo E. Polypharmacy as a risk factor for adverse drug reactions in geriatric nursing home residents. *Am J Geriatr Pharmacoter*. 2006 Mar; 4(1):36-41.
- Wright R, Handler SM, Ruby C, Hanlon JT. Update on drug-related problems in the elderly. *Am J Geriatr Pharmacoter*. 2006 Mar; 4(1):78-84.
- Beers MH, Ouslander JG. Risk factors in geriatric drug prescribing: a practical guide to avoiding problems. *Drugs*. 1989; 37:105-12.
- Beers MH, Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR. Updating the Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Arch Intern Med*. 2003; 163(22):2716-24.
- Rozenfeld S. Prevalência, fatores associados e mau uso de medicamentos entre os idosos: uma revisão. *Cad Saúde Pública*. 2003; 19(3): 717-24.
- Pitkala KH, Strandberg TE, Tilvis RS. Is it possible to reduce polypharmacy in the elderly? *Drugs & Aging*. 2001; 18(2):143-9.
- McLeod PJ, Huang AR, Tambllyn RM. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *Can Med Assoc*. 1997; 156(3):385-91.
- Braga TBT, Pfaffenbach G, Weiss DPL, Barros MBA, Mendes GB. Point prevalence of drug prescriptions for elderly and non-elderly inpatients in a teaching hospital. *São Paulo Med J*. 2004; 122 (2):8-52.
- Hanlon JT, Schmader KE, Boulton C, Artz MB, Gross CR, Fillenbaum GG, Ruby CM, Garrard J. Use of inappropriate prescription drugs by older people. *J Am Geriatr Soc*. 2002; 50(1):26-34.
- Beers MH, Storrie M, Lee G. Potential adverse drug interactions in the emergency room. An issue in the quality care. *Ann Intern Med*. 1990; 112:61-4.
- Faull R, Lee L. Prescribing in renal disease. *Austr Prescrib*. 2007; 30(1):17-20.
- Mosegui GB, Rozenfeld S, Veras RP, Vianna CMM. Avaliação da qualidade do uso de medicamentos em idosos. *Rev Saúde Pública*. 1999; 33(5):437-44.
- Midlöv P, Bergkvist A, Bondesson A, Eriksson T, Höglund P. Medication errors when transferring elderly patients between primary health care and hospital care. *Pharm World Sci*. 2005; 27:116-20.
- Juurink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier DA. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA*. 2003; 289(13):1652-8.
- Sehn R, Camargo AL, Heineck I, Ferreira MBC. Interações medicamentosas potenciais em prescrições de pacientes hospitalizados. *Infarma*. 2003; 15(9-10):77-81.
- The Medical Letter Handbook of Adverse Drug Interactions. New Rochelle, New York: The Medical Letter; 1991.
- Romão Jr. JE. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. *J Bras Nefrol*. 2004; 26(3 supl.1):1-3.
- Strid H, Simrén M, Björnsson ES. Overuse of acid suppressant drugs in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18:570-75.
- Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. *Arch Intern Med*. 1997; 157:1531-6.
- Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Intern Med*. 1991; 151:1825-32.
- Beers MH, Stefanacci RG. The class effect: is it relevant to geriatrics? *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53(8):1402-4.
- Willcox SM, Himmelstein DU, Woolhandler S. Inappropriate drug prescribing for the community-dwelling elderly. *JAMA*. 1994; 272(4):292-6.
- Wannmacher L, Ferreira MBC, Nunes G. Fármacos e rim. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.

27. Osório-de-Castro CGS, Teixeira CC. Interações medicamentosas. In: Fuchs FD, Wannamacher L, Ferreira MBC. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.
28. Munar MY, Harleen S. Drug dosing adjustments in patients with chronic kidney disease. *Am Fam Physician*. 2007 May 15; 75(10):1487-96.
29. Cusack BJ. Pharmacokinetics in older persons. *Am J Geriatr Pharmacoter*. 2004; 2(4):274-302.
30. Pecoits Filho R. Diagnóstico de doença renal crônica: avaliação da função renal. *J Bras Nefrol*. 2004; 26(3 supl.1):4-6.
31. Beers MH, Baran RW, Frenia K. Drugs and the elderly, part 1: the problems facing managed care. *Am J Manag Care*. 2000 Dec; 6(12):1313-20.
32. Chaimowicz F, Ferreira TJXM, Miguel DFA. Uso de medicamentos psicoativos e seu relacionamento com quedas entre idosos. *Rev Saúde Pública*. 2000; 34 (2): 631-5.
33. Montamat SC, Cusack BJ, Vestal RE. Management of drug therapy in the elderly. *N Engl J Med*. 1989; 321(5): 303-9.
34. Cruciol-Souza JM, Thomson JC. A pharmacoepidemiologic study of drug interactions in a brasilian teaching hospital. *Clinics*. 2006; 61(6):515-20.
35. Stuck AE, Beers MH, Steiner A, Aronow HU, Rubenstein LZ, Beck JC. Inappropriate medication use in community-residing older persons. *Arch Intern Med*. 1994; 154:2195-200.
36. Ribeiro AQ, Araújo CMC, Acurcio FA, Magalhães SMS, Chaimowicz F. Qualidade do uso de medicamentos por idosos: uma revisão dos métodos de avaliação disponíveis. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2005; 10(4):1037-45.
37. Passarelli MCG. Reações adversas a medicamentos em uma população idosa hospitalizada [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005. 110 p.
38. Amaral ACS, Coeli CM, Costa MCE, Cardoso VS, Toledo ALA, Fernandes CR. Perfil de morbidade e de mortalidade de pacientes idosos hospitalizados. *Cad Saúde Pública*. 2004; 20(6):1617-26.
39. Martins C. Administração de medicamentos no doente insuficiente renal. *Rev OFIL*. 2002; 12(4):25-36.