

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêutico

**Perfil de prescrição de medicamentos e interações
medicamentosas em pacientes acima de 60 anos
atendidos em hospital universitário: uma
contribuição à farmacovigilância**

André Luiz Salim Novato

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientador:

Prof. Dr. Antonio Carlos Zanini

São Paulo

2005

DEDALUS - Acervo - CQ



30100010463

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêutico

**Perfil de prescrição de medicamentos e interações
medicamentosas em pacientes acima de 60 anos
atendidos em hospital universitário: uma
contribuição à farmacovigilância**

André Luiz Salim Novato

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientador:

Prof. Dr. Antonio Carlos Zanini

São Paulo

2005

Ficha Catalográfica

Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

Novato, André Luiz Salim
N936p Perfil de prescrição de medicamentos e interações medicamentosas
em pacientes acima de 60 anos atendidos em hospital universitário: uma
contribuição à farmacovigilância / André Luiz Salim Novato. -- São
Paulo, 2004.
88p.

Dissertação (mestrado)- Faculdade de Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo. Departamento de Farmácia.
Orientador: Zanini, Antonio Carlos

I. Fármaco : Interação : Farmacodinâmica 2. Geriatria I.
T. II. Zanini, Antonio Carlos, orientador.

615.7045 CDD

André Luiz Salim Novato

Perfil de prescrição de medicamentos e interações
medicamentosas em pacientes acima de 60 anos atendidos em
hospital universitário: uma contribuição à farmacovigilância

Comissão Julgadora
da
Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Prof. Dr. Antonio Carlos Zanini
orientador/presidente

Aulus Conrado Basile
1º. examinador

Silvia Regina Secoli
2º. examinador

São Paulo, 20 de janeiro de 2005.

DEDICATÓRIA

Esta pesquisa é dedicada a minha família e a todos os idosos de hoje e aos de amanhã.

AGRADECIMENTOS

Este agradecimento é dedicado a todos com quem convivo, pois todos têm as suas parcelas de colaboração.

Agradeço, também, a Elizabete Claro de Souza Paiva, ao Dr. Eduardo Emmanuel, a Elizabete Iguini, e aos examinadores Profs. Drs. Júlio Croce, Paulo Miele, Aulus Conrado Basile e Silvia Regina Secoli.

Este agradecimento é dedicado, também, a Juliana (secretária do Ambulatório Didático), aos Doutores Antonio Carlos Zanini, Wilson Jacob Filho, Omar Jaluul e Luiz Saporeti e a colaboração dos residentes e especializandos que passaram pelo Ambulatório Didático Geriátrico do Prédio dos Ambulatórios do Complexo do Hospital das Clínicas.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Fármacos prescritos aos pacientes como produtos contendo apenas um princípio ativo ou, em alguns casos, em associações e doses fixas.	49
Tabela 2 – Distribuição do total de receitas x interações	58

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Distribuição dos pacientes atendidos conforme a idade de 5/5 anos.	43
Figura 2 – Distribuição dos pacientes atendidos conforme o sexo.	44
Figura 3 – Distribuição dos pacientes femininos atendidos conforme a idade	45
Figura 4 – Distribuição dos pacientes masculinos atendidos conforme a idade	46
Figura 5 – Distribuição dos pacientes atendidos conforme os 10 primeiros diagnósticos.	47
Figura 6 – Distribuição dos diagnósticos mais freqüentes pacientes do sexo femininos	48
Figura 7 – Distribuição dos diagnósticos mais freqüentes em pacientes masculinos	49
Figura 8 – Distribuição das receitas conforme o número de medicamentos	50
Figura 9 – Distribuição das receitas de pacientes do sexo feminino conforme o número de medicamentos	51
Figura 10 – Distribuição das receitas de pacientes do sexo masculino conforme o número de medicamentos	51
Figura 11 – Distribuição das receitas de pacientes conforme o número de fármacos	52
Figura 12 – Distribuição das receitas de pacientes do sexo feminino conforme o número de fármacos	53
Figura 13 – Distribuição das receitas de pacientes do sexo masculino conforme o número de fármacos	53
Figura 14 – Distribuição das receitas de pacientes atendidos conforme o número de associações fixas.	54
Figura 15 – Distribuição das receitas de pacientes do sexo feminino conforme o número de associações fixas.	55
Figura 16 – Distribuição das receitas de pacientes do sexo masculino conforme o número de associações fixas.	55
Figura 17 – Distribuição das receitas de pacientes conforme os 10 fármacos mais prescritos.	56
Figura 18 – Distribuição das receitas de pacientes do sexo feminino conforme os 10 fármacos mais prescritos.	57
Figura 19 – Distribuição das receitas de pacientes do sexo masculino conforme os 10 fármacos mais prescritos.	57

Figura 20 – Distribuição do total de interações identificada pelo banco de dados.	58
Figura 21 – Distribuição de receitas que tiveram interações	59
Figura 22 – Distribuição de receitas que tiveram interações em pacientes do sexo feminino.	60
Figura 23 – Distribuição de receitas que tiveram interações em pacientes do sexo masculino	60
Figura 24 – Distribuição das interações mais frequentes entre os fármacos prescritos.	61

RESUMO

NOVATO, A. L. S. **Perfil de prescrição de medicamentos e interações medicamentosas em pacientes acima de 60 anos atendidos em hospital universitário**: uma contribuição à farmacovigilância. São Paulo, 2005. 88 páginas. Dissertação (mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

OBJETIVOS: Os objetivos da presente pesquisa são (i) identificar os fármacos prescritos aos pacientes idosos matriculados em ambulatório didático de geriatria; (ii) estudo da possibilidade de ocorrência de interações medicamentosas nos pacientes ambulatoriais; e (iii) proposta de modelo de rotina de intervenção preventiva para evitar interações medicamentosas prejudiciais de significância clínica antes do aviamento da receita, respeitando a rotina e os recursos disponíveis em um ambulatório de geriatria. **CASUÍSTICA e MÉTODO:** Ensaio aberto observacional descritivo prospectivo realizado no Ambulatório Didático de Geriatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por meio da análise dos prontuários dos pacientes, acima de 60 anos de idade, na hora da consulta. **RESULTADO:** Neste Ambulatório foram feitos 380 atendimentos para 124 pacientes, prescrito 211 fármacos e 7 associações fixas, havendo a polimedicação e apenas 8 receitas continham um medicamento. Foram encontradas 65,3% receitas com interações medicamentosas e destas, 63,6% no sexo feminino e 70,1% no sexo masculino. **CONCLUSÃO:** Houve a identificação dos fármacos prescritos para os idosos, onde a possibilidade de ocorrência de interações medicamentosas foi alta. A proposta de modelo de rotina de intervenção para evitar interações medicamentosas foi aprovada.

ABSTRACT

NOVATO, A. L. S. **Profile of prescriptions of drugs and drug-drug interactions in outpatients aged from 60 years enrolled in university hospital: a contribution to the pharmacovigilance.** San Paul, 2005. 88 pages. Dissertação (mestrado) – Faculty of Pharmaceutical Ciencias of the University of San Paul.

OBJECTIVES: The objectives of the research are: (i) identify the drugs prescribed to the elderly enrolled in didactic ambulatory of geriatry; (ii) study of the possibility of occurrence of drug-drug interactions in these outpatients; e (iii) propose a pattern of routine of intervention to avoid drug-drug interactions harmful of clinical significance before the prescription, respecting the routine, and the resources available in a ambulatory of geriatry. **CASUISTIC and METHOD:** A prospective descriptive observational open assay realized in the Didatic Ambulatory of Geriatry at the Hospital of the Clinics of the Faculty of Medicine of the University of San Paul, by means of the analysis of the promptuary of the outpatients, older than 60 years of age, during the consultation. **RESULTS:** In these Ambulatory were done 380 attendances for 124 outpatients, prescribed 211 drugs, and 7 fixed association, having polypharmacy and just 8 recipes contained one drug. There were 65,3% recipes with drug-drug interactions, and of these, 63,6% in female, and 70,1% in male. **CONCLUSION:** The drugs prescribed to the outpatients were identified, and the possibility of occurrence of drug-drug interactions was high. The purpose of pattern of routine of intervention to avoid the drug-drug interactions was approved.

ÍNDICE

LISTA DE TABELAS	VI
LISTA DE FIGURAS	VII
RESUMO	IX
ABSTRACT	X
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 REVISÃO DA LITERATURA	4
1.2 Farmacovigilância	4
1.2.1 Histórico e Conceitos	4
1.2.2 Obtenção e Análise de Informações	7
1.3 Transição da Saúde	7
1.3.1 Transição Demográfica	7
1.3.2 Envelhecimento Populacional Mundial	8
1.3.3 Envelhecimento Populacional Brasileiro	11
1.3.4 Transição Epidemiológica	14
1.4 Os Idosos e as Doenças Crônicas	17
1.5 O Uso de Fármacos em Indivíduos com Idade Acima de 60 Anos	20
1.6 Aspectos Farmacológicos em Indivíduos com Idade Acima de 60 Anos	22
1.6.1 Farmacocinética	23
1.6.2 Farmacodinâmica	29
1.6.3 Polimedicação	31
1.6.4 Interações Medicamentosas	32
2. OBJETIVOS	38

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	39
3.1 Tipo de Pesquisa	39
3.2 Local de Estudo	39
3.3 Casuística	39
3.4 Coleta de dados	40
3.5 Avaliação de Resultados	41
3.6 Aspectos Éticos	42
4. RESULTADOS	43
5. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	62
6. CONCLUSÃO	69
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70
8. Anexos	89
8.1 Protocolo de Pesquisa n° 584/01	89
8.2 Ficha de coleta de dados	90

1. INTRODUÇÃO

O envelhecimento é acompanhado por mudanças fisiológicas, pois parte das funções orgânicas diminui gradualmente com o avanço da idade; no entanto, os efeitos do envelhecimento diferem entre os sistemas orgânicos (TEREZHALMY, 1989; HENRY, 2000).

A hipotensão em pacientes idosos que estejam tomando o fármaco nifedipino é muito comum, o que pode indicar a diminuição da função dos barorreceptores (SCHENKER e BAY, 1994).

No Brasil, a incidência da tuberculose em indivíduos acima de 60 anos de idade aumentou, devido à diminuição da função do sistema imunológico com o avançar da idade, onde, em 1986, 900 indivíduos acima de 60 anos de idade tinham tuberculose extrapulmonar e em 1996, o número era de 1400 indivíduos acima de 60 anos de idade (CHAIMOWICZ, 2001).

IMBEAULT *et al.* (2001), em seus experimentos, mostraram que há uma porcentagem mais alta de gordura corporal em indivíduos de meia idade do que em jovens.

Outras mudanças, são as diminuições nos níveis de testosterona e na síntese de proteínas mitocondrias e contráteis no músculo humano com a idade (FLAHERTY *et al.*, 2000; TESSARI, 2000).

A teoria mitocondrial do envelhecimento propõe que o dano da mitocôndria e do DNA mitocondrial, com o passar dos anos, conduz ao envelhecimento do ser humano. Esta teoria tem sido apoiada devido à função mitocondrial declinar e a mutação do DNA mitocondrial aumentar nas células teciduais, pois o DNA mitocondrial humano é susceptível à mutação nas células teciduais e a incidência e abundância destes DNA mitocondriais mutantes aumentam com o avançar da idade (WEI *et al.*, 2001).

No envelhecimento são observadas mudanças nos pesos dos órgãos e nos sistemas orgânicos que alteram a regulação do balanço de energia (RITZ, 2000).

A capacidade de regeneração do fígado com o envelhecimento pode diminuir, o que pode explicar, em parte, a recuperação inadequada após lesões viral e tóxica graves (REGEV e SCHIFF, 2001).

A função renal e os moduladores hormonais de sal podem ser alterados, o que torna os idosos mais susceptíveis às morbidades e eventos iatrogênicos, pois o rim é, constantemente, exposto aos efeitos dos processos tóxicos potenciais, como diabetes e aterosclerose (MUHLBERG e PLATT, 1999; KUGLER e HUSTEAD, 2000).

O processo de envelhecimento altera, também, os sistemas de controle fisiológico associados com a sede e a saciedade. Evidências recentes sugerem que tanto homens como mulheres idosos exibem sede e saciedade diminuídas em resposta à hipovolemia e hipervolemia (KENNEY e CHIU, 2001).

Para corrigir ou suavizar as alterações fisiológicas, é aconselhado que a terapia medicamentosa nos pacientes idosos seja simples e que o número de fármacos administrados simultaneamente seja limitado (GEORGE, 1987).

Para que essa terapia medicamentosa seja bem sucedida, devemos considerar, por exemplo, que a resposta lipolítica máxima dos adipócitos abdominais do tecido subcutâneo a um agonista adrenérgico, como o isoproterenol, é menor em um indivíduo de meia idade do que em jovens (IMBEAULT *et al.*, 2001).

Esta alteração da lipólise e da oxidação de gordura, mediadas pelo sistema nervoso simpático, pode ser importante, com relação a idade, devido ao acúmulo de gordura e à resistência à insulina e pode ser uma das ligações entre o envelhecimento e a prevalência de doenças crônicas, tais como obesidade, diabetes melito tipo 2 e doença cardiovascular (BLAAK, 2000).

O tamanho da massa do tecido adiposo é determinado pelo balanço entre o recrutamento dos substratos lipídicos contidos no tecido adiposo e suas subseqüentes oxidações pelos tecidos responsáveis. Assim, estudos *in vivo* sugerem que esses substratos sejam recrutados do tecido adiposo com excesso de demandas de energia no organismo do idoso; e que a capacidade da oxidação, em particular no músculo esquelético, diminuía com a idade (TOTH e TCHERNOF, 2000).

A diminuição progressiva nos mecanismos homeostáticos faz com que o efeito dos fármacos seja maior, assim como também, maior velocidade e intensidade de efeitos adversos. Logo, alguns efeitos aumentados são: hipotensão postural com fármacos que diminuem a pressão sanguínea; desidratação, hipovolemia e distúrbios electrolíticos com diuréticos; e hemorragias com anticoagulantes orais (TURNHEIM, 2003).

Com estas mudanças, relacionadas com a idade, nas funções e na composição do corpo humano, há modificação da seleção dos fármacos e da dose para os idosos. (TURNHEIM, 2003).

Devido à quantidade de água no idoso diminuir e a de gordura aumentar, o volume de distribuição dos fármacos hidrofílicos pode reduzir, ao passo que o volume de distribuição dos fármacos lipofílicos pode aumentar (TURNHEIM, 2003).

WYNNE *et al.* (1993), em seus experimentos, sugeriram que as mudanças farmacodinâmicas (nos receptores específicos ou nos sítios alvos), em indivíduos acima de 65 anos de idade, alteraram o efeito da metoclopramida intravenosa, resultando em efeito sedativo mais pronunciado.

Outro ponto a considerar é que no idoso, não é sempre possível reduzir o uso de vários fármacos (polimedicação). Esta polimedicação está, freqüentemente, associada com a interação medicamentosa, que resulta num efeito aumentado ou diminuído ou na ocorrência de efeitos adversos (JANSEN, 2003).

Devido às alterações farmacocinética e farmacodinâmica nos idosos, o efeito das interações é, clinicamente, mais relevante. As interações farmacocinéticas influenciam a absorção, o metabolismo hepático ou a excreção pelos rins. A mudança farmacodinâmica mais importante é o aumento da sensibilidade do órgão alvo (JANSEN, 2003).

Por exemplo, a área sob a curva da digoxina pode aumentar, significativamente, quando 1 mg/dia de alprazolam é administrado aos idosos que tomam doses diárias de 0,25 mg de digoxina por um período prolongado (TANAKA, 1999).

Logo, recomenda-se considerar a interação medicamentosa como possível causa, quando um efeito adverso inesperado ocorre em um paciente ou uma terapia previamente efetiva, de repente, falha (JANSEN, 2003).

Segundo CARVALHO (2002), para uma melhor assistência ao idoso, no que diz respeito às interações medicamentosas, o farmacêutico pesquisador pode integrar-se à equipe médica e enfrentar uma opção de atuação que é a de interagir com as condições reais da rotina do ambulatório e da vida do paciente, tudo dentro dos limites e das possibilidades da atenção farmacêutica. Uma experiência desse tipo, com resultados positivos, poderia servir de modelo eficiente para auxílio na farmacovigilância de interação medicamentosa.

1.1 REVISÃO DA LITERATURA

1.2 FARMACOVIGILÂNCIA

1.2.1 HISTÓRICO E CONCEITOS

A preocupação com os efeitos nocivos dos fármacos é quase tão antiga quanto a história do homem, sendo que Hipócrates sugeriu que o primeiro cuidado com o uso de fármacos era não prejudicar o paciente. Mais adiante, em 1224, o imperador Frederico II implantou a inspeção regular dos compostos preparados em farmácia (DAVIES, 1991).

Com o passar dos séculos, no início do século XX, na Inglaterra, Suíça e Estados Unidos, surgiram as primeiras legislações e órgãos de controle de fármacos, sendo que na Noruega e Suécia houve pioneirismo no desenvolvimento de uma regulamentação voltada para a segurança e para a eficácia dos fármacos. Nos Estados Unidos, a *American Medical Association* criou o *Council on Pharmacy and Chemistry*, surgindo posteriormente o *American Food, Drug and Inseticida Administration*, que se tornou mais tarde o

Food and Drug Administration (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - FDA, 1990; DAVIES, 1991; ROZENFELD, 1998).

Apesar de estabelecidas as investigações sobre suspeitas de reações graves aos fármacos, como por exemplo, icterícia após o uso de arsenicais no tratamento da sífilis, a farmacovigilância teve seu ponto de partida com o acontecimento da talidomida nos anos 60, que utilizada como antiemético e sedativo em gestantes, provocou o aparecimento de cerca de 10.000 casos de focomelia em crianças. Neste mesmo período, nos Estados Unidos houve o reforço nas exigências do FDA para comprovar a segurança dos fármacos, exigindo extensos estudos pré-clínicos farmacológicos e toxicológicos e estudos clínicos bem controlados, antes do fármaco ser aprovado para comercialização (LEE e HERZRTEIN, 1986; PAULO *et al.*, 1994).

Para melhor monitorar o uso de fármacos, houve o desenvolvimento da farmacovigilância, sendo harmonizados conceitos de ocorrências e procedimento utilizados (ZANINI e CARVALHO, 2001).

Apesar disso, a difusão de informações sobre toxicidade sempre foi tardia, pois foram necessários 47 anos para se descobrir que o analgésico amidopirina produzia intoxicação medular (DAVIES, 1991).

Farmacovigilância é um tipo de monitoramento contínuo de efeitos indesejados e outros aspectos relacionados à segurança dos fármacos que já estão no mercado. Na prática, a farmacovigilância se refere quase exclusivamente aos sistemas de relatos espontâneos dos pacientes (INTERNATIONAL SOCIETY FOR PHARMACOEPIDEMOLOGY, 2001).

Na verdade, existem várias definições de farmacovigilância aceitas internacionalmente que, em geral, resumem um mesmo conceito, sendo que a Organização Mundial de Saúde (OMS) tem uma definição muito simples de farmacovigilância, a saber: "é a notificação, o registro e a avaliação sistemática das reações adversas aos fármacos" (FARMACOVIGILANCIA: SEGURIDAD DEL FÁRMACO, 2001).

Com o desenvolvimento da farmacovigilância, na área hospitalar, o FDA começou a coletar o registro das reações adversas e a patrocinar programas de monitoramento de fármacos. Em 1968, o Programa de Monitoramento de

Fármacos da OMS, com 10 membros fundadores, com sede nos Estados Unidos, organizou encontros regionais e globais entre as agências regulamentadoras dos vários países, entre os pesquisadores das universidades e centros de investigação. Em 1997, o Centro de Monitoramento da OMS tinha cerca de 49 países membros (DAVIES, 1991; OMS, 1997).

Estes estudos em farmacovigilância são diferentes se comparados com os do passado (EVANS, 2000).

Os autores MEYBOOM *et al.* (1997), indicam que a farmacovigilância atual é, predominantemente, baseada no relato espontâneo e é, principalmente, útil em detectar os efeitos que, freqüentemente, são reações alérgicas ou idiossincráticas de efeitos que estão relacionados com a ação farmacológica e com a dose dos fármacos. Eles indicam, também, que o melhor entendimento das condições e dos mecanismos envolvidos na detecção dos efeitos adversos podem, mais tarde, melhorar as estratégias da farmacovigilância.

Na Europa, o MANAGEMENT FORUM (2001) fornece cursos de treinamentos básicos sobre a farmacovigilância prática e científica e a questões relativas ao monitoramento seguro de fármacos.

Na farmacovigilância das interações medicamentosas, os efeitos adversos podem estar associados com a morbidade do paciente devido à alta toxicidade ou à uma concentração, potencialmente, ineficaz. A vigilância durante o uso dos fármacos após registro é essencial por causa do desconhecimento das interações medicamentosas, durante o desenvolvimento do fármaco e dos pacientes receberem um fármaco para uso terapêutico, freqüentemente, diferente daqueles incluídos nas experiências clínicas. Esta vigilância é o processo pelo qual a informação do planejamento-performance total do fármaco é capturada, analisada e executada (GEX-FABRY *et al.*, 2001e RANDALL, 2001).

Para BRAUN e CASTLEDEN (1990), o monitoramento clínico e terapêutico dos efeitos dos fármacos é de extrema importância.

KARSH (1990), afirma que o monitoramento da terapia (especialmente no paciente de alto risco) pode diminuir a possibilidade da toxicidade dos fármacos.

No Brasil, o Grupo de Prevenção do Uso Indevido de Medicamentos (GRUIM) do Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Ceará realiza atividades de ensino, pesquisa e extensão, juntamente, com a implantação do Programa de Assistência Farmacêutica do Estado do Ceará, cujos avanços são considerados modelos pela Organização Panamericana de Saúde (COELHO e ARRAIS, 1999).

1.2.2 OBTENÇÃO E ANÁLISE DE INFORMAÇÕES

De modo geral, as ações da farmacovigilância assumem dois aspectos diferentes conforme o objetivo a ser atingido (ZANINI e CARVALHO, 2001):

- **Ações dos profissionais de saúde**, que mantêm contato direto com o paciente, tentando protegê-los dos efeitos nocivos do fármaco, decorrentes de ações do próprio fármaco, da prescrição incorreta, do mau uso, da má qualidade e eventuais alterações ou fraudes do produto farmacêutico;
- **Organização de sistemas de coleta, análise, processamento de informações e disseminação dos resultados**, para melhor conhecimento dos riscos dos fármacos e identificação de reações adversas ainda não conhecidas.

Contudo, antes de se especificar as características do grupo estudado na presente pesquisa, deve-se mencionar que a modificação, relacionada à estrutura etária e ao sexo, é denominada "transição demográfica" (NUTRIÇÃO EM PAUTA, 2002).

1.3 TRANSIÇÃO DA SAÚDE

1.3.1 TRANSIÇÃO DEMOGRÁFICA

A transição demográfica se faz de quatro modos, segundo a AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA, (2001).

Alta fertilidade/Alta mortalidade: ocorre uma taxa de nascimento muito alta que é compensada por uma taxa de mortalidade também muito alta. Desta maneira, a população se mantém mais ou menos estável com uma grande porcentagem de jovens na população. Isto era o que acontecia no mundo todo até o início do século XIX, nos países em desenvolvimento até a metade do século XIX e, em 2001, ocorreu em alguns países africanos.

Fertilidade continua a cair/Mortalidade continua a cair em todos os grupos etários: a taxa de nascimento e mortalidade cai mais, o que dá um certo equilíbrio na quantidade total da população, mas aumenta a população de idosos. É o que acontecia, até 2001, na maioria dos países europeus.

Alta fertilidade/Redução da mortalidade: a taxa de nascimento continua muito alta e a mortalidade passa a diminuir, consideravelmente, em relação à etapa anterior, o que ocasiona um crescimento muito grande da população às custas, principalmente, da população jovem: a proporção de jovens aumenta. É o que se chamou de “baby bloom” – explosão demográfica que ocorreu intensamente no Brasil nas décadas de 40 e 50 e que, até 2001, ocorria em alguns países asiáticos.

Redução da fertilidade/Mortalidade continua a cair: ocorre uma diminuição da taxa de nascimento e a de mortalidade continua a cair, o que dá ainda um crescimento da população total, mas, já não tão grande, com um aumento da porcentagem de adultos jovens e, progressivamente, de idosos. É o que acontecia, em 2001, no Brasil e em alguns países da América Latina.

1.3.2 ENVELHECIMENTO POPULACIONAL MUNDIAL

Segundo LASLETT (1997), o envelhecimento da população do oeste do globo tem sido rápido. Os europeus eram descritos como, unicamente, idosos, com nenhum precedente na história humana. Além disso, toda a população do mundo, até 1997, está passando pelo mesmo processo, incluindo os países em desenvolvimento, de uma maneira até mais rápida.

Até meados de 1940, a expectativa de vida média atingia os 50 anos de idade. Em 1996, a grande maioria vivia bem além desta idade, onde a expectativa de vida média global alcançou os 65 anos de idade (OMS, 1997).

No ano 2000, foi estimado que 380 milhões de indivíduos com idade de 65 ou mais viviam no mundo, dos quais, aproximadamente 220 milhões viviam nos países desenvolvidos (OMS, 1997; MILLER *et al.*, 2000).

Com isso, segundo as projeções indicadas pela OMS (1997), por volta do ano de 2020, haverá mais de 690 milhões de pessoas com 65 anos de idade ou mais, sendo que 460 milhões destes idosos viverão em países desenvolvidos.

Já em fevereiro de 2001, a estimativa aumentou, alcançando 580 milhões de idosos no mundo, com cerca de 350 milhões vivendo em países desenvolvidos, onde as projeções indicaram que, por volta do ano de 2020, haverá 1 bilhão de idosos, sendo que 710 milhões destes idosos viverão em países desenvolvidos (OMS^a, 2001).

DICZFALUSY (2001), comenta que as Nações Unidas esperam que o número de crianças e a fertilidade total diminuam, sendo que, no mundo, em 1950, 34,3% eram de crianças com idade de até 15 anos e em 2050, poderá ser de 19,7%. Este mesmo autor mostra que os indivíduos com idade acima de 65 anos no mundo, em 1950, totalizavam 5,2% de indivíduos e em 2050, poderão totalizar 16,4% de indivíduos.

Segundo CASSEL (2000), o conhecimento de que a população em torno do mundo está envelhecendo é comum.

Em 1997, a Índia estava sentindo o impacto do envelhecimento da população e estava tentando enfrentar o aumento desta população; no mesmo anos, na Itália, a população idosa estava crescendo rapidamente e por volta de 2020, era esperado que a população com 65 anos ou mais aumente de 17% para 23% (BAMBAWALE, 1997).

Após estudo descritivo e análise das tendências da morbidade e da mortalidade no Chile, ALBALA e VIO (1995), indicaram que houve uma diminuição na taxa de fertilidade total de 3,4 em 1970 a 2,6 em 1992 e uma diminuição na taxa de mortalidade geral, o que aumentou a expectativa de vida, podendo ser observados a redução de 82% na proporção de mortes entre

crianças menores de um ano e o aumento da mortalidade entre indivíduos com 65 anos ou mais. Assim, estes mesmos autores, puderam concluir que, como definido pelas estatísticas de mortalidade da população, o Chile estava em estágio de pós-transição demográfica.

Dados de 1986 indicaram que, nos Estados Unidos, a estrutura da idade mudou, havendo diminuição nas taxas de mortalidade e de fertilidade, provocando o aumento dos indivíduos com idade acima de 65 anos (RICE, 1986).

Segundo MILLER *et al.* (2000), o número destes indivíduos com idade acima de 65 anos de idade, até 2000, continuava a crescer nos Estados Unidos.

CRISS e HONEYCUTT (2000), mostraram que mais pessoas alcançam 65 anos de idade do que em qualquer outro período da história do mundo, onde, em 2000, os idosos representavam uma fração crescente, também, dentro dos hospitais.

De acordo com MANTON (1989), o envelhecimento demográfico nos Estados Unidos aumentará o número de indivíduos inválidos com idade acima de 65 anos. Este é um assunto nacional, cuja dimensão dependerá do grau do qual as necessidades largamente definidas desta população são ou não são encontradas.

Um em cada seis britânicos nascidos em 1847 alcançavam os 75 anos de idade; em 1997, as pessoas com mais de 60 anos constituíam um quinto dos britânicos, mas, provavelmente, será um terço por volta de 2030, ou seja, 34.000; e o número de britânicos, também, acima de 80 anos de idade cresce rapidamente (GREENGROSS *et al.*, 1997).

Em 1998, em todos os países, a proporção de indivíduos acima de 65 anos estava aumentando e no Brasil esta situação não era diferente, pois a população idosa aumentava de forma acelerada (SCHENKEL, 1998).

1.3.3 ENVELHECIMENTO POPULACIONAL BRASILEIRO

Em 1991, o envelhecimento da população era um fenômeno observado, não só em países desenvolvidos, mas também em países de terceiro mundo (VERAS, 1991).

No Brasil, a ANVISA (2001) refer-se ao idoso como o indivíduo acima de 60 anos de idade.

Com a queda das taxas de fecundidade, houve alteração da estrutura etária da população brasileira, que vem envelhecendo rapidamente desde o início da década de 60. Em 1997, a sociedade se deparou com a demanda por serviços médicos e sociais outrora restrita aos países industrializados (CHAIMOWICZ, 1997).

De fato, no Brasil, o principal impacto no setor da saúde no século XX foi proporcionado pelo aumento absoluto e relativo da população adulta e idosa. Este fenômeno, que se denomina transição demográfica, se caracteriza pela passagem de uma situação de alta mortalidade e alta fecundidade, com uma população, predominantemente, jovem e em franca expansão, para uma de baixa mortalidade e, gradualmente, baixa fecundidade (ANVISA, 2001).

O Brasil iniciou a sua transição demográfica calcada, principalmente, na ação médico-sanitária sem relação direta com o desenvolvimento sócio-econômico da população (CENTRO INTERNACIONAL DE INFORMAÇÃO PARA O ENVELHECIMENTO SAUDÁVEL, 2002).

Em 1995, o número de indivíduos com idade superior a 60 anos representava 8,3% da população total. É esperado que duplique e, provavelmente, estabilize por volta do ano de 2050 (CHAIMOWICZ, 1997).

A população brasileira vivenciava, em 2002, um processo de envelhecimento semelhante aos países desenvolvidos. Esse processo caracterizou-se pelo aumento proporcional de pessoas idosas em relação à população total. Dessa forma, o Brasil deixa de ser um país jovem, como durante muito tempo foi denominado, para presenciar o envelhecimento de sua população (NUTRIÇÃO EM PAUTA, 2002).

De acordo com a Maria de Fátima Marucci, este fato ocorreu devido à queda das taxas de fecundidade e de mortalidade. E está, também, associado com a melhoria das condições de vida (moradia, alimentação, estilo de vida) e ao avanço do conhecimento científico, que propicia diagnósticos e tratamentos precoces e colabora na prevenção de agravos à saúde por meio de vacinas e fármacos (NUTRIÇÃO EM PAUTA, 2002).

Este crescimento demográfico da população brasileira, na faixa etária acima de 60 anos de idade, foi motivo de grande interesse por parte dos estudiosos da terceira idade em vários países do mundo (ANVISA, 2001).

À semelhança de outros países latino-americanos, o envelhecimento no Brasil é um fenômeno, predominantemente, urbano, resultando, sobretudo do intenso movimento migratório iniciado na década de 60, causado pela industrialização desencadeada pelas políticas desenvolvimentistas. Esse processo de urbanização propiciou um maior acesso da população a serviços de saúde e saneamento, o que contribuiu para a queda verificada na mortalidade (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE INSTITUTO DE SAÚDE DO PARANÁ, 2002).

No Paraná, o processo de transição demográfica caracteriza-se pela rapidez com que os aumentos absoluto e relativo das populações adulta e idosa, alterando a pirâmide populacional. Até os anos 60, todos os grupos etários registravam um crescimento, praticamente, idêntico; a partir daí, o grupo de idosos passou a liderar esse crescimento (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE INSTITUTO DE SAÚDE DO PARANÁ, 2002).

Paralelamente ao aumento na expectativa de vida, foi observada, também, a partir da década de 60, a diminuição acentuada na fecundidade, aumentando o número de idosos na população brasileira. As projeções apontaram um crescimento de 130% no período de 2000 a 2025 para o grupo etário acima de 60 anos (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE INSTITUTO DE SAÚDE DO PARANÁ, 2002).

Estima-se que o Brasil terá 27 milhões de idosos, por volta de 2020 (OMS^b 2001).

Segundo a ANVISA (2001), a proporção de idosos no país passará de 11 milhões (7,3%) em 1991 para cerca de 15% em 2025, igualando-se na proporção de idosos da maioria dos países europeus, os quais tiveram sua transição demográfica mais lenta.

Deve-se levar em conta que estas projeções são baseadas em estimativas conservadoras de fecundidade e mortalidade, sendo que se houver uma melhora acentuada em nossas zonas de menor poder aquisitivo, como o Nordeste, o envelhecimento brasileiro poderá muito maior (ANVISA, 2001).

O censo de 1991 demonstrou um crescimento da população idosa em 4.211.238 de indivíduos. Acreditava-se que se vivia em um período da "franca explosão demográfica" que ocorreu a partir da segunda guerra mundial, onde a mortalidade começava a declinar e a fecundidade permanecia alta, período que se completou no começo dos anos 60 com o início da queda acentuada da fecundidade. Este pensamento se deve, principalmente, ao fato de assistirmos ao grande aumento das cidades. Este aumento urbano é fruto de uma acelerada e constante migração rural (ANVISA, 2001; IBGE, 2001).

No Brasil, a velocidade com que o quadro etário muda, fará com que haja uma redução de 42.6% para 20.6% de jovens e um aumento de 2.7% para 14.7% de idosos, até 2025, passando ao 6º lugar na classificação (CENTRO INTERNACIONAL DE INFORMAÇÃO PARA O ENVELHECIMENTO SAUDÁVEL, 2002).

A cada ano que passa, mais 650 mil idosos são incorporados à população brasileira, requerendo tratamento de longa duração, pessoal qualificado, equipe multidisciplinar, equipamentos e exames complementares ANVISA (2001).

Além disso, é sabido que os idosos consomem mais os serviços de saúde, com taxas de internação hospitalar e ocupação médias mais elevadas quando comparadas a outro grupo etário (ANVISA, 2001).

Entre 1990 a 2000, WALDMAN (2000), sugeriu que houve uma significativa transformação nas condições de saúde da população humana da história. Esse processo atingiu, praticamente, todos os continentes, alterando tanto a estrutura demográfica como os padrões de morbidade e de mortalidade,

a saber: diminuição da mortalidade, da fecundidade, aumento da expectativa de vida e, conseqüentemente, envelhecimento da população.

Devido à transição demográfica, verifica-se, também, alteração no perfil da população no que se refere à morbidade e à mortalidade. Assim, enquanto as doenças infecciosas e parasitárias ocupavam lugar de destaque anteriormente, agora estão sendo substituídas por doenças crônicas não-transmissíveis (crônico-degenerativas), como aterosclerose, hipertensão, diabetes, obesidade e osteoporose. Essa mudança é denominada "transição epidemiológica" (WALDMAN, 2000; NUTRIÇÃO EM PAUTA, 2002).

1.3.4 TRANSIÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

No mundo industrializado, a transição epidemiológica ocorreu durante o século XX, promovendo mudanças demográficas profundas. Esta transição é um reflexo da taxa de nascimento diminuída, onde os esforços preventivos, intencionais ou não, e uma melhora terapêutica contribuíram para o aumento de indivíduos acima de 60 anos de idade (THELLE, 1999).

Segundo CHAIMOWICZ (2001), os fatores demográficos (crescimento da população e envelhecimento) modificaram o impacto dos fatores epidemiológicos (epidemia do Vírus da Imunodeficiência Humana e programas de prevenção).

As transições demográficas e epidemiológicas envolvem ganhos na expectativa de vida, com diminuição nas condições infecciosas e aumento nas degenerativas (SEALE, 2000).

Já no México, mostrou-se que a transição epidemiológica existe na população com mais de 65 anos e que em termos de morbidade, as doenças crônicas e infecciosas coexistem (RODRIGUEZ *et al.*, 1996).

As mudanças demográficas e epidemiológicas que têm ocorrido nas últimas cinco décadas em muitos países desenvolvidos, chamadas de "transição da saúde", são caracterizadas pelo crescimento maior no número de pessoas de meia-idade e idosos e na frequência das doenças crônicas que ocorrem nesses grupos. Essas mudanças, freqüentemente, acompanharam a industrialização e a urbanização crescentes (ESCOVITZ, 1992).

A transição epidemiológica inclui três processos básicos: (a) substituição das doenças infecciosas comuns pelas doenças não-transmissíveis como causa principal de morte; (b) mudança no pico da mortalidade e da morbidade do jovem para o idoso; e (c) mudança de uma situação na qual a mortalidade predomina no panorama epidemiológico para um no qual a morbidade é dominante (FRENK *et al.*, 1991).

Segundo JOZAN (1991), a previsão do futuro epidemiológico dos países industrializados por cerca de trinta ou cinquenta anos será determinado pela condição futura de fatores relevantes dos ambientes físico-biológico, sócio-econômico e cultural da população em questão e pelas estruturas sócio-demográficas da população propriamente dita.

O modelo da morbidade e da mortalidade da doença cardiovascular muda com a transição epidemiológica e o entendimento deste modelo em países em desenvolvimento rápido poderia fornecer sinais importantes para o entendimento das tendências epidemiológicas na mortalidade por esta doença (SUH, 2001).

À medida que os desenvolvimentos social e econômico se combinam com as transições sociais, a população idosa continuará a ir de encontro com a importância da saúde global e a provisão de serviços de saúde (SEROW *et al.*, 1998).

A transição epidemiológica na Espanha caracterizou-se, principalmente, pela alta taxa de mortalidade, quando a principal causa de morte foi devido às doenças infecciosas, então gerando uma nova situação na qual as taxas de mortalidade caíram, consideravelmente, e as doenças não-infecciosas se tornaram a principal causa de morte (GONZALEZ *et al.*, 1996).

Em *Netherlands*, Reino Unido, WOLLESWINKEL-VAN *et al.* (1997), sugeriram que a interpretação convencional da transição epidemiológica precisava ser modificada, após realizarem um estudo com o objetivo de descrever a transição epidemiológica no período de 1875-1992.

Para a população holandesa, os padrões de mortalidade de idade mudaram devido às reduções de mortalidade entre as pessoas mais jovens. A mortalidade total diminuiu, enormemente, para as doenças infecciosas e para as desordens mentais, mas o câncer e doenças cardiovasculares aumentaram correspondentemente. Quase 50% da diminuição da mortalidade total foi devido ao número de doenças infecciosas, principalmente, das respiratórias. Com isso,

MACKENBACH (1993), pôde concluir que esta população experimentou uma transição epidemiológica muito semelhante a alguns outros países.

Segundo PEARSON (1999), a base para uma previsão de uma epidemia global de doença cerebrovascular mantém-se na transição epidemiológica, na qual o controle das doenças infecciosa, parasitária e nutricional coloca a maior parte da população na condição de alcançar as idades nas quais doenças cerebrovasculares se manifestem. De fato, a doença cerebrovascular já era a causa de morte tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento na metade dos anos 90, havendo evidência que a epidemia possa ser diminuída.

Para AVEZUM *et al.* (1999), a doença cerebrovascular é responsável por, aproximadamente, 3.181,2 mil de mortes anuais nos países em desenvolvimento, sendo que nesses países, se notou o aumento nas taxas de mortalidade e de morbidade, devido à doença cerebrovascular. Esse aumento é uma indicação que a transição epidemiológica acontecia, em 1999, nos países em desenvolvimento.

Com isso, além das transformações demográficas, o Brasil tem experimentado uma transição epidemiológica, com alterações relevantes no quadro de morbidade e de mortalidade (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE INSTITUTO DE SAÚDE DO PARANÁ, 2002).

Para NITI e NG (2001), os países menos desenvolvidos economicamente, passaram por transição epidemiológica rápida.

No Brasil, LESSA, em 2002, verificou que a transição epidemiológica não tinha se completado e havia, há três décadas e meia, simultaneamente, dois grupos de doenças – as do subdesenvolvimento e as crônicas não-transmissíveis.

As transições demográfica e epidemiológica no Brasil ocorreram de diferentes formas, variando com as características sócio-econômicas de cada região geográfica. (GERIATRIA E GERONTOLOGIA, 2002).

Em Uberlândia-MG, nos anos de 1956, 1966, 1976, 1986 e 1996, as análises mostraram que as doenças do aparelho cardiovasculares foram as principais causas de morte em todos os anos, sendo seguida pelas doenças infecciosa e parasitária e depois pelas neoplasias e as doenças do aparelho

respiratório. Pode-se concluir que houve uma tendência ao aumento progressivo do índice de mortalidade proporcional, característica de uma transição epidemiológica – com exceção do ano de 1966 – (GERIATRIA E GERONTOLOGIA, 2002).

O tétano, na população brasileira, apresenta um comportamento epidêmico similar àqueles observados nos países desenvolvidos, onde o idoso representa o grupo de risco principal para contrair e falecer desta infecção. No entanto, os dados epidemiológicos do tétano, considerando a distribuição de idade no Brasil, são raros. Entre 1980 e 1991, no Norte e Sul do Brasil, havia um aumento do coeficiente de mortalidade entre o idoso (MORAES e PEDROSO, 2000).

Em seus estudos, GREENGROSS *et al.* (1997), comentaram a falta de preparação da área da saúde para atender os idosos, onde muitos países têm uma atenção mais preparada para a pediatria do que para a geriatria.

1.4 OS IDOSOS E AS DOENÇAS CRÔNICAS

As pessoas acima de 60 anos de idade têm muitas doenças simultaneamente, sendo que, na imensa maioria das vezes, são doenças crônicas, pois o aumento da sobrevivência acarreta no aumento da prevalência destas doenças crônicas, que são problemas de saúde que vão perdurar 15, 20 ou mais anos (DESAI *et al.*, 1999; ANVISA, 2001).

Com isso, o idoso corre o risco de adquirir doenças crônicas e condições de invalidez que necessitam de recursos clínicos consideráveis (RICE, 1986).

Tais doenças crônicas são a hipertensão, a insuficiência cardíaca, a fibrilação atrial, a diabetes melito e a doença pulmonar obstrutiva crônica. (VEEHOF e SCHULING, 1997).

PETO e DOLL (1997), sugeriram que quando muitos fenômenos referentes à idade são completamente entendidos, alguns, provavelmente, ou todos terão os seus mecanismos de origem em comum e outros podem não ter, mas concluíram sugerindo que, em suas pesquisas, no idoso, o que muitas doenças compartilham em comum pode não ser somente a etiologia.

Segundo sugeriu JOZAN (1991), que o retardo da progressão das doenças crônicas é mais realista do que eliminar tais doenças. Conseqüentemente, a prevalência das doenças crônicas na população poderá aumentar.

Esta prevalência das doenças crônicas apresenta variações amplas em diferentes comunidades (GREENGROSS *et al.*, 1997).

A tuberculose, em 2000, era uma das doenças infecciosas mais letais do mundo, onde a população idosa estava no grupo mais amplo desta infecção. As características clínicas da tuberculose no idoso podem ser atípicas, não-específicas e confundidas com doenças concomitantes próprias do idoso (RAJAGOPALAN e YOSHIKAWA, 2000).

Na conclusão dos experimentos de BENT *et al.* (2000), enfatizou-se a necessidade do tratamento efetivo de diabete no paciente idoso, pois segundo BENBOW *et al.* (1997), este é, possivelmente, o grupo mais vulnerável, tendo a diabete melito como uma das doenças crônicas mais comuns, totalizando em seus estudos, 64% dos diabéticos sem tratamento médico.

A prevalência da fibrilação atrial aumenta com a idade, de 0,5% dos indivíduos com 50-59 anos a 8,8% dos com 80-89 anos de idade, à medida que aumenta os riscos associados. Esta doença crônica é a arritmia mais comum vista na prática clínica (ENGLISH e CHANNER, 1999).

Para AVEZUM *et al.* (1999), as doenças coronarianas, acometeram 2.469 mil de indivíduos em 1990 nos países em desenvolvimento, sendo que a mortalidade por doenças cardiovasculares, nestes países, alcançou 9016,7 mil de indivíduos.

Anteriormente considerada como doença degenerativa e que era uma conseqüência inevitável do envelhecimento e do trauma, a osteoartrite é agora vista como um processo, essencialmente, reparativo e metabolicamente dinâmico. Sabe-se que a osteoartrite está fortemente relacionada com a idade e isto pode representar lesões cumulativas às junções, possivelmente, agravadas pelo declínio da função neuromuscular ou pela senescência dos mecanismos de reparação homeostática (JONES e DOHERTY, 1995).

A osteoartrite é uma desordem crônica do músculo esquelético, cujos sintomas, particularmente da articulação e do quadril, é a causa mais comum de incapacidade do músculo esquelético no idoso. WALKER-BONE *et al.* (2000), sugeriram, inicialmente, que esta desordem é a principal causa de dor e incapacidade na população do oeste, mas concluíram que a osteoartrite o era na população em geral.

A densidade mineral óssea é um preditor de fratura por osteoporose e é determinada tanto pela densidade óssea máxima realizada na maturidade esquelética como pela perda óssea subsequente relacionada com a idade (JONES *et al.*, 1994).

As formas mais comuns de fraturas na osteoporose ocorrem no antebraço distal, coluna vertebral e quadril e as menos comuns ocorrem na pelve, articulação e tarso (KANNUS *et al.*, 1996).

Com isso, é mais provável que o idoso passe por morbidades crônicas provenientes de múltiplas doenças (CORLETT, 1996).

As desordens reumatológicas são as doenças mais comuns causando imobilização funcional no idoso; outra doença é a de Parkinson, cuja idade média de início da manifestação é de cerca de 60 anos (QUINN, 1995; MCGANN, 2000).

O idoso pode exibir maior ou menor atividade nas áreas do cérebro relativo ao trabalho, comparado com os jovens. No entanto, recentes experimentos dos comportamentais e neurofisiológicos estão fornecendo o entendimento de efeitos do envelhecimento sobre a cognição e parece que algumas mudanças no cérebro vistas com a idade podem ser balanceadas (GRADY e CRAIK, 2000).

Os pacientes geriátricos com depressão apresentam desafios clínicos não encontrados em jovens, por exemplo, uma maior incidência de comorbidade médica. No entanto, o tratamento bem sucedido das desordens no idoso melhora o funcionamento físico e mental, diminui a morbidade e talvez a mortalidade e aumenta a qualidade de vida (STAAB e EVANS, 2000).

Os dados obtidos na cidade São Paulo mostraram que a hipertensão será um assunto crescente de saúde pública à medida que a população

envelhece. Em acréscimo, as tendências demográficas, observadas no passado, em São Paulo, de aumentar a população idosa, se comparam com os dados de outros países desenvolvidos. Assim, não é aconselhado que a importância da hipertensão em países subdesenvolvidos seja menosprezada (RIBEIRO e RIBEIRO, 1986).

1.5 O USO DE FÁRMACOS EM INDIVÍDUOS COM IDADE ACIMA DE 60 ANOS

CUNNINGHAM *et al.* (1997), comentaram que as dificuldades relacionadas com os fármacos podem ser prevalentes no idoso e após analisarem 1011 pacientes concluíram que tais dificuldades permanecem significantes neste grupo de pessoas.

O idoso, em 1992, abrangia 12% da população nos Estados Unidos e consumia 33% de todos dos fármacos prescritos (SLOAN, 1992).

Em 1998, estimou-se que cerca de 70% das pessoas acima de 65 anos, faziam uso regular de fármacos, sendo que cerca de 20% delas consumiam em média três fármacos ao mesmo tempo (SCHENKEL, 1998).

Segundo dados levantados por SALLES-MONTAUDON *et al.* (2000), de três mil setecentos e setenta e sete idosos com idade média de 75,4 anos, 40% tomaram mais de cinco fármacos por dia.

BERNUS *et al.* (1997) disseram que devido à proporção de indivíduos com idade acima de 65 anos e, principalmente acima de 85 anos, estava crescendo rapidamente, era provável que, futuramente, mais idosos tomassem fármacos anticonvulsivos.

DESAI *et al.* (1999), após analisarem 100 pacientes com idade acima de 60 anos, na hora da admissão no hospital, observaram que a maioria dos pacientes (43%) tomaram entre 5 a 8 fármacos.

Os problemas relacionados com os fármacos são prevalentes nos pacientes idosos e, também, são responsáveis pela admissão destes pacientes em hospitais, onde os antiinflamatórios não-esteroidais podem ser os que mais

contribuam para esta admissão (SCHENKER e BAY, 1994 e CUNNINGHAM *et al.*, 1997).

Já segundo FLAHERTY *et al.* (2000), o uso de muitos fármacos (polimedicação) deveria ser considerado um sinal de cuidados caseiros de pacientes idosos, pois não era sabido, em seus experimentos, se o número alto de fármacos refletia em pacientes mais doentes com risco de serem hospitalizados ou se poderia ter, diretamente, levado à hospitalização os idosos, para quem a prevenção da hospitalização é o objetivo.

DESAI *et al.* (1999), indicaram que a polimedicação indiscriminada, em vez de melhorar a qualidade de vida, pode levar a uma piorar da doença.

Entre 1993 a 1997, THOMAS *et al.* (1999), em seus estudos, observaram que a polimedicação estava associada, dentre outros fatores, com o uso de fármacos não-prescritos. Foi encontrado, também, que os fármacos cardiovasculares (91%) eram os mais prescritos e os hipoglicemiantes os menos prescritos em 1906 indivíduos com idade de 56 a 75 anos.

ZANOCCHI *et al.* (1999), analisando o consumo de fármacos em 638 pessoas na cidade de Turin – Itália – obtiveram que o consumo de fármacos prescritos era de 12,5% e o de não-prescritos era de 17,4%, onde o número de fármacos prescritos por paciente aumentou com a idade e o número de não-prescritos diminuiu com a idade.

ROBERTS e TUMER (1988), mostraram que o idoso pode ter uma incidência mais alta às desordens médicas e psiquiátricas. Estas condições, freqüentemente, ocorrem simultaneamente e são crônicas. Conseqüentemente, o idoso necessita de mais fármacos que um paciente mais jovem. Segundo estes mesmos autores, o consumo de fármacos sem prescrição é comum no idoso. Além disso, há evidência considerável que o paciente idoso, na maioria dos casos, responde diferentemente aos fármacos em relação aos pacientes mais jovens. Muitos fatores contribuem para essas diferenças. Entre eles, estão a redução da ligação à proteína, da biotransformação e da excreção renal, mudanças na afinidade e/ou densidade do receptor, mudanças na relação entre os receptores e sistemas efetores, redução na reatividade dos mecanismos homeostáticos e o processo de envelhecimento propriamente dito.

1.6 ASPECTOS FARMACOLÓGICOS EM INDIVÍDUOS COM IDADE ACIMA DE 60 ANOS

Em 1999, o número de pacientes idosos em muitos hospitais e casas de saúde estava aumentando, em proporção direta ao envelhecimento rápido da população. Um aspecto importante do cuidado da qualidade para os idosos está relacionado aos fármacos, o que garantirá os resultados benéficos máximos da terapia medicamentosa enquanto as complicações são evitadas (TURKOSKI, 1999).

A pesquisa sobre o envelhecimento e a farmacologia no ser humano foi designada como farmacologia clínica geriátrica, que é uma subdisciplina dentro do amplo campo da farmacologia (VESTAL, 1997).

A farmacoterapia representa uns dos caminhos mais importantes no qual a prática clínica da medicina geriátrica se difere dos cuidados da medicina convencional. O uso próprio dos fármacos pode levar a estratégias eficazes em alcançar um bem-estar (MONANE *et al.*, 1997).

Os idosos tomam cerca de três vezes mais fármacos do que os jovens, principalmente por causa de prevalência crescente das suas doenças crônicas, pois indivíduos acima de 70 anos são, freqüentemente, tratados com fármacos. E assim, muitos fármacos precisam ser usados com atenção especial, por causa das mudanças relativas à idade nas farmacocinética e farmacodinâmica nestes indivíduos (ZEEH e PLATT, 1993; ROCHON e GURWITZ, 1996).

COLOMES *et al.* (1990), estudaram o consumo de fármacos em uma população em 187 pessoas aposentadas com a média de 66,5 anos de idade e foi observado que este grupo é um grande consumidor de fármacos: 89%, regularmente, tomaram um ou mais fármacos.

O segmento da população com mais de 65 anos abrange cerca de 25% das despesas totais de fármacos nos países desenvolvidos, e segundo WILLIAMS e LOWENTHAL (1992), este número poderá alcançar 40% por volta do ano de 2030.

O efeito do fármaco no idoso pode ser qualitativa e quantitativamente diferente daquele visto em jovens recebendo a mesma dose, pois as

dificuldades relacionadas com os fármacos são consideráveis no paciente idoso (RITSCHER, 1987; HANLON *et al.*, 2000).

Com isso, os idosos respondem de maneira menos previsível do que os mais jovens, normalmente, necessitando de doses diárias mais baixas para obterem os efeitos terapêuticos desejados (ZUBENKO e SUNDERLAND, 2000).

Segundo DREYFUSS *et al.* (1986), o efeito sedativo dos benzodiazepínicos são preocupantes nos idosos, por que estas pessoas podem ser mais sensíveis às atividades depressoras centrais destes fármacos.

Também, deve-se levar em conta que o uso freqüente do fármaco acetaminofeno é comum no idoso e que este fármaco tem relatos de hepatotoxicidade em altas doses ou em superdosagem (DIVOLL *et al.*, 1982).

O envelhecimento altera tanto os aspectos farmacocinéticos (mudanças na absorção, na distribuição e na eliminação) como os farmacodinâmicos (mudanças na responsividade dos órgãos) dos anestésicos, por isso, é impossível separar as interações entre esses aspectos associados com o envelhecimento (MURAVCHICK, 1998).

Muitas evidências indicam que, até em idosos saudáveis, o envelhecimento altera a maneira com que o organismo se interage com os fármacos; e no idoso adoecido, essas mudanças podem ser, consideradamente, exageradas (AVORN, 1997).

1.6.1 FARMACOCINÉTICA

A variabilidade com o avanço da idade nos parâmetros farmacocinéticos, também, pode exigir a individualização da terapia, com subseqüente reavaliação à medida que o paciente envelhece (YUKAWA, 1996).

Estudos sugeriram que o uso do fármaco tacrina para o tratamento da demência de Alzheimer será prejudicado pela alta variabilidade interindividual na disposição cinética deste fármaco no idoso (LOU *et al.*, 1996).

Muitos dos fármacos quimioterápicos têm terapêutica benéfica, particularmente, em idosos, havendo uma tendência crescente no uso dos

quimioterápicos orais. Mas existem fatores que devem ser levados em conta na administração oral destes fármacos, como por exemplo, as limitações de saturação de suas absorções nos idosos (LICHTMAN e SKIRVIN, 2000).

Os fatores relacionados com o envelhecimento na função gastrointestinal são, por exemplo, a secreção ácida gástrica e a motilidade diminuídas e a superfície intestinal que também tende a diminuir (FILLASTRE *et al.*, 1990).

Quando um fármaco é administrado em doses sucessivas, a intervalos regulares, a tomada da segunda dose ocorre quando a primeira não foi ainda totalmente eliminada, elevando ainda mais o nível plasmático deste fármaco (FILHO *et al.*, 1996).

O mesmo acontece com as demais doses, aumentando gradual e lentamente o nível deste fármaco até que seja atingido o estado estável, ou seja, quando a quantidade administrada iguala-se à eliminada (FILHO *et al.*, 1996).

Em indivíduos, com idade entre 65-75 anos, depois de tomarem 80 mg de olmesartana uma vez ao dia, os valores da concentração máxima do estado estável foi de 44% mais alto quando comparados com os jovens – idade menor de 46 anos – (GONZALEZ *et al.*, 2001).

Apesar das doses iniciais baixas dos psicofármacos indicadas para a administração em idosos, o tempo necessário para ver os níveis terapêuticos do estado estável é, substancialmente, mais longo no idoso (TIERNEY, 1999).

Além disso, íons como o cálcio, é um exemplo que é usado na terapêutica e também tem a sua absorção intestinal diminuída com o envelhecimento (PATTANAUNGKUL *et al.*, 2000).

As mudanças farmacocinéticas mais consistentemente vistas com o envelhecimento ocorrem no volume de distribuição, na depuração e na meia-vida de um fármaco (PODRAZIK e SCHWARTZ, 1999).

Segundo DIVOLL *et al.* (1982), apesar de, geralmente, não ser necessário ajustar a dose do acetaminofeno e o volume de distribuição dos fármacos lorazepam e oxazepam não ser, significativamente, alterado pelo avançar da idade, geralmente, o volume de distribuição de alguns fármacos

hidrossolúveis pode diminuir com a idade, resultando em uma distribuição incompleta no organismo, o que, provavelmente, pode refletir o acúmulo de gordura no idoso.

Após a administração subcutânea do anestésico local articaína, o seu volume de distribuição se apresentou, significativamente, diminuído nos idosos quando comparados aos jovens (OERTEL *et al.*, 1999).

Acreditava-se que as mudanças na composição e no tamanho do corpo e da perfusão tecidual, conduziam as diferenças na distribuição dos fármacos (WILKINSON, 1983).

Pode, pois, não haver mudança no volume de distribuição relacionada com a idade, em algumas situações, como é o caso da ingestão diária de 30 mg do temazepam, fármaco hipnótico (DIVOLL *et al.*, 1981).

Os níveis de albumina são, geralmente, diminuídos no idoso, ao passo que os níveis de alfa₁ glicoproteína ácida não são alterados pelo envelhecimento (VEERING *et al.*, 1990; GRANDISON e BOUDINOT, 2000).

Já, segundo WOO *et al.* (1994), a concentração de albumina diminuiu e a de alfa₁ glicoproteína aumentou em idosos saudáveis.

Conseqüentemente, quando a ligação protéica plasmática é alterada, a distribuição do fármaco pode ser alterada também (CHERRY e MORTON, 1989).

Uma ligação protéica enfraquecida pode gerar toxicidade como resultado de uma concentração aumentada de fármaco livre (WILLMORE, 2000).

É o que pode acontecer com os fármacos de caráter ácido, como o naprexeno e o ácido valpróico, que têm ligações fortes com a albumina (SCHENKER e BAY, 1994).

A ligação das proteínas plasmáticas com o ácido salicílico, a fenitoína e a desipramina pode diminuir com o avançar da idade. Já a ligação das proteínas plasmáticas com propranolol e meperidina pode não ser alterada pela idade (CARDINAL *et al.*, 1984).

Em pacientes urêmicos, o envelhecimento não alterou a ligação protéica do ácido salicílico, ao passo que para o diazepam, esta ligação foi leve, mas significativamente maior no idoso (VIANI *et al.*, 1992).

No entanto, as mudanças relacionadas com a idade na ligação protéica, normalmente, não são clinicamente significantes na terapia medicamentosa (GRANDISON e BOUDINOT, 2000).

Foi encontrada uma dependência clara da meia-vida terminal com o avançar da idade. Os homens idosos tiveram valores cerca de duas vezes mais altos (95h) do que os mais jovens (45 h) (KUHNZ *et al.*, 1997).

AVANT *et al.* (1975), verificaram que parece que o prolongamento da meia-vida do diazepam com envelhecimento seja, primariamente, dependente de um aumento no volume de distribuição inicial do fármaco.

Os antagonistas de cálcio estão associados com muitas vantagens sobre os outros fármacos anti-hipertensivos, como por exemplo, a sua eficácia em reduzir a pressão sanguínea. Estes fármacos são amplamente usados e podem ser administrados em idosos com angina e hipertensão. Mas deve-se tomar o cuidado de que eles tendem a ter valores altos de depuração hepática e nos idosos, as concentrações plasmáticas tendem a ser mais altas (KELLY e O'MALLEY, 1993).

SCHENKER e BAY (1994) sugeriram que, com a idade avançada, o fluxo sanguíneo hepático pode diminuir em 35% dos indivíduos acima de 65 anos de idade, tendo efeitos modestos sobre o metabolismo hepático dos fármacos, o que pode resultar em diminuição do metabolismo.

Segundo CROOKS *et al.* (1976), é provável que o metabolismo de alguns fármacos seja enfraquecido no idoso, mas não é o momento disto ser generalizado, considerando o efeito da idade sobre a capacidade do metabolismo do fármaco no ser humano.

O metabolismo do fármaco, geralmente, envolve reações de oxidação e conjugação realizadas por enzimas hepáticas. Com envelhecimento, foi notado pouca mudança na capacidade de conjugar e alguns caminhos oxidativos podem ser enfraquecidos (MITENKO, 1986).

Segundo JORQUERA *et al.* (1997), o metabolismo oxidativo hepático é essencial para a biotransformação de muitos fármacos, entre eles são encontrados muitos que são, normalmente, usados na prática clínica e o envelhecimento deteriora este metabolismo, sem que a causa para esta situação fosse esclarecida.

TATEISHI *et al.*, (1995) sugeriram que pode haver uma redução, relacionada com o envelhecimento, no metabolismo oxidativo do fármaco propranolol, um beta-bloqueador adrenérgico, após uma única dose oral de 20 mg.

De acordo com BAUMANN (1998), nenhuma mudança, dependente da idade, foi encontrada no metabolismo dos antidepressivos fluoxetina e fluvoxamina.

Um estudo realizado tanto *in vitro* como *in vivo*, mostrou a redução (32%), após os 70 anos de idade, da quantidade de citocromo P450, sistema enzimático que metaboliza os fármacos (SOTANIEMI *et al.*, 1997).

No entanto, a atividade de uma subfamília deste citocromo P450, o CYP3A, não foi alterada nos indivíduos entre os 27 aos 83 anos de idade, nas análises de HUNT *et al.* (1992).

A carência de dados farmacocinéticos está relacionada à dificuldade em analisar certos fármacos, como por exemplo, os nitratos, pois até 1992, não existiam dados descrevendo o efeito do envelhecimento sobre a biodisponibilidade e a eliminação destes fármacos (KELLY e O'MALLEY, 1992).

A diminuição na taxa do metabolismo do fármaco, com o avanço da idade, é menos assinalada, e o volume de distribuição e a biodisponibilidade oral dos fármacos podem ser mudados no idoso, quando comparado com os mais jovens. Também, a mudança mais importante na farmacocinética durante o envelhecimento é a diminuição na capacidade excretora dos rins e, por isso, o idoso deveria ser considerado como um paciente com atividade renal insuficiente (TURNHEIM, 1998; FLISER *et al.*, 1999).

Esta função renal reduzida, que é vista no idoso, pode alterar a disposição dos fármacos que são eliminados, principalmente, por meio da excreção renal direta (BERNUS *et al.*, 1997).

Segundo TRIGGS e CHARLES (1999), a gentamicina é usada em idosos com infecções sérias. No entanto, as mudanças fisiológicas na disposição do fármaco que ocorrem com o envelhecimento, podem alterar a farmacocinética da gentamicina. Em particular, há diminuição considerada na função renal, especialmente, depois de 65 anos, mas, em seus estudos, esta diminuição parece não modificar o volume de distribuição da gentamicina, comparando às diferentes idades.

O acebutolol é um betabloqueador adrenérgico metabolizado em diacetolol, um metabólito equipotente. Este betabloqueador foi administrado em dose única oral de 200 mg em 9 pessoas de 60 a 75 anos de idade e exibiu uma prolongação significativa de sua meia-vida de eliminação de seu metabólito diacetolol (PIQUETTE-MILLER *et al.*, 1992).

Estudos farmacocinéticos dos antibacterianos do mesmo grupo da fluoroquinolona, geralmente, podem demonstrar algumas alterações quantitativas em idosos, comparados com populações mais jovens. As observações mais comuns são as concentrações plasmáticas máximas aumentadas; para as quinolonas excretadas primeiramente pelos rins, há um prolongamento na meia-vida de eliminação correlacionada com o declínio associado com o envelhecimento na depuração de creatinina (NICOLLE, 1999).

De acordo com DREYFUSS *et al.* (1986), pode ocorrer a redução na depuração do oxazepam no idoso e os estudos de GREENBLATT e SHADER (1980), mostraram que tanto o diazepóxido como o diazepam estão associados com a depuração diminuída no envelhecimento.

O diurético intravenoso bumetanida (0,5 mg) pode ter a depuração menor nos idosos que nos adultos, o que pode resultar em níveis plasmáticos mais altos deste diurético com o avanço da idade (OBERBAUER *et al.*, 1995).

O mesmo declínio da depuração foi observado por DIVOLL *et al.* (1982) com relação ao benzodiazepínico, diazepam.

Segundo CROOKS e STEVENSON (1981), em indivíduos acima de 65 anos de idade, a função renal pode diminuir 30%, mesmo na ausência de doenças renais, o que pode comprometer a excreção da digoxina e dos antibióticos aminoglicosídeos.

A farmacocinética e a tolerância do citalopram (antidepressivo) nos idosos são similares àqueles observadas nos jovens, apesar das diferenças leves observadas no idoso, provavelmente, refletirem no declínio na função renal (GUTIERREZ e ABRAMOWITZ, 2000; BASILE *et al.*, 2001).

A farmacocinética e a farmacodinâmica do midazolam, fármaco auxiliar em anestesia geral e hipnótico, foram investigadas em pacientes idosos e mais jovens, mas nenhuma diferença significativa nos parâmetros farmacodinâmicos foi encontrada entre esses pacientes. No entanto, os efeitos sedativos foram muito mais evidentes nos idosos e essa população demonstrou uma sensibilidade no sistema nervoso central mais alta ao midazolam (KLOTZ, 1998; BASILE *et al.*, 2001).

Mas estas mudanças no comportamento do fármaco dentro do organismo parecem não ser ilimitadas, pois o fármaco moxifloxacino parece não exibir uma farmacocinética dependente da idade (SULLIVAN *et al.*, 2001).

Apesar das mudanças na farmacocinética serem amplamente conhecidas, elas não explicam completamente a ação alterada do fármaco no idoso. Com isso, alguns autores concordaram que as alterações farmacodinâmicas poderiam ser responsáveis pelas diferentes ações farmacológicas passíveis de serem encontradas no idoso (BELTRAMI *et al.*, 1996).

1.6.2 FARMACODINÂMICA

Além das mudanças farmacocinéticas, as mudanças farmacodinâmicas, dependentes da idade, freqüentemente, complicam a terapia dos diuréticos no idoso (MUHLBERG *et al.*, 2001).

Enquanto que as mudanças farmacocinéticas no idoso são bem caracterizadas, as mudanças farmacodinâmicas, apesar de presentes, só são compreendidas superficialmente, sendo bem menos estudadas ou descritas neste grupo e são ainda uma área de investigação (HAMMERLEIN *et al.*, 1998; PODRAZIK e SCHWARTZ, 1999).

A farmacodinâmica é definida como o efeito deste fármaco sobre as funções fisiológicas e os processos mórbidos, e pode ser modificada no envelhecimento, por exemplo, pela farmacocinética, homeostasia enfraquecida ou doenças (CROOKS, 1983).

Com isso, o efeito farmacodinâmico do oxipurinol, metabólito ativo do alopurinol (fármaco usado no tratamento da gota), pode se mostrar menor nos idosos que nos jovens (TURNHEIM *et al.*, 1999; BASILE *et al.*, 2001).

SCHENKER e BAY (1994), escreveram que, nos idosos, há uma possível suscetibilidade dos órgãos à toxicidade dos fármacos, ocorrendo, principalmente, na função cardiovascular, renal e cerebral.

Segundo HAMMERLEIN *et al.* (1998), as mudanças farmacodinâmicas são, em primeiro lugar, vistas no sistema neuroendócrino.

Outra mudança farmacodinâmica que pode ser vista em idades mais avançadas que 75 anos, é a modificação das condições do tratamento medicamentoso dos distúrbios cardiovasculares (GRAND, 1997).

O envelhecimento pode ser acompanhado pelas mudanças nos vários receptores autonômicos no sistema cardiovascular, assim como também no endotélio das grandes artérias. Assim, as respostas vasodilatadoras aos fármacos parecem ser enfraquecidas no idoso (VAN ZWIETEN, 1995).

Segundo TURNHEIM (1998), podem ser observadas mudanças farmacodinâmicas no idoso que alteram a sensibilidade aos fármacos. Por exemplo, a sensibilidade do sistema cardiovascular aos agonistas e antagonistas beta-adrenérgicos pode diminuir no idoso.

Algumas evidências sugerem que a atenuação da função do receptor beta-adrenérgico seja, predominantemente, na atividade do receptor beta₁, ao passo que a atividade do receptor beta₂ pode permanecer intacta (TREGASKIS e MCDEVITT, 1990).

Mas os estudos sobre a sensibilidade e o número de receptores de fármacos no idoso são complicados pelas alterações dos mecanismos normais de homeostasia e pela presença das doenças (CROOKS e STEVENSON, 1981).

Outras observações farmacodinâmicas são: as mudanças na função renal, composição do corpo e no trato gastrointestinal podem influenciar o mecanismo de ação dos fármacos; e algumas evidências da responsividade diminuída das células alvos aos hormônios esteróides durante a senescência (VANCURA, 1979; THAKUR, 1988).

1.6.3 POLIMEDICAÇÃO

Os idosos podem ter diversas doenças concomitantes, especialmente, hipertensão, dislipidemia, diabetes, insuficiências coronariana e cardíaca e artropatias. Assim, a polimedicação pode ser uma regra nesta população (SCHEEN e LEFEBVRE, 1995).

Uma polimedicação é definida como a condição na qual um paciente recebe muitos fármacos, fármacos por muito tempo ou fármacos em doses excessivamente altas (MICHOCKI *et al.*, 1993).

Entre 1962 a 1987, KURFEES e DOTSON (1987), relataram o aumento no número de fármacos prescritos de 2,4 a 7,5 por indivíduo, onde os idosos usavam mais de 13 fármacos por ano e os fármacos mais prescritos foram os diuréticos hidroclorotiazida e furosemida e o digitálico digoxina.

THOMAS *et al.*, em 1999, sugeriram que o conhecimento sobre a prevalência de polimedicação na população em geral é escasso, pois muitos estudos são baseados em pacientes hospitalares.

Além do mais, cerca de 40% das intoxicações após a administração do fármaco podem ocorrer no idoso e após estudos, foi observada uma alta taxa de polimedicação neste grupo (CIORCIARO *et al.*, 1998; GRI *et al.*, 1999; MUHLBERG e PLATT, 1999).

Em *Netherlands*, a polimedicação se desenvolveu em pacientes idosos que já usam diversos fármacos, que tinham doenças cardiovasculares, diabetes ou sintomas estomacais, freqüentemente, tomando fármacos (especialmente sedativos/hipnóticos) sem indicação clara, desenvolvendo hipertensão ou fibrilação atrial ao longo do tempo (VEEHOF *et al.*, 2000).

Na Inglaterra, em 1996, os idosos constituíam 15% da população, mas eram responsáveis pelo consumo de 30% dos fármacos. Dados semelhantes foram observados nos Estados Unidos, onde, para uma população de 10% de idosos, o consumo de fármacos foi de 30%. Este mesmo estudo demonstrou que pacientes idosos hospitalizados recebiam em média 10 fármacos diferentes. (FILHO *et al.*, 1996).

No Brasil, a população de idosos aumenta de forma acelerada e o uso de fármacos nesta faixa etária pode ser muito elevado (SCHENKEL, 1998).

Como um grupo, as pessoas acima de 65 anos podem ser grandes consumidores de fármacos, sendo 30% de fármacos prescritos e 40% de fármacos não-prescritos (SALOM e DAVIS, 1995).

Em 1998, estimou-se que cerca de 70% das pessoas acima de 65 anos faziam uso regular de fármacos, sendo que cerca de 20% delas consumiam uma média de três fármacos ao mesmo tempo (SCHENKEL, 1998).

A polimedicação é um assunto importante nos idosos com câncer, pois a farmacocinética dos fármacos antineoplásicos pode mudar de acordo com as mudanças fisiológicas (TANAKA e OKUMURA, 1998).

1.6.4 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Segundo BROWN *et al.* (1977), a expressão "interação medicamentosa" se refere à ação de um fármaco modificada pela administração, simultânea ou prévia, de outro fármaco, produzindo um efeito indesejável no corpo humano.

A ocorrência de uma interação medicamentosa pode não ser certa, pois segundo BROUWERS e SMET (1994), a interação medicamentosa entre os anticoagulantes cumarínicos com o fármaco diclofenaco é improvável, com o fármaco fenilbutazona é provável e com o fármaco cetoprofeno é possível.

O idoso forma um grupo heterogêneo de consumidores de fármacos. As combinações entre fármacos, podem levar a um risco de interações medicamentosas graves, relativamente, freqüentes. (ROSHOLM *et al.*, 1998).

Ou seja, a polimedicação, destinada a tratar diferentes doenças, pode, também, aumentar o risco de interação medicamentosa (DESAI *et al.* 1999).

Em pacientes, particularmente os idosos, com doenças relacionadas à secreção ácida gástrica, freqüentemente, necessitam de tomar múltiplos fármacos. O tratamento da infecção *Helicobacter pylori* inclui um antagonista do receptor histamínico ou um inibidor da bomba de prótons, administrado em conjunto com um ou mais antibióticos. Assim, é importante entender o potencial das interações medicamentosas clinicamente significantes neste ambiente (HUMPHRIES e MERRITT, 1999).

Uma polimedicação pode agir, também, induzindo ou inibindo o metabolismo de algum fármaco que o paciente esteja tomando diariamente (BARKIN *et al.*, 2000).

Em 1977, as interações medicamentosas clinicamente significantes, uma subclasse dos efeitos adversos dos fármacos, foram consideradas uma área de pesquisa abandonada (BROWN *et al.*, 1977).

Segundo estudos de MOK *et al.* (1991), os efeitos adversos ocorreram em até 10% dos pacientes hospitalares, sendo que a incidência destes efeitos podem aumentar, exponencialmente, com o número de fármacos prescritos e são, em parte, devido às interações medicamentosas; estas interações ocorreram em 15 a 52% dos pacientes, devido, em parte, à polimedicação.

As interações medicamentosas são freqüentes e podem, mais tarde, complicar a terapia medicamentosa (PUCINO *et al.*, 1985).

Apesar disso, as interações medicamentosas são importantes porque podem ser previsíveis e por isso evitáveis ou manuseáveis. Estas interações, de ocorrência comum com o avanço da idade, estão relacionadas, por exemplo, com o número de fármacos prescritos e as mudanças fisiológicas (SHAMOIAN, 1984; SEYMOUR e ROUTLEDGE, 1998).

Em 1987, estudos relataram que os pacientes ambulatoriais tomavam uma média de 9,2 de fármacos e tiveram 6% de interações medicamentosas freqüentes (KURFEES e DOTSON, 1987).

MOK *et al.* (1991), examinando as interações medicamentosas em 200 pacientes, encontraram 37% desses com interações medicamentosas graves, como hipertensão com ácido mefanâmico e diurético; diabete com glibenclamida e furosemida; e intoxicação digitalica com diurético e digoxina.

Outro estudo envolvendo 100 pacientes admitidos em uma Unidade de Avaliação Geriátrica, avaliou a terapia medicamentosa no idoso e foram observadas 31% de interações medicamentosas com 8% dessas interações sendo graves (DESAI *et al.*, 1990).

Foram, também, analisadas as interações medicamentosas em 400 pacientes, acima de 60 anos de idade, e observadas 426 interações, sendo que 27% delas poderiam ser caracterizadas em clinicamente significante (KURFEES e DOTSON, 1987).

BROWN *et al.* (1977), realizaram um plano piloto para avaliar o potencial das interações medicamentosas clinicamente significantes em 188 idosos, onde 100 idosos - 80 da zona rural e 20 da zona urbana - tiveram interações medicamentosas clinicamente significantes. Destes 100 idosos, 66 idosos puderam ser entrevistados, sendo que 27 mostraram interações medicamentosas graves. Segundo os autores, os fármacos mais utilizados foram os analgésicos e laxantes, mas a possível causa das interações mais freqüentes foi os digitálicos combinados com os diuréticos tiazídicos ou com o fármaco furosemida e alertaram o uso indiscriminado dos laxantes, tranqüilizantes, hipnóticos e sedativos.

Assim, de acordo com MUHLBERG *et al.* (2001), os diuréticos estão muitas vezes envolvidos com as interações medicamentosas.

Em experimentos envolvendo 1284 idosos acima de 65 anos de idade, foi notado que a prevalência das interações medicamentosas era estimada em 13,6%, sendo que as interações de significância clínica ocorreram em 9,9% e as doenças, significativamente, associadas a esse fato eram as hipertensão, diabete, Parkinson e a cardiovascular, onde a freqüência das interações não estava associada com a idade, mas sim com fatores preventivos (RECALDE *et al.*, 1998).

Apesar disso, deve-se estar alerta para as complicações das hemorragias que podem ocorrer com a interação medicamentosa entre a varfarina, um anticoagulante, e o ciprofloxacino, um antibiótico, que pode ocorrer em pacientes acima de 70 anos de idade e nos que necessitam de polimedicação; esta interação teve 8 casos relatados logo após a introdução do ciprofloxacino, em 1987 (ELLIS *et al.*, 2000; BASILE *et al.*, 2001).

Estudos realizados em 1000 pacientes com distúrbios agudos – com mais de 70 anos de idade admitidos continuamente a um hospital –, demonstraram que 538 pacientes foram expostos à 1087 interações medicamentosas, sendo que os fármacos mais envolvidos foram os cardiovascular e os psicotrópicos (DOUCET *et al.*, 1996).

Segundo BERGENDAL *et al.* (1995), em seus experimentos com idosos com idade média de 78,2 anos, observaram que as interações medicamentosas mais comuns foram as obtidas entre os bloqueadores beta-adrenérgicos e antidiabéticos.

A idade e a morbidade levam às mudanças significantes na composição do corpo e funções orgânicas (BORCHELT, 1995).

Por isso, as interações medicamentosas pode se tornar importantes, particularmente, nos pacientes mais vulneráveis, como é o caso do idoso (FLOCKHART *et al.*, 2000).

Os fármacos prescritos para distúrbios concomitantes como hipertensão, cardiovasculopatias, infecções, problemas de comportamento e distúrbios gastrintestinais podem alterar a absorção, a distribuição e o metabolismo dos fármacos anticonvulsivantes (WILLMORE, 1995).

As interações medicamentosas importantes com antiácidos incluem a prevenção da absorção dos antibióticos, tais como da tetraciclina, da azitromicina e das quinolonas (FLOCKHART *et al.*, 2000).

Há observações feitas por KOYAMA *et al.* (1999) sugerem que no idoso as concentrações de carbamazepina livre no soro, causada pelos níveis reduzidos de albumina, podem aumentar o risco de interações medicamentosas.

Além disso, a capacidade de metabolizar os fármacos pode ser reduzida no idoso, e isso o torna susceptível às interações medicamentosas (GILES e MASSIE, 1988; FILLASTRE *et al.*, 1990; MAURIZ *et al.*, 2000).

Fato apontado, também, por STEFFENS e KRISHNAN (1998), assinalando que as mudanças no metabolismo dos fármacos devido ao envelhecimento, expõe o paciente com a idade mais avançada em grande risco de desenvolver uma interação medicamentosa.

Muitos dos antidepressivos são potentes inibidores das enzimas do citocromo P-450 contidas no fígado e a inibição destas enzimas pode alterar o metabolismo de numerosos fármacos, com consequências graves (RICHELSON, 1997).

As mudanças que ocorrem na farmacologia dos fármacos no idoso devem ser consideradas no uso dos antimicrobianos também, pois apesar da absorção dos fármacos administrados via oral não ser alterada de uma maneira significativa, pode diminuir a função renal e aumentar as interações medicamentosas (STALAM e KAYE, 2000).

Os fármacos antiinflamatórios não-esteroidais são normalmente prescritos para a população idosa. Estes fármacos podem causar interações farmacocinéticas com outros fármacos como, por exemplo, o antidepressivo carbonato de lítio ou o antineoplásico metotrexato. Também, o ácido acetilsalicílico interage com anticoagulantes orais, com hipoglicemiantes, com anticonvulsivantes, como a fenitoína e o ácido valpróico, e com o cardiotônico digoxina, onde estas interações podem ocorrer, provavelmente, no idoso ou em pacientes com doença renal. Além do mais, a hemorragia gastrointestinal causada pelos fármacos antiinflamatórios não-esteroidais é muito perigosa quando resulta de uma interação farmacocinética/farmacodinâmica simultaneamente; no entanto, os pacientes também correm risco quando as interações farmacodinâmicas estão envolvidas sozinhas (BROUWERS e SMET, 1994; BASILE *et al.*, 2001).

O vasodilatador nimodipino é indicado para uma variedade de doenças em pacientes idosos. Não há nenhuma interação medicamentosa clinicamente significativamente relevante deste vasodilatador com os antiarrítmicos quinidina e digoxina e os antagonistas dos receptores adrenérgicos propranolol e atenolol.

No entanto, existem algumas interações significantes em pacientes epiléticos tomando anticonvulsivantes como carbamazepina, fenobarbital ou fenitoína, havendo uma diminuição de oito a dez vezes na concentração plasmática do nimodipino (MUCK, *et al.*, 1995; BASILE *et al.*, 2001).

2. OBJETIVOS

Os objetivos da presente pesquisa são:

- (i) identificar os fármacos prescritos a pacientes idosos matriculados em ambulatório didático de geriatria;
- (ii) estudar a possibilidade de ocorrência de interações medicamentosas dos pacientes atendidos nesse ambulatório;
- (iii) propor um modelo de rotina de intervenção preventiva para evitar interações medicamentosas prejudiciais de significância clínica antes do aviamento da receita, respeitando a rotina e os recursos disponíveis em um ambulatório de geriatria.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 TIPO DE PESQUISA

Ensaio aberto observacional descritivo prospectivo.

3.2 LOCAL DE ESTUDO

A pesquisa foi realizada com pacientes do Ambulatório Didático de Geriatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

O Ambulatório Didático de Geriatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo é um local de discussão dos casos clínicos. Tem seu funcionamento apenas as terças-feiras no horário das oito às doze horas e é freqüentado por pacientes com doenças mais complexas (triagem). Os retornos são marcados somente as terças-feiras, até que o paciente apresente melhora para ser encaminhado para o Ambulatório Geral, ambulatório onde não há discussão dos casos clínicos, mas apenas a consulta médica.

3.3 CASUÍSTICA

A população estudada foi representada por indivíduos, com a faixa etária acima de 60 anos de idade, atendidos no Ambulatório Didático de Geriatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, as terças-feiras no horário das oito às doze horas durante o ano de 2003, no período de 24 de fevereiro (pós-carnaval) a 20 de dezembro (semana pré-natalina).

Foi escolhido o Ambulatório Didático de Geriatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo por que é freqüentado por pacientes com maior número de doenças, o que leva ao uso de vários fármacos, facilitando, assim, a ocorrência das interações medicamentosas.

Pacientes incluídos: indivíduos acima de 60 anos de idade, matriculados no Ambulatório de Geriatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, admitidos para consulta no período de seis meses do início da investigação e acompanhados por no mínimo quatro meses, sem limitação das morbidades inclusas na pesquisa ou condição física de pacientes.

Foram incluídos na pesquisa pacientes que consultaram o serviço pela primeira vez e pacientes em retorno a consultas anteriores.

Pacientes Excluídos: pacientes com idade inferior a 60.

3.4 COLETA DE DADOS

O Ambulatório Didático de Geriatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo dispõe de um atendimento especial ao paciente onde a equipe discute as condutas e prescrição medicamentosa antes da decisão do médico responsável pelo paciente. Este ambulatório didático atende os pacientes somente as terças-feiras, das 8:00 as 12:00.

Neste ambulatório didático, estão seis especializandos e um residente para o atendimento em sete salas ambulatoriais. Há, também, um serviço de triagem que seleciona os pacientes com quadros mórbidos que requerem maior atenção por serem mais complexos. Após a triagem, estas pessoas são encaminhadas a um médico especializando ou residente, onde são examinadas detalhadamente. Este proceso de triagem é realizado por estes mesmo especializandos e/ou residente, durante o atendimento em outros dias da semana.

Em seguida, o paciente é deixado na sala ambulatorial e o médico especializando ou residente leva o caso para discussão na sala de estudos deste ambulatório.

Neste local, há dois médicos responsáveis e os especializando e o residente que não estiverem atendendo algum paciente. A discussão do caso é então iniciada pelo especializando ou residente que deixou paciente na sala ambulatorial. Sobre a paciente é apresentado muitos fatos de sua vida, a saber: se é tabagista, etilista, onde nasceu, onde mora, que tipo de doenças tem, estilo de vida que pode ou não agravar a doença, que medicamentos usa etc. Tudo o que for exposto é levado em conta para concluir a hipótese diagnóstica, decidir quais fármacos serão prescritos e outras condutas necessárias, como dietas hipocalóricas e hipoglicêmicas etc.

O pesquisador, com auxílio de um banco de dados de interações medicamentosas (ZANINI e CARVALHO, 2001), atualizado em três e três meses, digitou os fármacos prescritos para análise em computador, obtendo um relatório de interações medicamentosas possíveis. Estas foram apresentadas ao grupo para serem analisadas e discutidas.

A discussão buscava uma concordância de idéias a ser seguida na prescrição medicamentosa.

Nos retornos, o paciente era atendido, sendo seguido o mesmo procedimento descrito acima.

A análise e processamento de dados foram feitos no laboratório do Centro de Estudos de Farmacoeconomia, disciplina de Terapêutica Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

3.5 AVALIAÇÃO DE RESULTADOS

Os resultados foram avaliados quanto ao sexo, à idade, análise de incidência de patologias, fármacos utilizados e interações medicamentosas.

3.6 ASPECTOS ÉTICOS

O plano de pesquisa foi encaminhado à Comissão de Ética do Hospital das Clínicas em julho de 2001 e aprovado em outubro de 2001, tendo o número do Protocolo de Pesquisa 584/01.

4. RESULTADOS

A pesquisa abrangeu 124 pacientes, com idade entre 60 e 100 anos. Destes, 92 eram do sexo feminino e 32 do masculino (FIGURAS 1 e 2).

Figura 1 – Distribuição dos pacientes atendidos conforme a idade de 5/5 anos.

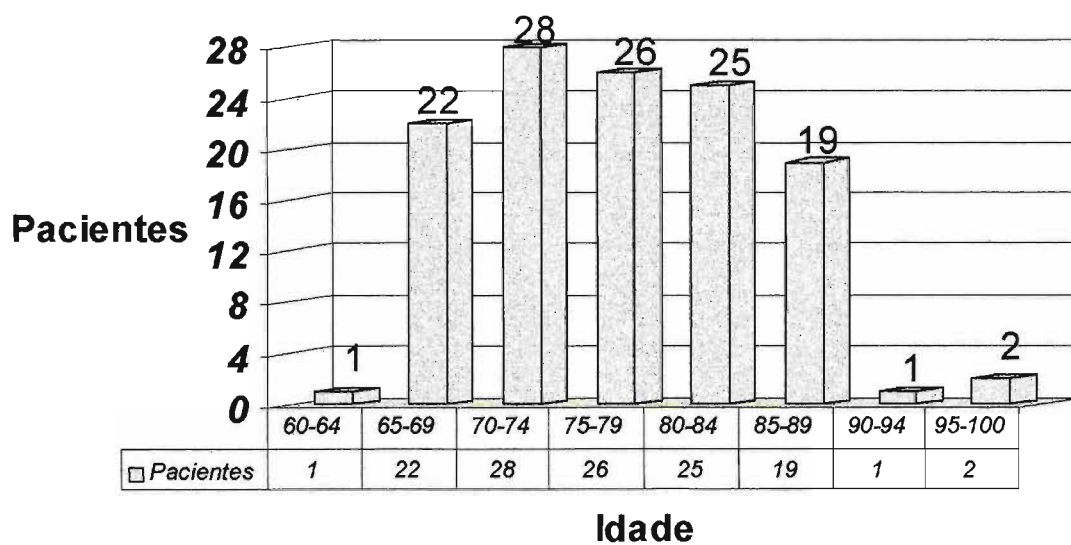


Figura 2 – Distribuição dos pacientes atendidos conforme o sexo.

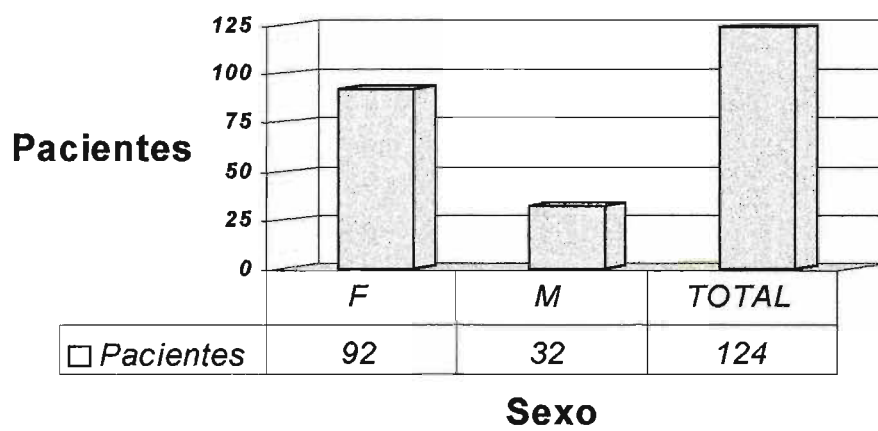


Figura 3 – Distribuição de pacientes do sexo feminino atendidos conforme a idade.

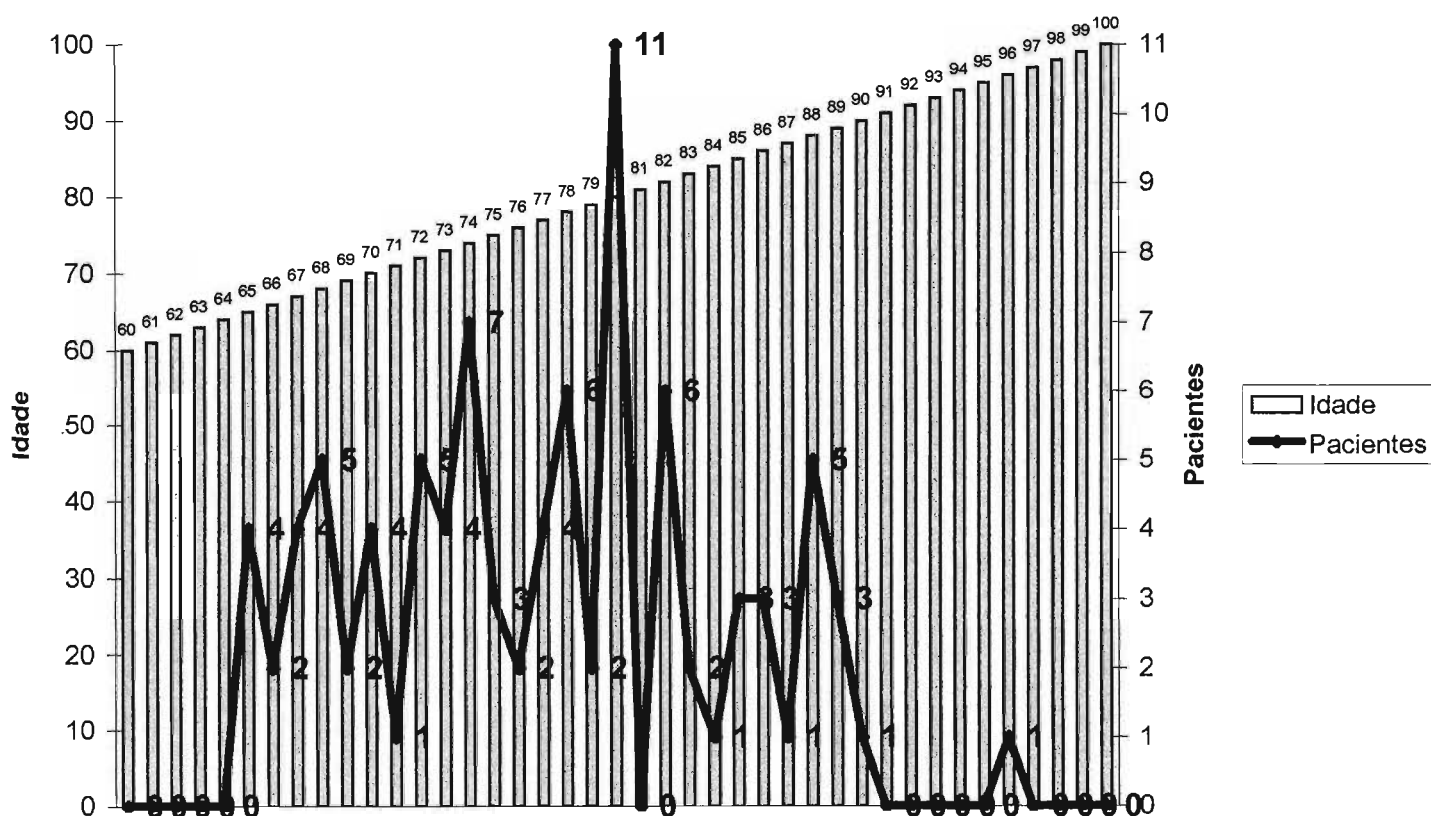


Figura 4 – Distribuição de pacientes do sexo masculino atendidos conforme a idade.

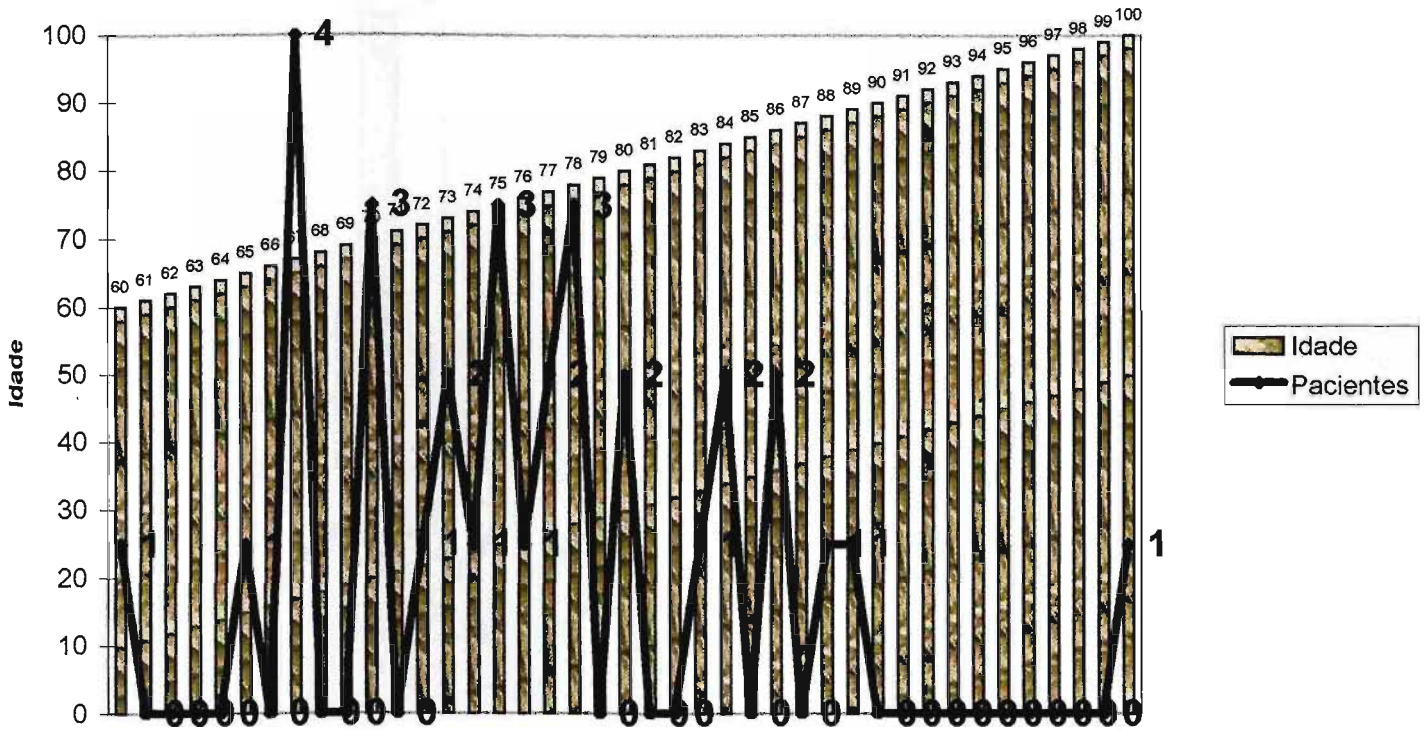


Figura 5 – Distribuição dos pacientes atendidos conforme os 10 primeiros diagnósticos e sinal.

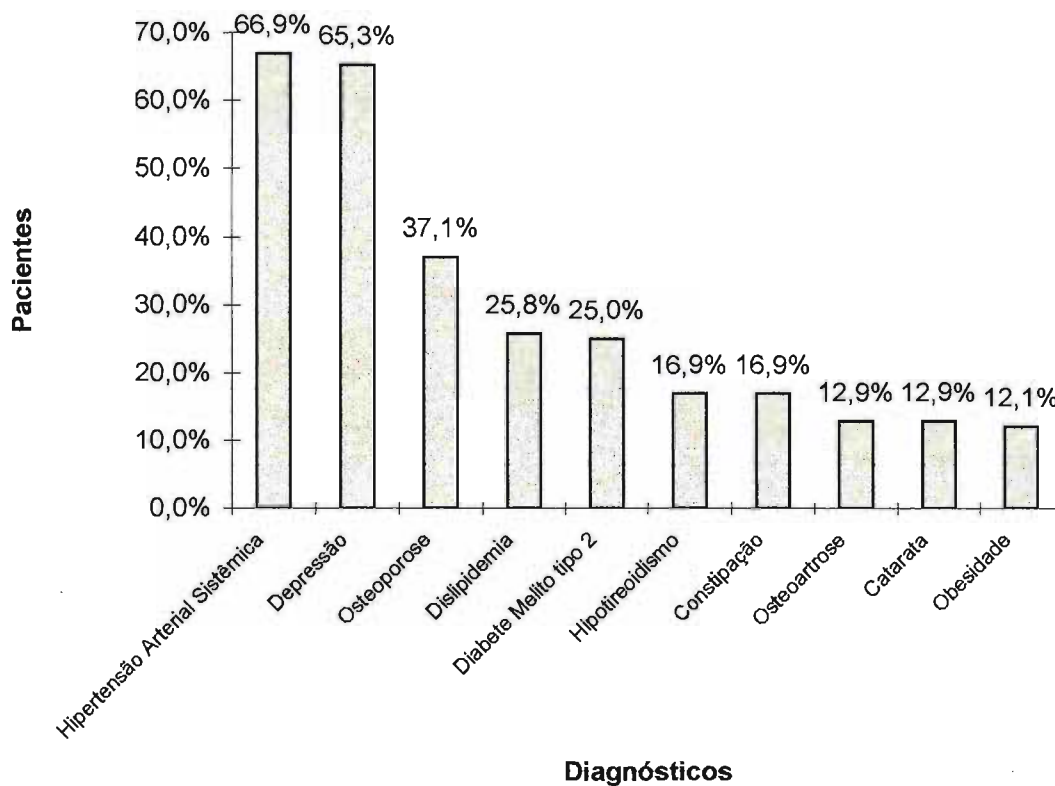


Figura 6 – Distribuição dos diagnósticos mais frequentes pacientes do sexo feminino.

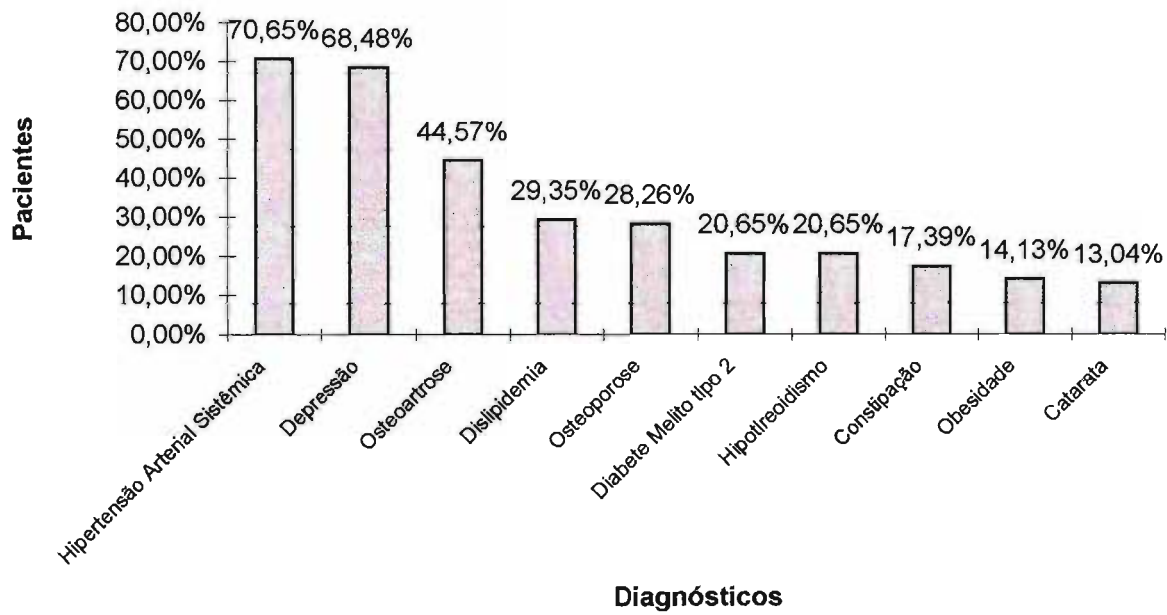


Figura 7 – Distribuição dos diagnósticos mais frequentes em pacientes masculinos.

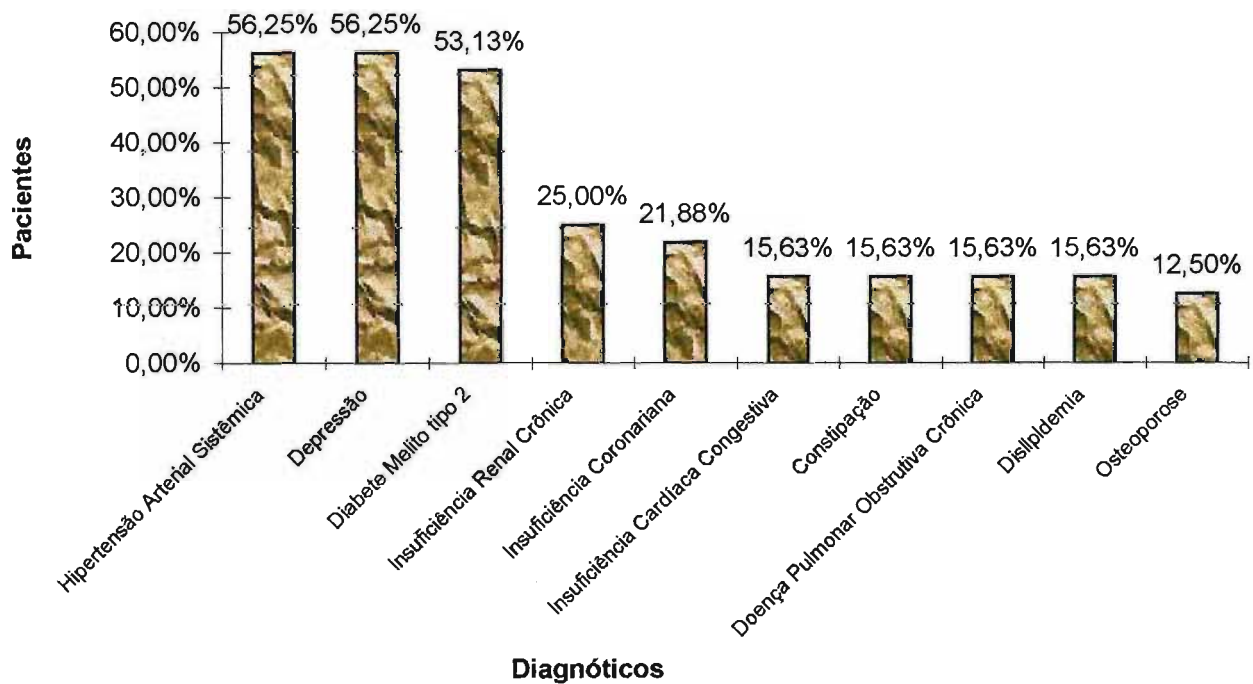


Tabela 1 – Fármacos prescritos aos pacientes como produtos contendo apenas um princípio ativo ou, em alguns casos, em associações fixas.

acarbose	clopromazina	hidralazina	paroxetina
acetato de noretisterona	cloranfenicol	hidroclorotiazida	periciazina
ácido acetilsalicílico	cloreto de potássio	hidroxicloroquina	picossulfato
ácido benzóico	cloroquina	hidróxido de alumínio	poliquad
ácido fólico	clorpropamida	hidróxido de magnésio	pramipexol
ácido salicílico	clortalidona	hidroxizina	prednisona
adifenina	codeína	hipromelose	primidona
adônis	colecalfiferol	imipramina	prometazina
alcaçuz	complexo B	insulina	propatilnitrato
alendronato	coriandrum sativum	interferon	propranolol
alopurinol	crataego	ipratrópio	ranitidina
alprazolam	cumarina	isossorbida	retinol
amilorida	deslanosídeo	ivermectina	ribavirina
aminofilina	dexametasona	lactose	risperidona
amiodarona	dextrana	lactulose	rivastigmina
amitriptilina	diazepam	lanatoprost	rofecoxib
amofloxacino	diclofenaco	levodopa	sacarina
anlodipino	digoxina	levofloxacino	salbutamol
atenolol	diidroergotamina	levomepromazina	saliva artificial
atorvastatina	diltiazem	levotiroxina	salmeterol
bamifilina	dimenidrinato	lisinopril	semente de linhaça
beclometasona	diósmina	loperamida	sene
benserazida	dipirona	loratadina	sertralina
benzofibrato	dorzolamida	lorazepam	sinvastatina
bicalutamida	doxazosina	lossartano	somatostatina
biperideno	enalapril	l-tiroxina sódica	sulfato ferroso
bisacodil	eritropoetina	maracujá	sulpirida
bromazepam	escopolamina (hioscina)	meloxicam	tamarindus Indica
bromocriptina	espiro lactona	metaprolol	tamoxifeno
bromoprida	estradiol	metformina	telmissartana
budesonida	estriol	metildopa	teofilina
caféina	estrógenos conjugados	metimazol	testosterona
cálcio	etoricoxib	metoclopramida	tiamazol
calcitonina	fenazopiridina	metotrexato	ticlopidina
calcitriol	fenitoína	metronidazol	timolol
captopril	fenobarbital	milnaciprano	tintura de iodo
carbamazepina	fenoterol	monossulfiran	tolcapona
carbonato de cálcio	finasterida	morfina	tramadol
carbonato de lítio	fisostigmina	n-acetil p-aminofenol	trazodona
carisoprodol	fluconazol	nicopaverina	troxerrutina
carvedilol	fludrocortisona	nitrofurantoina	varfarina
cássia fistula	fluoxetina	norfloxacino	vasopril
cefalexina	flurazepam	nortriptilina	venlafaxina
celecoxib	fluticasona	olanzapina	verapamil
cetoconazol	formoterol	óleo de girassol (tópico)	vitamina A
ciclamato	furosemida	óleo mineral	vitamina B1 ou tiamina
ciclobenzapina	gabapentina	omeprazol	vitamina B12 ou cianocobalamina
cinarizina	ginkgo biloba	orfenadrina	vitamina B6 ou piridoxina
ciprofibrato	glibenclamida	oxibutinina	vitamina C ou ácido ascórbico
ciproterona	gliclazida	oxicodona	vitamina D
citalopram	gossiperlina	pancreatina	vitamina D3 ou colecalfiferol
clonazepam	haloperidol	pantoprazol	vitamina E ou tocoferol
clodogrel	heparina	paracetamol ou acetaminofeno	

Na maioria das prescrições eram prescritos vários medicamentos, vinculados aos diagnósticos e estado físico dos pacientes (FIGURAS 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 e 19).

Figura 8 – Distribuição das receitas conforme o número de medicamentos.

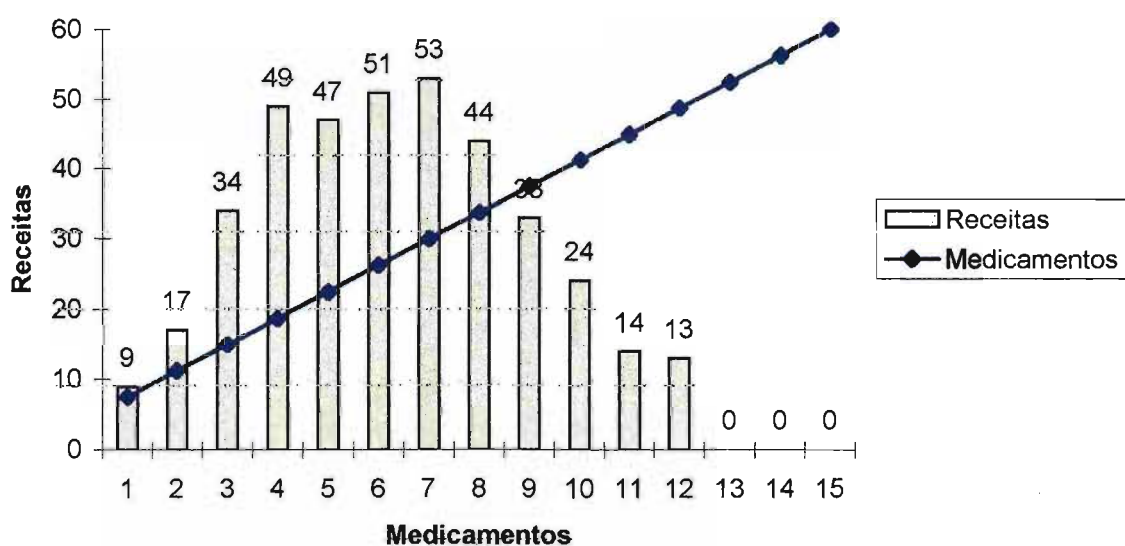


Figura 9 – Distribuição das receitas de pacientes do sexo feminino conforme o número de medicamentos.

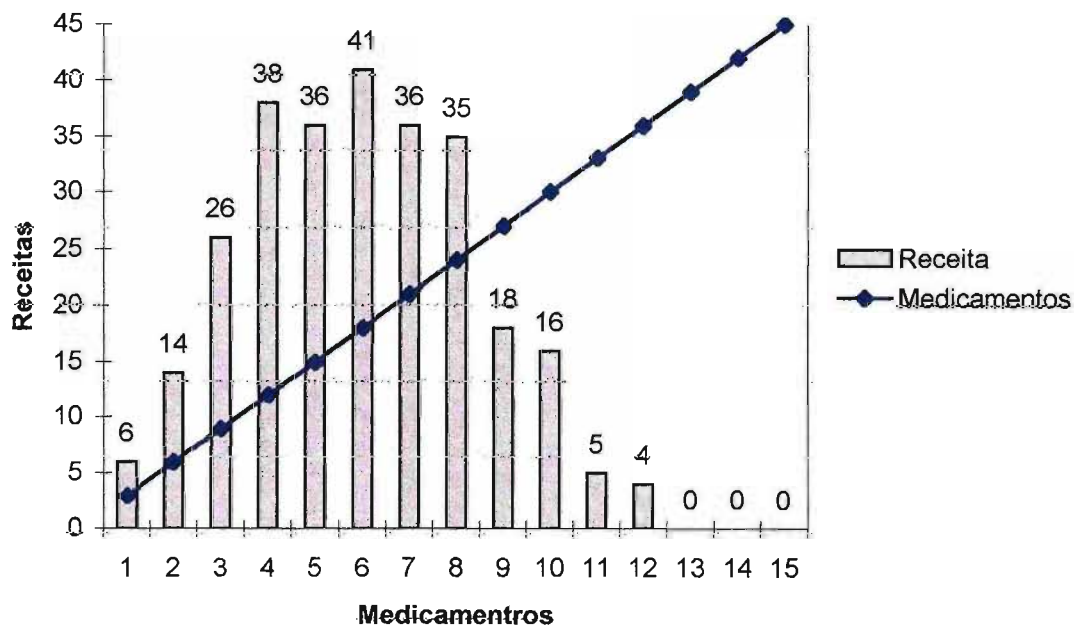


Figura 10 – Distribuição das receitas de pacientes do sexo masculino conforme o número de medicamentos.

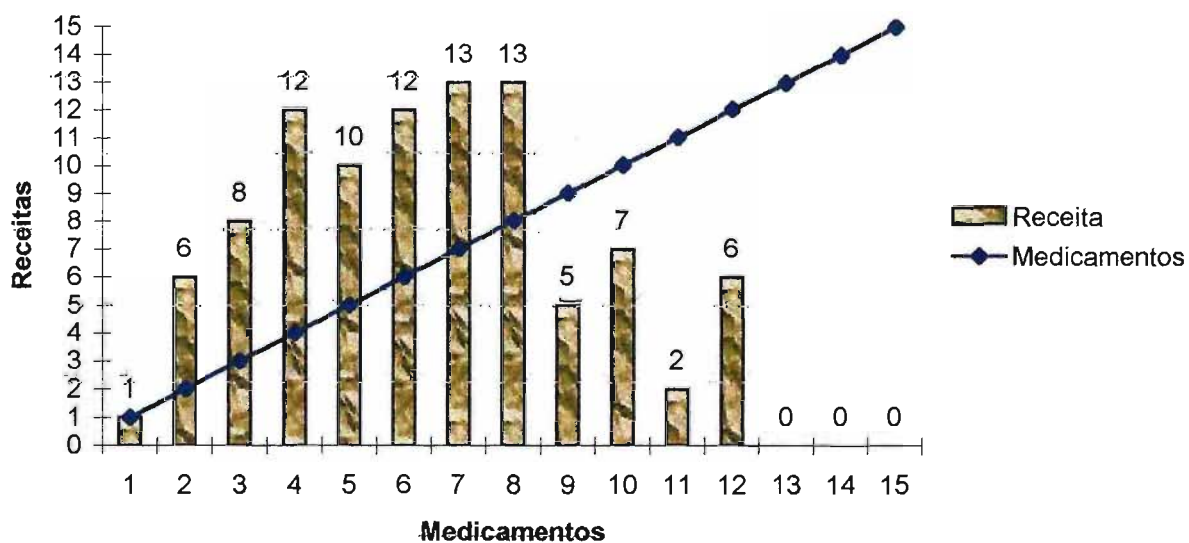


Figura 11 – Distribuição das receitas de pacientes conforme o número de fármacos.

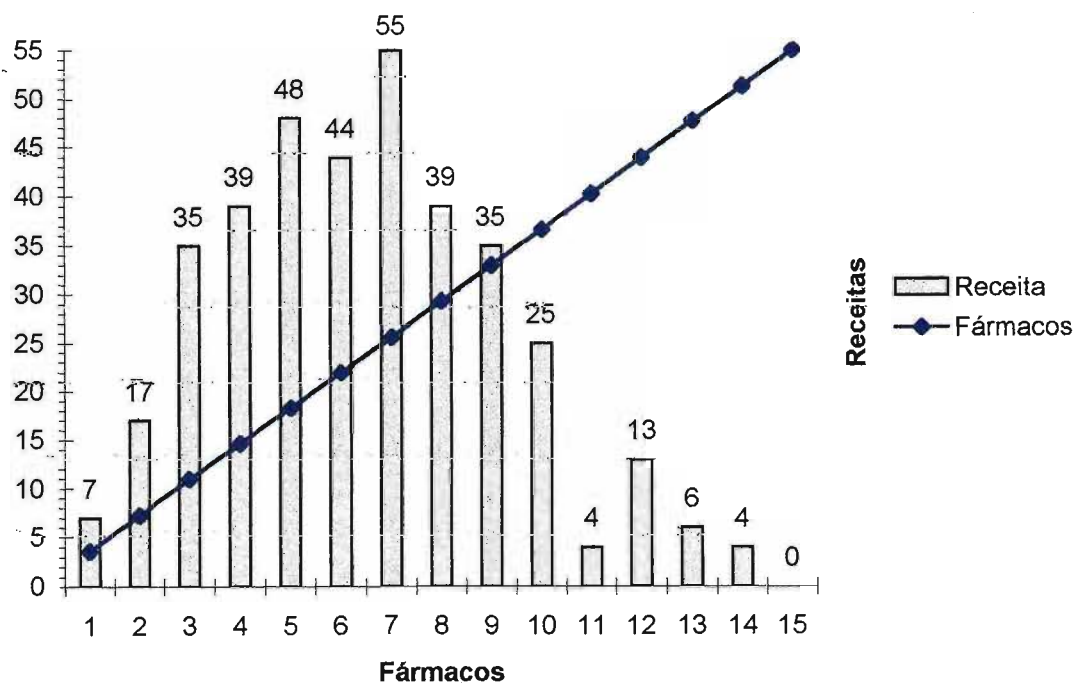


Figura 12 – Distribuição das receitas de pacientes do sexo feminino conforme o número de fármacos.

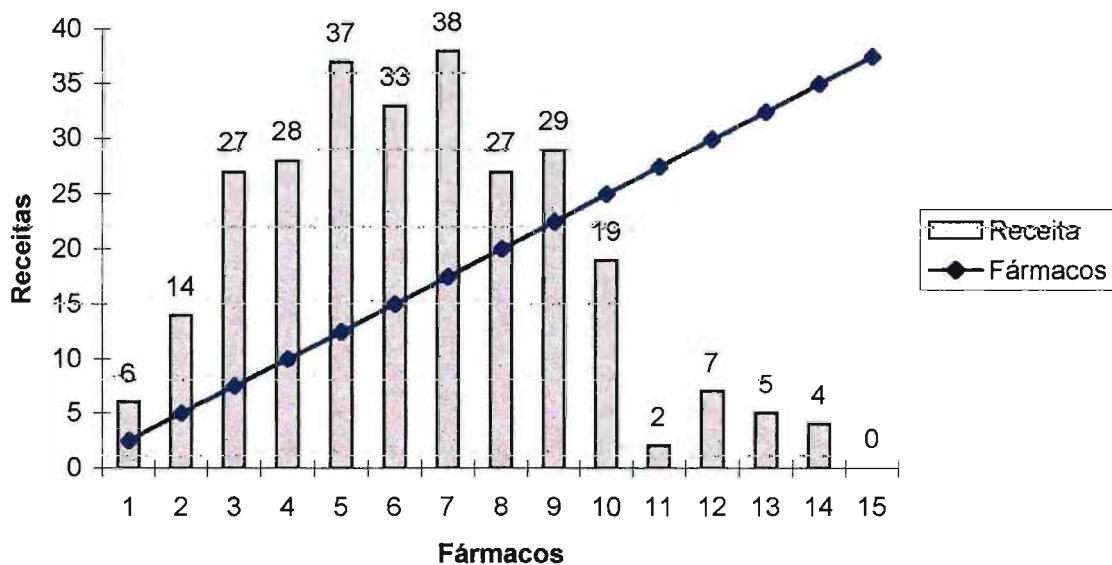


Figura 13 – Distribuição das receitas de pacientes do sexo masculino conforme o número de fármacos.

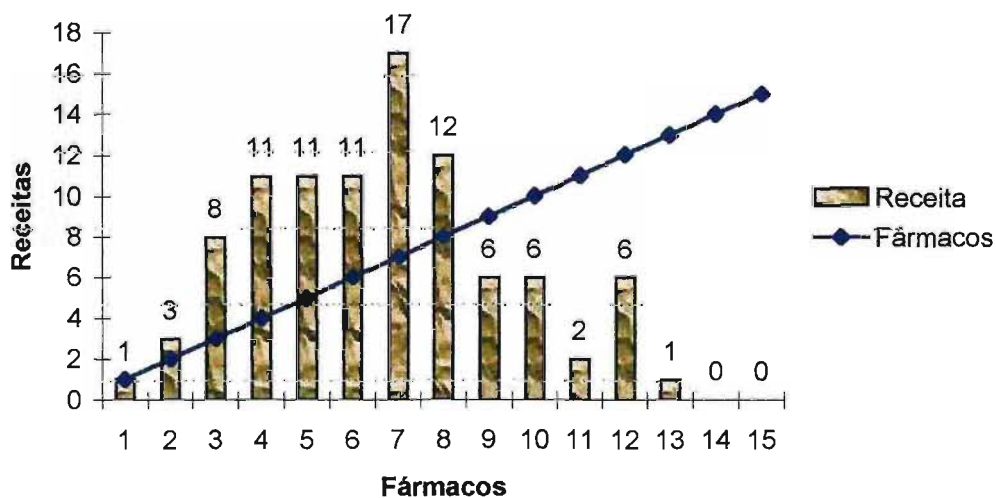


Figura 14 – Distribuição das receitas de pacientes atendidos conforme o número de associações fixas.

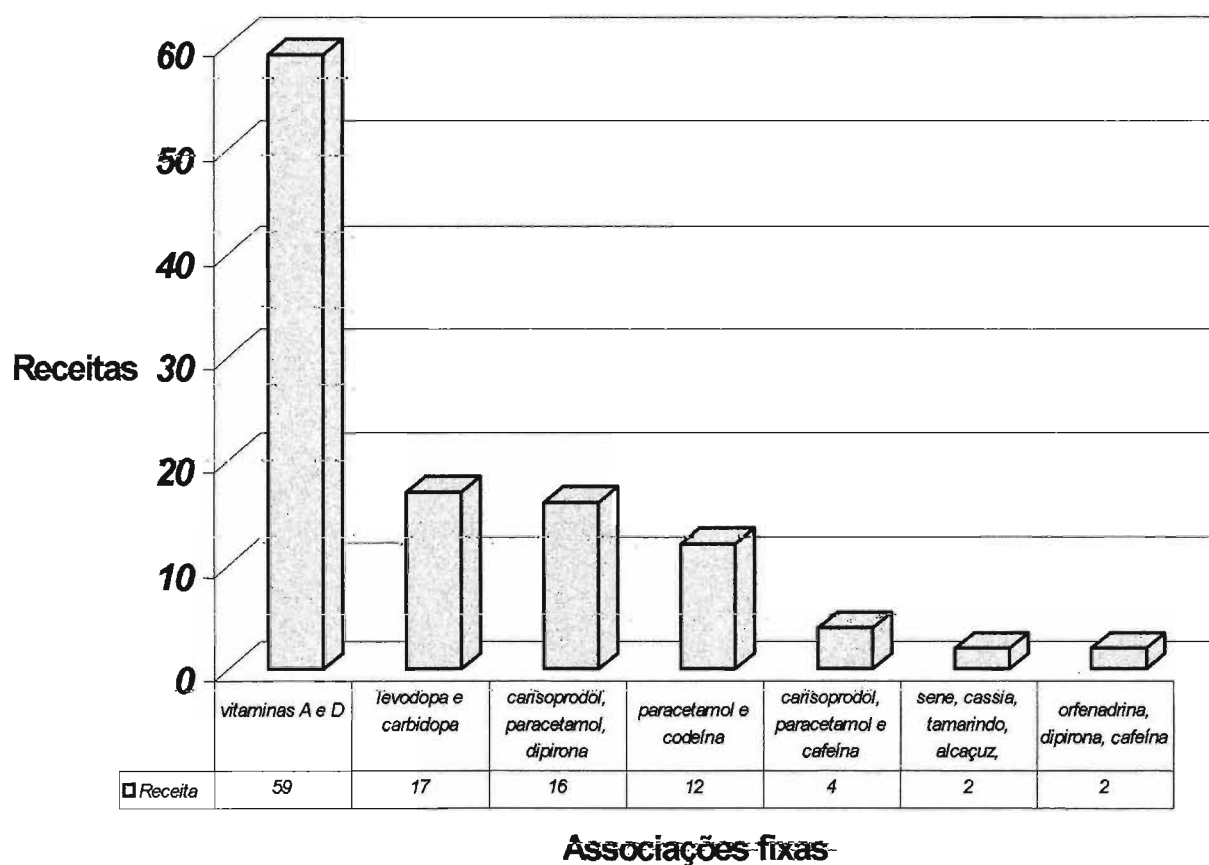


Figura 15 – Distribuição das receitas de pacientes do sexo feminino conforme o número de associações fixas.

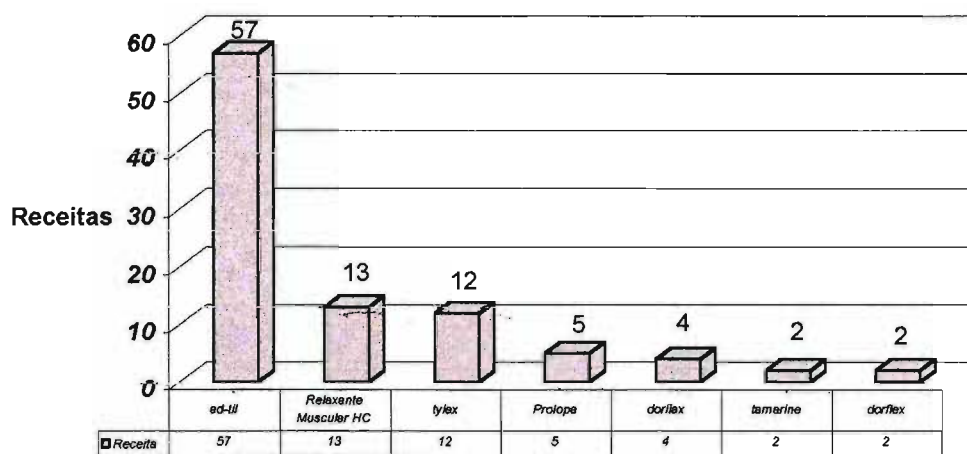


Figura 16 – Distribuição das receitas de pacientes do sexo masculino conforme o número de associações fixas.

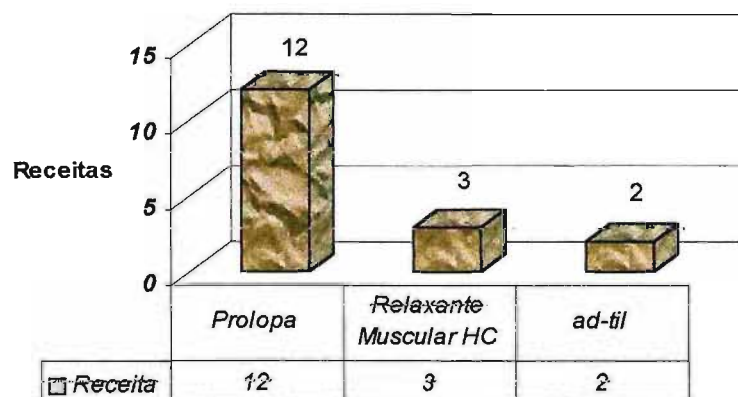


Figura 17 – Distribuição das receitas de pacientes conforme os 10 fármacos mais prescritos.

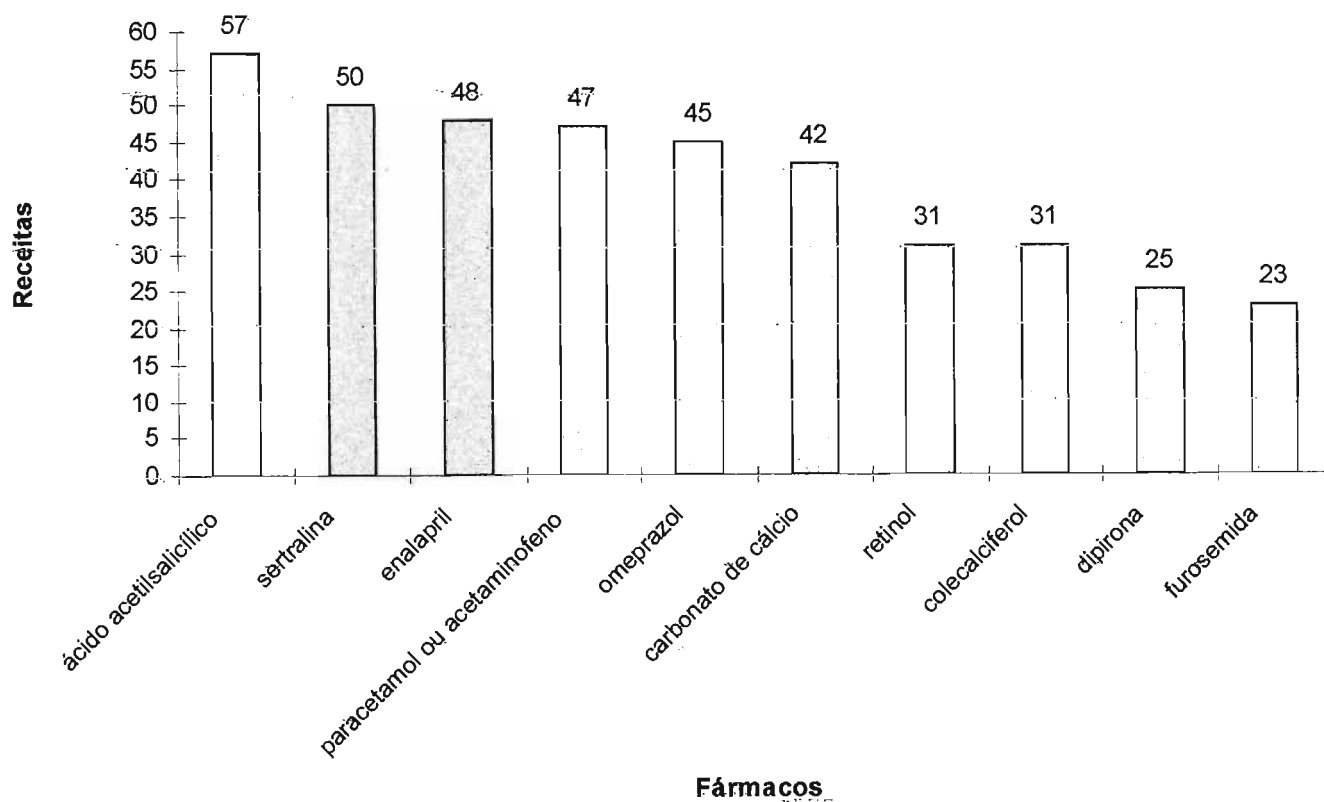


Figura 18 – Distribuição das receitas de pacientes do sexo feminino conforme os 10 fármacos mais prescritos.

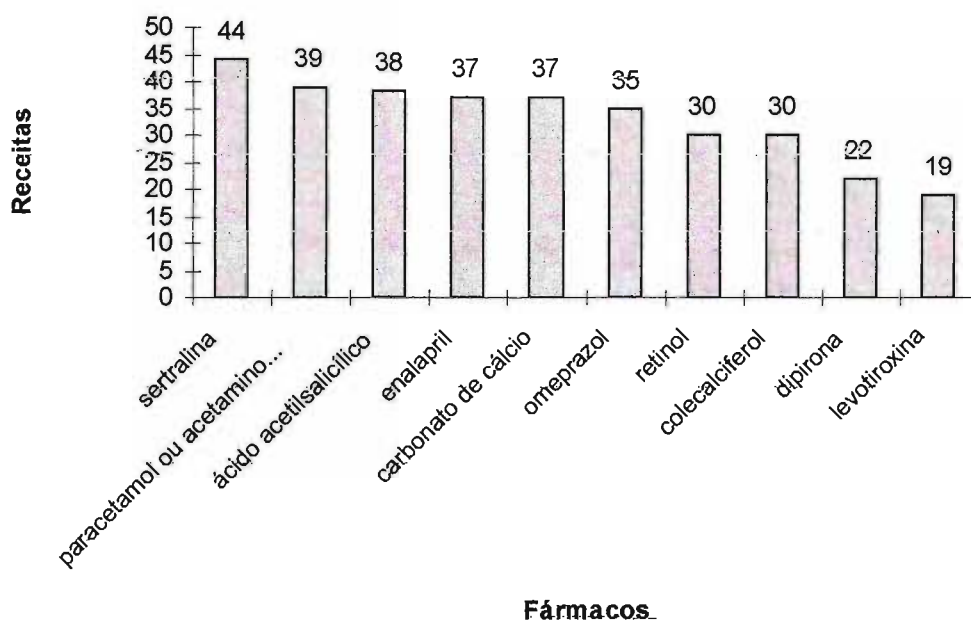
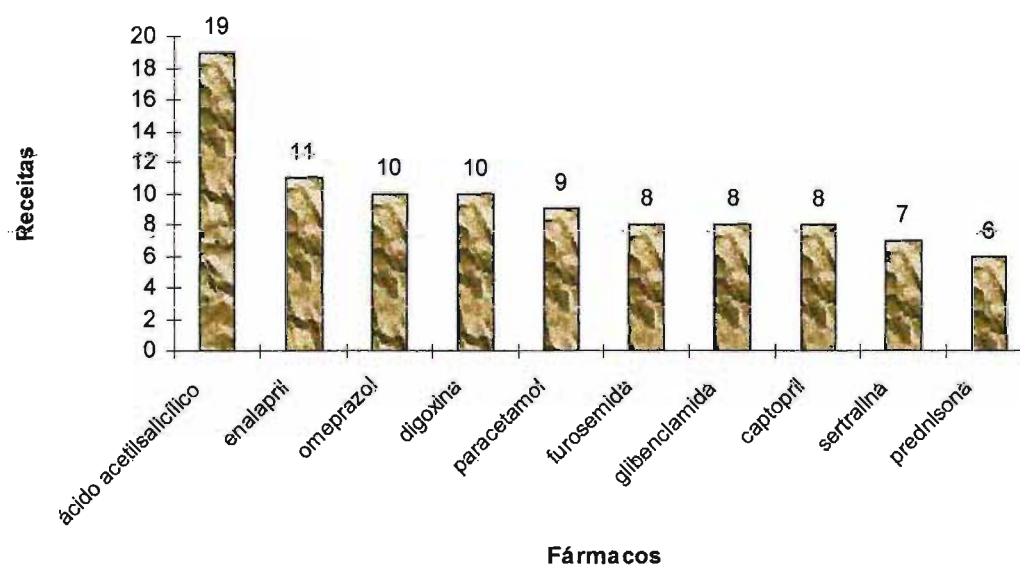


Figura 19 – Distribuição das receitas de pacientes do sexo masculino conforme os 10 fármacos mais prescritos.



Considerando os fármacos dos pacientes, verificou-se a possibilidade de ocorrerem numerosas interações: (FIGURAS 20, 21, 22, 23 e 24 e TABELA 2).

Figura 20 – Distribuição do total de interações identificada pelo banco de dados.

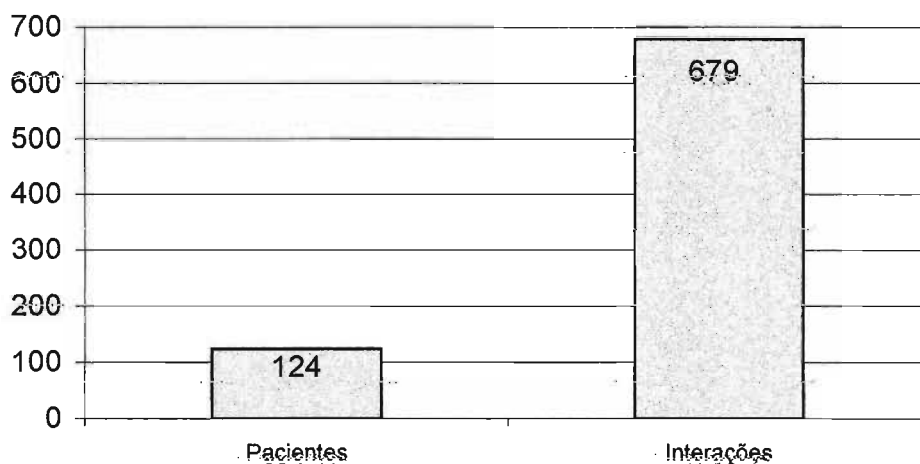


Tabela 2 – Distribuição do total de receitas x interações.

	Receitas	Interações	Percentual
Total de receitas	380	248	65.3%
Sexo feminino	283	180	63.6%
Sexo masculino	97	68	70.1%

Figura 21 – Distribuição de receitas que tiveram interações.

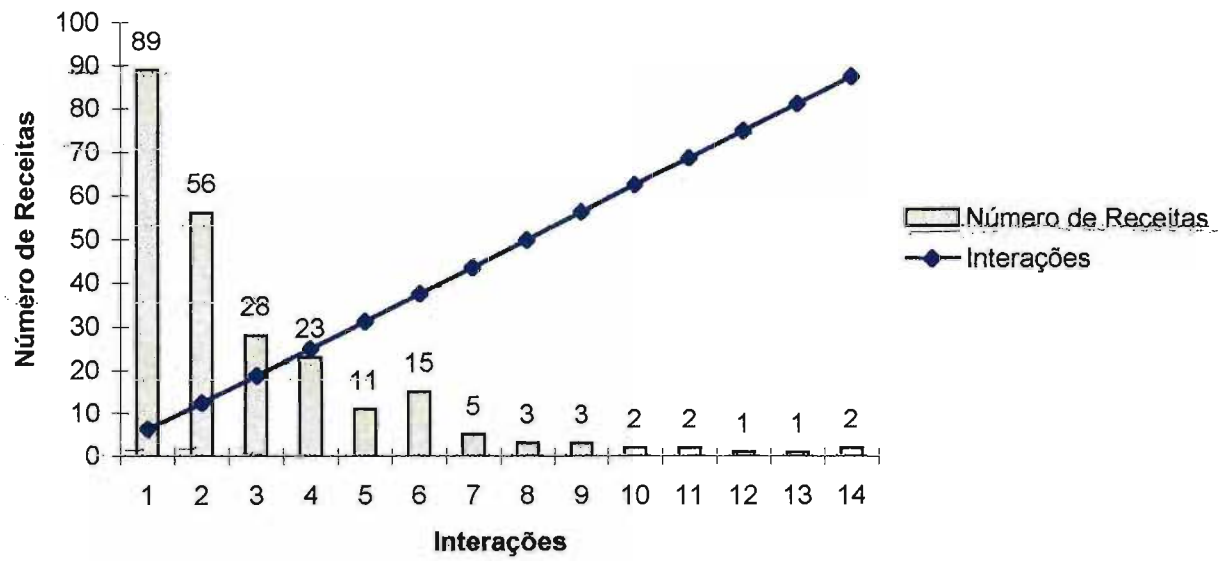


Figura 22 – Distribuição de receitas que tiveram interações em pacientes do sexo feminino.

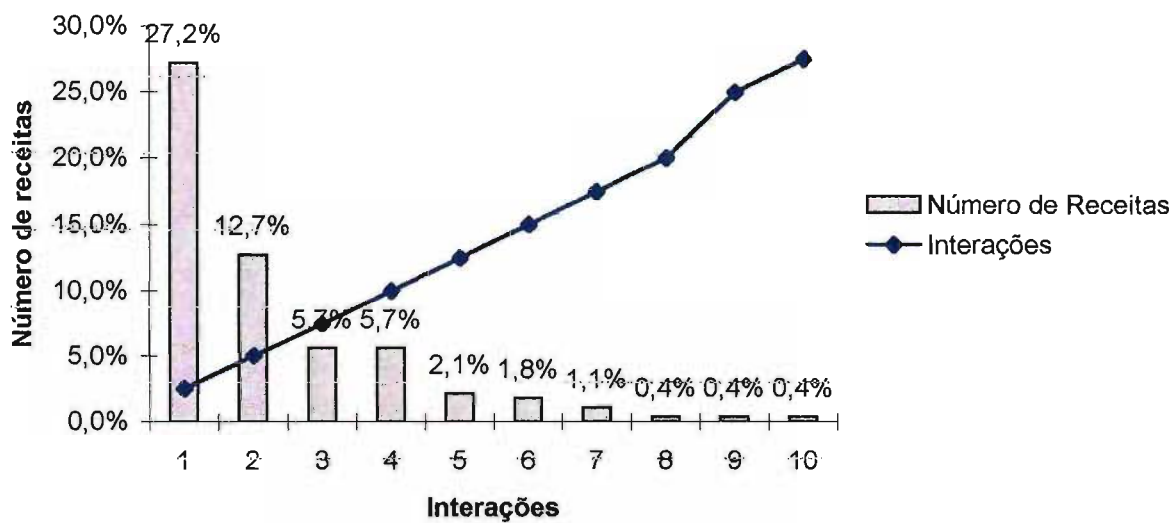


Figura 23 – Distribuição de receitas que tiveram interações em pacientes do sexo masculino.

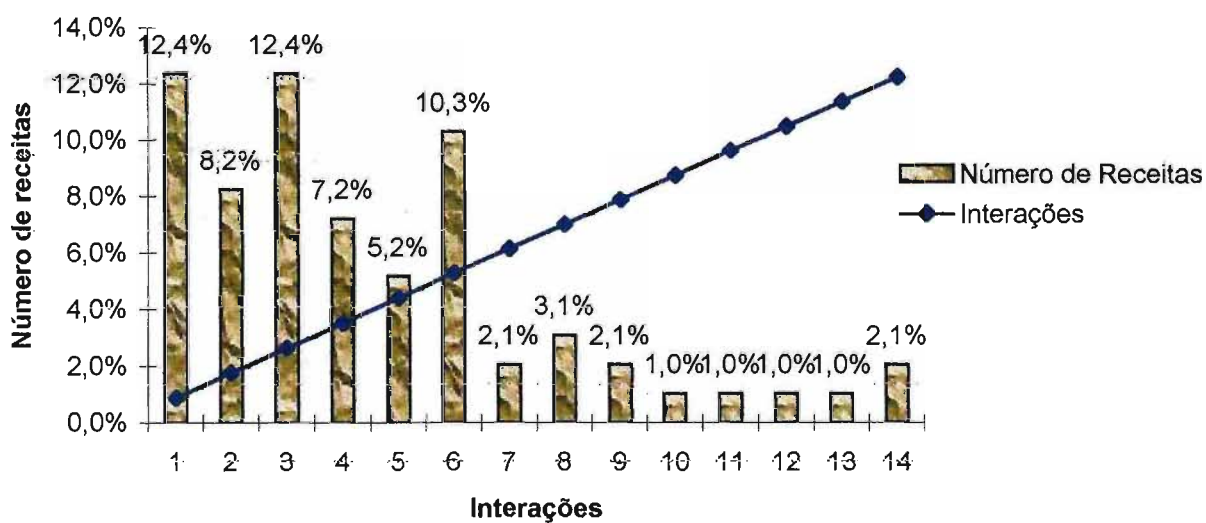
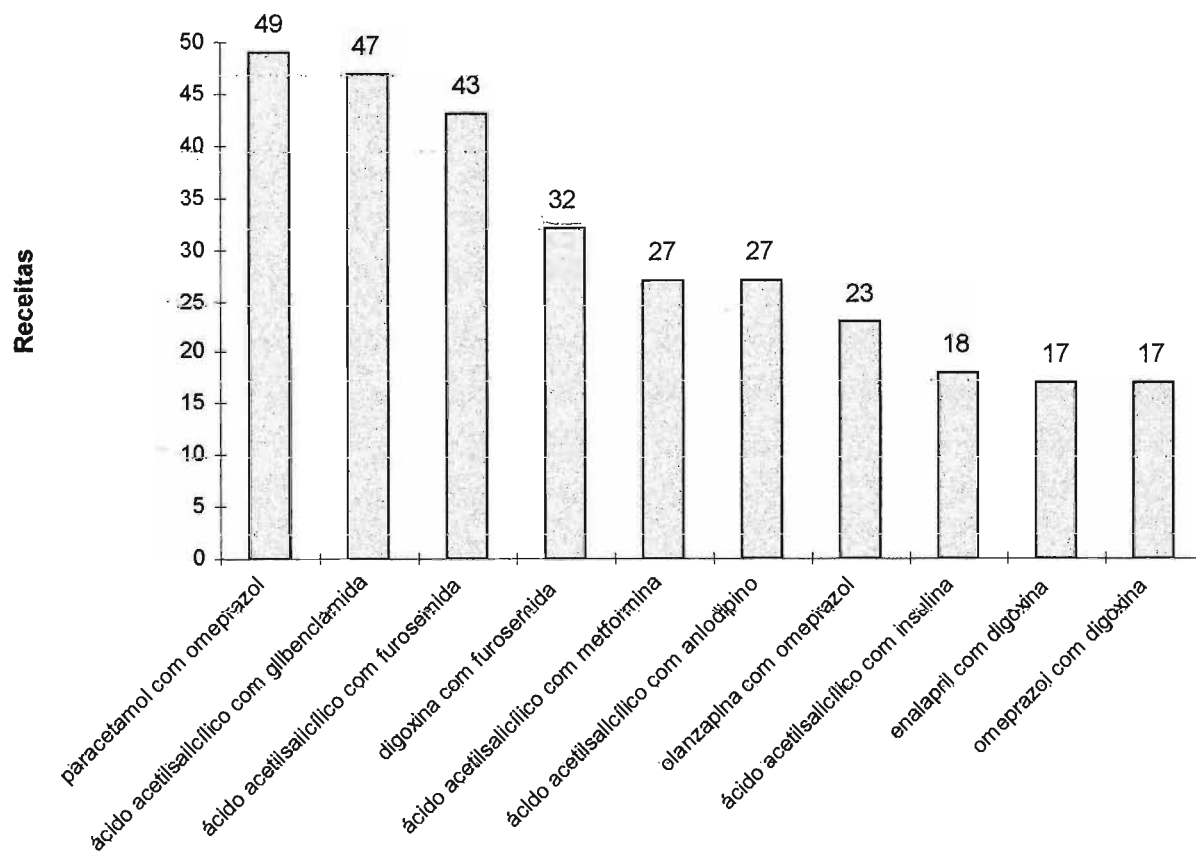


Figura 24 – Distribuição das interações mais freqüentes entre os fármacos prescritos.



5. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Durante quase um ano de observação, foi possível acompanhar parte dos pacientes atendidos no Ambulatório Didático de Geriatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, com critério de inclusão feito por conveniência. Assim, a casuística de 124 pacientes não reflete o total de atendimentos, mas a distribuição quanto a sexo, idade, diagnóstico e prescrições tende a ser uma amostra do atendimento global.

A idade dos pacientes atendidos durante a pesquisa foi de 60 anos a 100 anos, tendo um maior número de pacientes com idades entre 67 a 80 anos, onde se as idades forem divididas em intervalos de 5 em 5 anos, percebe-se melhor as faixas de idades dos pacientes atendidos (FIGURA 1).

Foi observada uma prevalência de atendimento de mulheres em relação a homens, na proporção de, praticamente, 2,87 mulheres - total 92 - para cada homem - total 32, totalizando 124 pacientes atendidos (FIGURA 2).

Quanto a distribuição de pacientes do sexo feminino conforme a idade, houve uma prevalência de pacientes entre as idades de 68 a 88 anos, com a porcentagem mais alta (11,96%) de pacientes com 80 anos (FIGURA 3).

Na distribuição de pacientes do sexo masculino conforme a idade, houve uma prevalência de pacientes entre as idades de 67 a 78 anos, com a porcentagem mais alta (12,50%) de pacientes com 76 anos (FIGURA 4).

O observado (FIGURA 3 e 4) pode ser explicado pelo aumento da expectativa de vida média nos últimos séculos, onde se uma pessoa do sexo masculino nascesse em 1900, podia viver 46 anos e, uma do sexo feminino, 48 anos. Em 2003, uma pessoa de sexo masculino poderia viver mais de 73 anos e, do sexo feminino, perto de 80 anos (BESDINE, 2003).

Assim, a possibilidade dos idosos serem propensos a desenvolver alterações bioquímicas e estruturais com o passar dos anos, pode terminar na forma de doenças crônicas (JOZAN 1991; ANVISA, 2001).

Também, o aumento da sobrevida acarreta no aumento da prevalência das doenças crônicas, condição que pode durar 15, 20 ou mais anos (ANVISA, 2001).

Tais doenças crônicas podem ser a hipertensão, a insuficiência cardíaca, a diabetes melito e a doença pulmonar obstrutiva crônica. (VEEHOF e SCHULING, 1997).

A prevalência de uma das doenças crônicas mencionadas acima, a hipertensão arterial sistêmica, foi diagnosticada em 83 pacientes, com incidência de 66,9% (FIGURA 5).

Nota-se, também, que os diagnósticos de dislipidemia, presentes em 32 pacientes, e diabetes melito tipo II, presentes em 31 pacientes, têm incidência de 25,8% e 25%, respectivamente (FIGURA 5).

Na presença de doenças crônicas por sexos, nota-se que a hipertensão é a predominante em ambos os sexos, estando presente em 70,65% dos pacientes do sexo feminino e 56,25% dos pacientes do sexo masculino (FIGURAS 6 e 7).

Além disso, chamou a atenção que o quadro de depressão presente em 65,3% dos pacientes, quase tanto quanto a síndrome de hipertensão ((FIGURAS 5, 6 e 7). A situação é preocupante porque o quadro de depressão e desapego à vida tende a fazer com que o paciente não se preocupe em seguir corretamente a posologia prescrita.

A eficácia e segurança do fármaco dependem, fundamentalmente, de sua presença permanente no local de ação, de concentrações adequadas. Conforme referido, a inobservância das recomendações médicas pode levar a modificações intensas do efeito esperado, seja quanto à ineficácia seja quanto à toxicidade.

A depressão ficou em 2º lugar na classificação dos diagnósticos em ambos os sexos, acometendo 68,48% dos pacientes do sexo feminino e 56,25% dos pacientes do sexo masculino (FIGURA 5, 6 e 7).

No sexo feminino, a dislipidemia acometeu 29,35% dos pacientes, ficando em 3º lugar na classificação dos diagnósticos. Já no sexo masculino, esta doença acometeu 15,63% dos pacientes (FIGURAS 6 e 7).

No sexo masculino, em 3º lugar na classificação dos diagnósticos permaneceu a diabetes melito tipo II, atingindo 53,13%, sendo que esta doença acometeu 20,65% dos pacientes do sexo feminino (FIGURAS 6 e 7).

A osteoporose permaneceu em 28,26% dos pacientes do sexo feminino e 12,50% dos pacientes do sexo masculino. A prevalência desta doença no sexo feminino pode ser explicada pelo fato de as mulheres após a menopausa terem a taxas de hormônios estrógenos diminuídas, o que pode favorecer o aparecimento da osteoporose (FIGURAS 6 e 7).

Segundo THOMAS *et al.* (1999), os homens de meia idade têm uma incidência maior de doenças cardiovasculares do que as mulheres. Fato este que pôde ser evidenciado na presente observação, pois nos pacientes do sexo masculino, houve a ocorrência de duas doenças cardíacas não presentes em pacientes do sexo feminino: a insuficiência cardíaca congestiva e a insuficiência coronariana, acometendo 15,63% e 21,88% dos pacientes, respectivamente (FIGURAS 6 e 7).

Estas duas doenças, citadas acima, podem causar e/ou agravar a insuficiência renal crônica presente em 25% dos pacientes do sexo masculino.

Também, nos pacientes do sexo masculino, houve ocorrência de doença pulmonar obstrutiva crônica, não presente em pacientes do sexo feminino, acometendo 15,63% dos pacientes (FIGURAS 6 e 7).

No entanto, estas doenças crônicas, não mais significam, necessariamente, invalidez, se tratadas cuidadosamente, onde muitas pessoas com diabetes, doenças renal e cardíaca podem viver ativas e independentes (BESDINE, 2003).

Por sua vez, a presença de doenças crônicas reflete o uso de mais de dois fármacos, por exemplo, como é citado por SALLES-MONTAUDON *et al.* (2000), que de três mil setecentos e setenta e sete idosos com idade média de 75 anos, 40% tomaram mais de cinco fármacos por dia.

Recomenda-se que a terapia medicamentosa nos pacientes idosos seja simples e que o número de fármacos administrados simultaneamente seja limitado (GEORGE, 1987).

Analisando as prescrições de 380 atendimentos dos 124 pacientes, tivemos 211 fármacos (TABELA 1) e 7 associações fixas (FIGURAS 14, 15 e 16) prescritos durante a pesquisa.

A polimedicação torna-se necessária (FIGURAS 8, 9 e 10), onde na maioria das prescrições houve uma prevalência de 3 a 9 medicamentos por receita, sendo que a quantidade máxima de medicamentos prescritos por receita foi de 12.

Nas prescrições por sexo, nota-se que, a maioria dos pacientes femininos e masculinos tomava de 2 a 8 medicamentos, onde nenhum paciente do sexo feminino tomava mais que 11 medicamentos e nenhum do sexo masculino, mais que 12 medicamentos (FIGURAS 9 e 10).

Com relação aos fármacos, nota-se uma prevalência de receitas contendo de 3 a 10 fármacos, sendo que, a maioria dos pacientes do sexo feminino tomava de 3 a 9 fármacos e maioria dos pacientes do sexo masculino tomava de 4 a 8 fármacos (FIGURAS 11, 12 e 13).

Dentre as associações prescritas, a mais freqüente foi a do ad-til: vitaminas A e D (FIGURA 14).

Há de se notar a grande quantidade de prescrições de ad-til para as idosas, fato este que pode ser justificado pela incidência de osteoporose nestas pacientes – 28,26% dos casos diagnosticados (figuras 6 e 15).

No sexo masculino a associação mais prescrita foi a do prolopa, sendo a do ad-til foi a menos prescrita, possivelmente, por que a quantidade de homens com osteoporose não tenha sido alta – 12,50% dos casos diagnosticados (figuras 7 e 16).

O ácido acetilsalicílico foi o fármaco mais prescrito, seguido da sertralina e enalapril (Figura 17).

Para as mulheres, o fármaco mais prescrito foi a sertralina para tratar a depressão – doença que ocupou o 2º lugar na classificação dos diagnósticos.

Há de se notar, também, a presença do carbonato de cálcio, retinol e colecalciferol usado no tratamento de osteoporose em pacientes do sexo feminino (FIGURAS 6 e 18).

No caso dos homens, também, o ácido acetilsalicílico foi o fármaco mais prescrito, provavelmente, por causa das doenças que possibilitam a formação de trombo, a saber: insuficiências renal, coronariana e cardíaca congestiva (figuras 7 e 19).

O uso de mais de um fármaco favorece a ocorrência do efeito de um fármaco ser alterado pelo outro, sendo que esta interação medicamentosa, com relação ao idoso, pode ser altamente prejudicial ou, pelo contrário, altamente benéfica (MONANE *et al.*, 1997).

Um fato importante a considerar é que no idoso, não é sempre possível reduzir o uso de vários fármacos (polimedicação). Esta polimedicação está, freqüentemente, associada com a interação medicamentosa, que resulta num efeito aumentado ou diminuído ou na ocorrência de efeitos adversos (JANSEN, 2003).

Foram totalizadas 679 interações medicamentosas distribuídas em ambos os sexos, se contadas as interações medicamentosas que ocorreram mais de uma vez (FIGURA 20).

Com o total de 380 receitas, foram encontradas 248 (65,3%) interações medicamentosas e destas 180 (63,6%) foram no sexo feminino e 68 (70,1%) no sexo masculino (TABELA 2).

A minoria das receitas teve 7 ou mais interações medicamentosas e a maioria teve até 6 interações, havendo um número grande de receitas com apenas 1 interação medicamentosa (FIGURA 21).

Nos pacientes do sexo feminino, a maioria das receitas teve até 5 interações medicamentosas e a minoria teve mais de 6 interações medicamentosas, havendo, também, uma prevalência de pacientes com 1 interação medicamentosa (FIGURA 22).

Nos pacientes do sexo masculino, a minoria das receitas teve 7 ou mais interações medicamentosas e a maioria teve até 6 interações medicamentosas,

havendo uma prevalência de pacientes com 1 e 3 interações medicamentosas (FIGURA 23).

Com relação as interações medicamentosas mais freqüentes, atingiu o 1º lugar na classificação de interações medicamentosas, com 47 ocorrências, a interação entre os fármacos ácido acetilsalicílico e glibenclamida (FIGURA 24).

As 10 interações mais freqüentes foram as seguintes:

- 47 Receitas - ácido acetilsalicílico intensifica o efeito hipoglicemiante da glibenclamida.
- 43 Receitas - ácido acetilsalicílico com furosemida aumenta a ototoxicidade.
- 32 Receitas - furosemida aumenta o risco de intoxicação digoxina, devido à diminuição da concentração sérica de potássio. O mesmo ocorre com outros depletors de potássio.
- 27 Receitas - metformina com ácido acetilsalicílico causa hipoglicemia.
- 27 Receitas - ácido acetilsalicílico aumenta as concentrações plasmáticas do anlodipino, por deslocá-lo do complexo protéico.
- 23 Receitas - omeprazol pode diminuir o efeito da olanzapina, ao aumentar sua depuração.
- 18 Receitas - ácido acetilsalicílico intensifica o efeito da insulina.
- 17 Receitas - enalapril aumenta as concentrações séricas da digoxina.
- 17 Receitas - omeprazol pode aumentar o efeito da digoxina, ao aumentar a biodisponibilidade desta. Recomenda-se monitorar.
- 16 Receitas - ácido acetilsalicílico pode diminuir o efeito uricêmico da hidroclorotiazida.

KURFEES *et al.* (1987) descrevem que a interação medicamentosa entre os fármacos ácido acetilsalicílico e furosemida (43 Receitas) pode ter uma significância clínica baixa. Já a interação medicamentosa entre os

fármacos furosemida e digoxina (32 Receitas), segundo estes mesmos autores, pode ser de alta significância clínica (FIGURA 24).

6. CONCLUSÃO

A presente pesquisa analisou os fármacos prescritos aos pacientes idosos matriculados em ambulatório didático de geriatria, podendo-se observar que em 380 atendimentos dos 124 pacientes (FIGURA 1), tivemos 211 fármacos (TABELA 1) e 7 associações fixas (FIGURA 14) prescritos, havendo a polimedicação (FIGURAS 8 e 11), tanto nos pacientes do sexo feminino como do masculino (FIGURAS 9, 10, 12 e 13).

Pôde-se notar a presença de doenças crônicas, algumas presentes em maior porcentagem no sexo masculino que no feminino e vice-versa (FIGURAS 5, 6 e 7). A ocorrência de tais doenças pode justificar a polimedicação, que por sua vez pode resultar em interações medicamentosas (FIGURAS 21, 22, 23 e 24). A possibilidade de ocorrência de interações medicamentosas dos pacientes atendidos nesse ambulatório foi alta, devido à presença das doenças crônicas e da polimedicação, havendo 65,3% das receitas com interações medicamentosas, sendo que 63,6% destas ocorreram no sexo feminino e 70,1%, no sexo masculino (TABELA 2).

Houve a identificação dos fármacos prescritos para os idosos, onde a possibilidade de ocorrência de interações medicamentosas foi alta. A proposta de modelo de rotina de intervenção para evitar interações medicamentosas foi aprovada.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS¹

- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Normas para funcionamento de casas de repouso, clínicas geriátricas e outras instituições de atendimento ao idoso**. Disponível em: <http://www.saude.gov.br> Acesso em: 14 julho. 2001.
- ALBALA, C.; VIO, F. Epidemiological transition in Latin America: the case of Chile. **Public Health**, Basingstoke, v.109, n.6, p.431-442, 1995.
- AVANT, G.R.; KLOTZ, U.; HOYUMPA, A.; SCHENKER, S.; WILKINSON, G.R. c. J. **Clin. Invest.**, Ann Arbor, v.55, n.2, p.347-359, 1975.
- AVEZUM, A.; NETO, R.J.M.; PIEGAS, L. Why do we need randomized and epidemiological studies on cardiovascular disease? Evidence-based cardiology VII. **Arq. Bras. Cardiol.**, Rio de Janeiro, v.72, n.3, p.281-295, 1999.
- AVORN, J. Including elderly people in clinical trials. **BMJ [Br. Med. J.]**, London, v.315, p.1033-1034, 1997.
- BAMBAWALE, U. The abused elderly. **Indian J. Med. Res.**, New Delhi, v.106, p.389-395, 1997. Apud: MEDLINE. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> . Acesso em: 09 janeiro 2003.
- BARKIN, R.L.; SCHWER, W.A.; BARKIN, S.J. Recognition and management of depression in primary care: a focus on the elderly: a pharmacotherapeutic overview of the selection process among the traditional and new antidepressants. **Am. J. Ther.**, New York, v.7, n.3, p.205-226, 2000.
- BASILE, A.C.; WARDT, M.; ZANINI, A.C. **Dicionário de medicamentos genéricos nomes genéricos e nomes comerciais**. 4.ed. São Paulo: Ipex, 2001.
- BAUMANN, P. Care of depression in the elderly: comparative pharmacokinetics of SSRIs. **Int. Clin. Psychopharmacol.**, London, n.13, suppl.5, p.35-43, 1998.
-

- BELTRAMI, G.; MENEGOLLI, G.; BELLAMOLI, C.; GREZZANA, L.; ZAVATERI, G. Pharmacodynamic changes in the elderly subject. **Clin. Ter.**, Rome, v.147, n.4, p.181-191, 1996.
- BENBOW, S.J.; WALSH, A.; GILL, G.V. Diabetes in institutionalised elderly people: a forgotten population? **BMJ [Br. Med. J.]**, London, v.314, p.1868, 1997.
- BENT, N.; RABBITT, P.; METCALFE, D. Diabetes mellitus and the rate of cognitive ageing. **Br. J. Clin. Psychol.**, Letchworth, v.39, pt.4, p.349-362, 2000.
- BERGENDAL, L.; FRIBERG, A.; SCHAFFRATH, A. Potential drug--drug interactions in 5,125 mostly elderly out-patients in Gothenburg, Sweden. **Pharm. World Sci.**, Dordrecht, v.17, n.5, p.152-157, 1995. Apud: MEDLINE. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> . Acesso em: 09 janeiro 2003.
- BERNUS, I.; DICKINSON, R.G.; HOOPER, W.D.; EADIE, M.J. Anticonvulsant therapy in aged patients: clinical pharmacokinetic considerations. **Drugs Aging**, Auckland, v.10, n.4, p.278-289, 1997.
- BESDINE, R.W. The Aging Body. In: BEERS, M.H. **The Merck Manual of Medical Information**. Second Home Edition, 2003. cap.3, p.16-20
- BLAAK, E.E. Adrenergically stimulated fat utilization and ageing. **Ann. Med.**, Basingstoke, v.32, n.6, p.380-382, 2000.
- BORCHELT, M. Potential side-effects and interactions in multiple medication in elderly patients: methodology and results of the Berlin Study of Aging. **Z. Gerontol. Geriatr.**, Darmstadt, v.28, n.6, p.420-428, 1995. Apud: MEDLINE. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> . Acesso em: 09 janeiro 2003.
- BRAWN, L.A.; CASTLEDEN, C.M. Adverse drug reactions: an overview of special considerations in the management of the elderly patient. **Drug Saf.**, Auckland, v.5, n.6, p.421-435, 1990.
- BROUWERS, J.R.; DE SMET, P.A. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Clin. Pharmacokinet.**, Auckland, v.27, n.6, p.462-485, 1994.

- BROWN, M.M.; BOOSINGER, J.K.; HENDERSON, M.; RIFE, S.S.; RUSTIA, J.K.; TAYLOR, O.; YOUNG, W.W. Drug-drug interactions among residents in homes for the elderly: a pilot study. **Nurs. Res.**, New York, v.26, n.1, p.47-52, 1977. Apud: MEDLINE. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> . Acesso em: 09 janeiro 2003.
- CARDINAL, J.A.; VERBEECK, R.K.; WALLACE, S.M. Effect of age and sex on the plasma binding of acidic and basic drugs. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, Heidelberg, v.27, n.1, p.91-97, 1984.
- CARVALHO, M.F. Farmacovigilância em pacientes com hepatite C crônicas tratados com interferon alfa. São Paulo, 2002. Dissertação de Mestrado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo.
- CASSEL, C.L. Geriatrics for the 3rd millennium. **Wien. Klin. Wochenschr.**, Wien, v.112, n.9, p.386-393, 2000.
- CENTRO INTERNACIONAL DE INFORMAÇÃO PARA O ENVELHECIMENTO SAUDÁVEL. Disponível em: <http://www.cies.org.br/scripts1/index2.asp> Acesso em: 7 janeiro 2002.
- CHAIMOWICZ, F. Health of Brazilian elderly just before of the 21st century: current problems, forecasts and alternatives. **Rev. Saúde Pública**, Belo Horizonte, v.31, n.2, p.184-200, 1997.
- CHAIMOWICZ, F. Age transition of tuberculosis incidence and mortality in Brazil. **Rev. Saúde Pública**, Belo Horizonte, v.35, n.1, p.81-87, 2001.
- CHERRY, K.E.; MORTON, M.R. Drug sensitivity in older adults: the role of physiologic and pharmacokinetic factors. **Int. J. Aging Hum. Dev.**, Georgia, v.28, n.3, p.159-174, 1989.
- CIORCIARO, C.; HARTMANN, K.; KUHN, M. Differences in the relative incidence of adverse drug reactions in relation to age? An evaluation of the spontaneous reporting system of SANZ (Swiss Drug Monitoring Center). **Schweiz. Med. Wochenschr.**, v.128, n.7, p.254-258, 1998. . Apud: MEDLINE. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> . Acesso em: 09 janeiro 2003.
- COÊLHO H.L.L.; ARRAIS, P.S.D. Desenvolvimento da farmacoepidemiologia no Brasil: I Seminário Brasileiro de Farmacoepidemiologia. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.15, n.1, p.204, 1999.

- COLOMES, M.; RISPAIL, Y.; BERLAN, M.; POUS, J.; MONTASTRUC, J.L. Drug consumption in a retired population. **Therapie**, v.45, n.4, p.321-324, 1990.
- CORLETT, A.J. Caring for older people: aids to compliance with medication. **BMJ [Br. Med. J.]**, London, v.313, p.926-929, 1996.
- CRISS, E.A.; HONEYCUTT, L.K. 20 challenges of geriatric care. **J. Emerg. Med. Serv. JEMS.**, Arizona, v.25, n.4, p.26-37, 2000.
- CROOKS, J.; O'MALLEY, K.; STEVENSON, I.H. Pharmacokinetics in the elderly. **Clin. Pharmacokinet.**, Auckland, v.1, n.4, p.280-296, 1976.
- CROOKS, J.; STEVENSON, I.H. Drug response in the elderly--sensitivity and pharmacokinetic considerations. **Age Ageing**, v.10, n.2, p.73-80, 1981.
- CROOKS, J. Aging and drug disposition--pharmacodynamics. **J. Chronic Dis.**, Saint Louis, v.36, n.1, p.85-90, 1983.
- CUNNINGHAM, G.; DODD, T.R.; GRANT, D.J.; MCMURDO, M.E.; RICHARDS, R.M. Drug-related problems in elderly patients admitted to Tayside hospitals, methods for prevention and subsequent reassessment. **Age Ageing**, Aberdeen, v.26, p.375-382, 1997.
- DAVIES, D.M. *Textbook of Adverse Drug Reaction*. 4.ed. Oxford: Oxford University Press, 1991. 879p. *apud* ZANINI, A.C.; CARVALHO, M.F. Definições, conceitos e aspectos operacionais utilizados em farmacovigilância. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, São Paulo, v.37, n.3, p.215-224, 2001.
- DESAI, T.H.; RAJPUT, A.H.; DESAI, H.B. Use and abuse of drugs in the elderly. **Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry**, Saskatoon, v.14, n.5, p.779-784, 1990.
- DESAI M.M., ZHANG P., HENNESSY C.H. Surveillance for morbidity and mortality among older adults-- United States, 1995-1996. **Mor Mortal Wkly Rep CDC Surveill Summ**, Estados Unidos, v. 17, n. 48, (8), p.7-25, 1999.
- DICZFALUZY, E. The demographic revolution and our common future. **Maturitas**, v.38, n.1, p.5-15, discussion 14-15, 2001.
- DIVOLL, M.; GREENBLATT, D.J.; HARMATZ, J.S.; SHADER, R.I. Effect of age and gender on disposition of temazepam. **J. Pharm. Sci.**, v.70, n.10, p.1104-1107,

1981. Apud: MEDLINE. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em: 09 janeiro 2003.
- DIVOLL, M.; ABERNETHY, D.R.; AMEER, B.; GREENBLATT, D.J. Acetaminophen kinetics in the elderly. **Clin. Pharmacol. Ther.**, Saint Louis, v.31, n.2, p.151-156, 1982.
- DOUCET, J.; CHASSAGNE, P.; TRIVALLE, C.; LANDRIN, I.; PAUTY, M.D.; KADRI, N.; MENARD, J.F.; BERCOFF, E. Drug-drug interactions related to hospital admissions in older adults: a prospective study of 1000 patients. **J. Am. Geriatr. Soc.**, Rouen, v.44, n.8, p.944-948, 1996. Apud: MEDLINE. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em: 09 janeiro 2003.
- DREYFUSS, D.; SHADER, R.I.; HARMATZ, J.S.; GREENBLATT, D.J. Kinetics and dynamics of single doses of oxazepam in the elderly: implications of absorption rate. **J. Clin. Psychiatry**, v.47, n.10, p.511-514, 1986.
- ELLIS, R.J.; MAYO, M.S.; BODENSTEINER, D.M. Ciprofloxacin-warfarin coagulopathy: a case series. **Am. J. Hematol.**, Kansas, v.63, n.1, p.28-31, 2000.
- ENGLISH, K.M.; CHANNER, K.S. Managing atrial fibrillation in elderly people: active management of atrial fibrillation should include elderly people. **BMJ [Br. Med. J.]**, London, v.318, n.7191, p.1088-1089, 1999.
- ESCOVITZ, G.H. The health transition in developing countries: a role for internists from the developed world. **Ann. Intern. Med.**, Pennsylvania, v.116, n.6, p.499-504, 1992.
- EVANS, S.J. Pharmacovigilance: a science or fielding emergencies? **Stat. Med.**, Quintiles, v.19, n.23, p.3199-3209, 2000. Apud: MEDLINE. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. Acesso em: 17 fevereiro 2004.
- FARMACOVIGILANCIA: SEGURIDAD DEL MEDICAMENTO. Disponível em: <http://www.farmacovigilancia.com/grupo.htm> Acesso em: 17 dezembro 2001.
- FILHO, E. T. C.; PASINI, U. e NETTO, M. P. Farmacocinética e farmacodinâmica das drogas. In: CARVALHO FILHO, E.T.; PAPAEO NETTO, M.P. **Geriatría: fundamentos, clínica, terapêutica**. São Paulo: Atheneu, 1996. cap.34, p.409-421.

- FILLASTRE, J.P.; MOULIN, B.; DHIB, M. Pharmacokinetics and the aged person. **Nephrologie**, Rouen, v.11, n.5, p.285-287, 1990.
- FLAHERTY, J.H.; LYNCHARD, G.S.; MORLEY, J.E.; PERRY, H.M. Polypharmacy and hospitalization among older home care patients. **J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.**, Saint Louis, v.55, n.10, p.554-559, 2000. Apud: MEDLINE. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> . Acesso em: 17 fevereiro 2004.
- FLISER, D.; BISCHOFF, I.; HANSES, A.; BLOCK, S.; JOEST, M.; RITZ, E.; MUTSCHLER, E. Renal handling of drugs in the healthy elderly: creatinine clearance underestimates renal function and pharmacokinetics remain virtually unchanged. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, Heidelberg, v.55, n.3, p.205-211, 1999.
- FLOCKHART, D.A.; DESTA, Z.; MAHAL, S.K. Selection of drugs to treat gastro-oesophageal reflux disease: the role of drug interactions. **Clin. Pharmacokinet.**, Auckland, v.39, n.4, p.295-309, 2000.
- FOOD and DRUG ADMINISTRATION. Code of Federal Regulations. Washington: US Government Printing Office, 1990. v.1, part1, 14p. apud ZANINI, A.C.; CARVALHO, M.F. Definições, conceitos e aspectos operacionais utilizados em farmacovigilância. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, São Paulo, v.37, n.3, p.215-224, 2001.
- FRENK, J.; FREJKA, T.; BOBADILLA, J.L.; STERN, C.; LOZANO, R.; SEPULVEDA, J.; JOSE, M. The epidemiologic transition in Latin America. **Bol. Of. Sanit. Panam. (Engl.)**, Washington, v.111, n.6, p.485-496, 1991.
- GEORGE, C.F. Medication in the elderly. **Ann. Acad. Med. Singapore**, Singapore, v.16, n.2, p.277-280, 1987.
- GERIATRIA E GERONTOLOGIA. Tema Livre apresentado no Congresso Paulista de Geriatria e Gerontologia - GERP '98. Disponível em: <http://www.geocities.com/capecanaveral/2888/> Acesso em: 7 janeiro 2002.
- GEX-FABRY, M.; BALANT-GORGIA, A.E.; BALANT, L.P. Therapeutic drug monitoring databases for postmarketing surveillance of drug-drug interactions. **Drug Saf.**, Auckland, v.24, n.13, p.947-959, 2001.

- GILES, T.D.; MASSIE, B.M. Role of calcium antagonists as initial pharmacologic monotherapy for systemic hypertension in patients over 60 years of age. **Am. J. Cardiol.**, Philadelphia, v.61, n.16, p.13H-17H, 1988.
- GONZALEZ, R.E.; BENAVIDES, G.F.; MESTRE, B.J. Health transition in Spain from 1900 to 1990. **Rev. Esp. Salud Publica**, Madrid, v.70, n.2, p.221-233, 1996.
- GONZALEZ, L.; VON BERGMANN, K.; LAEIS, P.; PUCHLER, K.; SUDHOP, T.; SCHWOCHO, L.R. Olmesartan medoxomil: influence of age, renal and hepatic function on the pharmacokinetics of olmesartan medoxomil. **J. Hypertens.**, Hagerstown, v.19, (1), p.S33-S40, 2001.
- GRADY, C.L.; CRAIK, F.I. Changes in memory processing with age. **Curr. Opin. Neurobiol.**, Haywards Heath, v.10, n.2, p.224-231, 2000.
- GRAND, A. Cardiological drugs and the elderly. **Ann. Cardiol. Angeiol.**, Paris, v.46, n.7, p.461-468, 1997.
- GRANDISON, M.K.; BOUDINOT, F.D. Age-related changes in protein binding of drugs: implications for therapy. **Clin. Pharmacokinet.**, Auckland, v.38, n.3, p.271-290, 2000.
- GREENBLATT, D.J.; SHADER, R.I. Effects of age and other drugs on benzodiazepine kinetics. **Arzneim. Forsch.**, Aulendorf, v.30, n.5a, p.886-890, 1980.
- GREENGROSS, S.; MURPHY, E.; QUAM, L.; ROCHON, P.; SMITH, R. Aging: a subject that must be at the top of world agendas - the aging of populations demands major changes across society and health care. **BMJ [Br. Med. J.]**, London, v.315, p.1029-1030, 1997.
- GRI, E.; VAZQUEZ, F.; BARROSO, A.; CANTERO, M.; MONJO, M.; JUNCOSA, S.; PLANES, A.; RIBAS, A. The consumption of drugs and natural remedies in the older population of a rural area. **Aten. Primaria**, Barcelona, v.23, n.8, p.455-460, 1999.
- GUTIERREZ, M.; ABRAMOWITZ, W. Steady-state pharmacokinetics of citalopram in young and elderly subjects. **Pharmacotherapy**, Boston, v.20, n.12, p.1441-1447, 2000.

- HAMMERLEIN, A.; DERENDORF, H.; LOWENTHAL, D.T. Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly: clinical implications. **Clin. Pharmacokinet.**, Auckland, v.35, n.1, p.49-64, 1998.
- HANLON, J.T.; SHIMP, L.A.; SEMLA, T.P. Recent advances in geriatrics: drug-related problems in the elderly. **Ann. Pharmacother.**, Cincinnati, v.34, n.3, p.360-365, 2000.
- HENRY, C.J. Mechanisms of changes in basal metabolism during ageing. **Eur. J. Clin. Nutr.**, Basingstoke, v.54, suppl.3, p.77-91, 2000.
- HUMPHRIES, T.J.; MERRITT, G.J. Review article: drug interactions with agents used to treat acid-related diseases. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, Oxford, v.13, suppl.3, p.18-26, 1999.
- HUNT, C.M.; WESTERKAM, W.R.; STAVE, G.M. Effect of age and gender on the activity of human hepatic CYP3A. **Biochem. Pharmacol.**, Amsterdam, v.44, n.2, p.275-283, 1992.
- IMBEAULT, P.; VIDAL, H.; TREMBLAY, A.; VEGA, N.; NADEAU, A.; DESPRES, J.P.; MAURIEGE, P. Age-related differences in messenger ribonucleic acid expression of key proteins involved in adipose cell differentiation and metabolism. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Chevy Chase, v.86, n.2, p.828-833, 2001.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/ibge/estatistica/populacao/censodem/tab163.shtml>
Acesso em: 6 fevereiro 2001.
- INTERNATIONAL SOCIETY FOR PHARMACOEPIDEMIOLOGY. About Pharmacoepidemiology. Disponível em: <http://www.pharmacoepi.org/index.cfm>
Acesso em 7 setembro 2001.
- JANSEN, P.A. Clinically relevant drug interactions in the elderly. **Ned. Tijdschr. Geneeskd.**, Houten, v.29, n.147, suppl.13, p.595-599, 2003.
- JONES, G.; NGUYEN, T.; SAMBROOK, P.; KELLY, P.J.; EISMAN, J.A. Progressive loss of bone in the femoral neck in elderly people: longitudinal findings from the Dubbo osteoporosis epidemiology study. **BMJ [Br. Med. J.]**, London, v.309, p.691-695, 1994.

- JONES, A.; DOHERTY, M. ABC of rheumatology: osteoarthritis. **BMJ [Br. Med. J.]**, London, v.310, p.457-460, 1995.
- JORQUERA, P.F.; CUEVAS, G.M.J.; POZUELO, M.M.; SAN, S.D.; ALMAR, G.M.; GONZALEZ, S.M.; GONZALEZ-GALLEGO, J. The effect of changes in nutritional status induced by age on oxidative liver metabolism. **Nutr. Hosp.**, Madrid, v.12, n.3, p.134-140, 1997.
- JOZAN, P. The epidemiological future. **Health Policy**, Amsterdam, v.19, n.1, p.19-32, 1991.
- KANNUS, P.; PALVANEN, M.; NIEMI, S.; PARKKARI, J.; JARVINEN, M.; VUORI, I. Increasing number and incidence of osteoporotic fractures of the proximal humerus in elderly people. **BMJ [Br. Med. J.]**, London, v.313, p.1051-1052, 1996.
- KARSH, J. Adverse reactions and interactions with aspirin: considerations in the treatment of the elderly patient. **Drug Saf.**, Auckland, v.5, n.5, p.317-327, 1990.
- KELLY, J.G.; O'MALLEY, K. Nitrates in the elderly: pharmacological considerations. **Drugs Aging**, Auckland, v.2, n.1, p.14-19, 1992.
- KELLY, J.G.; O'MALLEY, K. Calcium antagonists in the elderly. **Drugs Aging**, Auckland, v.3, n.5, p.400-407, 1993.
- KENNEY, W.L.; CHIU, P. Influence of age on thirst and fluid intake. **Med. Sci. Sports Exercise**, Hagerstown, v.33, n.9, p.1524-1532, 2001.
- KLOTZ, U. Effect of age on pharmacokinetics and pharmacodynamics in man. **Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.**, Muenchen-Deisenhofen, v.36, n.11, p.581-585, 1998.
- KOYAMA, H.; SUGIOKA, N.; UNO, A.; MORI, S.; NAKAJIMA, K. Age-related alteration of carbamazepine-serum protein binding in man. **J. Pharm. Pharmacol.**, Wallingford, v.51, n.9, p.1009-1014, 1999.
- KUGLER, J.P.; HUSTEAD, T. Hyponatremia and hypernatremia in the elderly. **Am. Fam. Physician**, Kansas City, v.61, n.12, p.3623-3630, 2000.
- KUHNZ, W.; KULMANN, H.; FUHRMEISTER, A. Investigation into the age-dependence of the pharmacokinetics of cyproterone acetate in healthy male volunteers. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, Heidelberg, v.53, n.1, p.75-80, 1997.

- KURFEES, J.F.; DOTSON, R.L. Drug interactions in the elderly. **J. Fam. Pract.**, New York, v.25, n.5, p.477-488, 1987.
- LASLETT, P. Interpreting the demographic changes. **Philos. Trans. R. Soc. London, Ser. B.**, London, v.352, n.1363, p.1805-1809, 1997.
- LEE, P.R.; HERZSTEIN, J. International drug regulation. **Annual Review of Public Health**, v.7, p.217-235, 1986.
- LESSA, I. Epidemiologia das doenças cerebrovasculares no Brasil. **Rev. Soc. Cardiol. Estado São Paulo**, São Paulo, v.4, 1999. Disponível em: <http://www.socesp.org.br/publish-revista/pag/1.17.3.1.html> Acesso em: 7 janeiro 2002.
- LICHTMAN, S.M.; SKIRVIN, J.A. Pharmacology of antineoplastic agents in older cancer patients. **Oncology**, New York, v.14, n.12, p.1743-1755, 2000.
- LOU, G.; MONTGOMERY, P.R.; SITAR, D.S. Bioavailability and pharmacokinetic disposition of tacrine in elderly patients with Alzheimer's disease. **J. Psychiatry Neurosci.**, Ottawa, v.21, n.5, p.334-339, 1996.
- MACKENBACH, J.P. The epidemiological transition in the Netherlands. **Ned. Tijdschr. Geneesk.**, Houten, v.137, n.3, p.132-138, 1993.
- MANAGEMENT FORUM LTD. Disponível em: http://drugsafety.members.easyspace.com/disc4_fm.htm Acesso em: 17 dezembro 2001.
- MANTON, K.G. Epidemiological, demographic, and social correlates of disability among the elderly. **Milbank Q.**, New York, v.67, suppl.2, pt.1, p.13-58, 1989.
- MAURIZ, J.L.; TABERNEIRO, B.; GARCIA-LOPEZ, J.; JORQUERA, F.; VILLA, J.G.; GONZALEZ-GALLEGO, J. Physical exercise and improvement of liver oxidative metabolism in the elderly. **Eur. J. Appl. Physiol.**, Heidelberg, v.81, n.1/2, p.62-66, 2000.
- MCGANN, P.E. Geriatric assessment for the rheumatologist. **Rheum. Dis. Clin. North Am.**, Philadelphia, v.26, n.3, p.415-432, 2000.
- MEYBOOM, R.H.; EGBERTS, A.C.; EDWARDS, I.R.; HEKSTER, Y.A.; DE KONING, F.H.; GRIBNAU, F.W. Principles of signal detection in pharmacovigilance. **Drug Saf.**, Auckland, v.16, n.6, p.355-365, 1997.

- MICHOCKI, R.J.; LAMY, P.P.; HOOPER, F.J.; RICHARDSON, J.P. Drug prescribing for the elderly. **Arch. Fam. Med.**, Chicago, v.2, n.4, p.441-444, 1993.
- MILLER, K.E.; ZYLSTRA, R.G.; STANDRIDGE, J.B. The geriatric patient: a systematic approach to maintaining health. **Am. Fam. Physician**, Kansas City, v.61, n.4, p.1089-1104, 2000. Apud: MEDLINE. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> . Acesso em: 17 fevereiro 2004.
- MITENKO, P.A. Drug monitoring in the elderly. **Clin. Biochem.**, New York, v.19, n.2, p.145-149, 1986.
- MOK, H.; MULPETER, K.; O'CONNOR, P.; FEELY, J. Drug-drug interactions in hospital. **Ir. Med. J.**, Dublin, v.84, n.1, p.26, 1991.
- MONANE, M.; MONANE, S.; SEMLA, T. Optimal medication use in elders: key to successful aging. **West. J. Med.**, San Francisco, v.167, n.4, p.233-237, 1997.
- MORAES, E.N.; PEDROSO, E.R. Tetanus in Brazil: a disease of the elderly? **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Rio de Janeiro, v.33, n.3, p.271-275, 2000.
- MUCK, W.; AHR, G.; KUHLMANN, J. Nimodipine: potential for drug-drug interactions in the elderly. **Drugs Aging**, Auckland, v.6, n.3, p.229-242, 1995.
- MUHLBERG, W.; PLATT, D. Age-dependent changes of the kidneys: pharmacological implications. **Gerontology**, Basel, v.45, n.5, p.243-253, 1999.
- MUHLBERG, W.; MUTSCHLER, E.; HOFNER, A.; SPAHN-LANGGUTH, H.; ARNOLD, O. The influence of age on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of bemetizide and triamterene: a single and multiple dose study. **Arch. Gerontol. Geriatr.**, Amsterdam, v.32, n.3, p.265-273, 2001.
- MURAVCHICK, S. The aging process: anesthetic implications. **Acta Anaesthesiol. Belg.**, Brussels, v.49, n.2, p.85-90, 1998.
- NICOLLE, L.E. Quinolones in the aged. **Drugs**, Auckland, v.58, suppl.2, p.49-51, 1999.
- NITI, M.; NG, T.P. Temporal trends and ethnic variations in amenable mortality in Singapore 1965-1994: the impact of health care in transition. **Int. J. Epidemiol.**, London, v.30, n.5, p.966-973, 2001.

NUTRIÇÃO EM PAUTA. Viver por mais tempo não necessariamente significa viver bem, a relação com a qualidade de vida neste processo de envelhecer é um dos desafios que a área da nutrição pode dar grande contribuição (OPAS, 1999). Disponível em: <http://www.nutricaoempauta.com.br> Acesso em: 7 janeiro 2002.

OBERBAUER, R.; KRIVANEK, P.; TURNHEIM, K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the diuretic bumetanide in the elderly. **Clin. Pharmacol. Ther.**, Saint Louis, v.57, n.1, p.42-51, 1995.

OERTEL, R.; EBERT, U.; RAHN, R.; KIRCH, W. The effect of age on pharmacokinetics of the local anesthetic drug articaine. **Reg. Anesth. Pain Med.**, Orlando, v.24, n.6, p.524-528, 1999.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE - OMS. National Pharmacovigilance Systems-Country Profiles and Overview. Uppsala: The Uppsala Monitoring Centre, 1997. 22p. *apud* ZANINI, A.C.; CARVALHO, M.F. Definições, conceitos e aspectos operacionais utilizados em farmacovigilância. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, São Paulo, v.37, n.3, p.215-224, 2001.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE - OMS^a. Ageing and nutrition: a growing global challenge. Disponível em: <http://www.OMS.int/nut/age.htm> Acesso em: 6 fevereiro 2001.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE - OMS^b. Population ageing – A public health challenge. Disponível em: <http://www.OMS.int/inf-fs/en/fact135.html> Acesso em: 6 fevereiro 2001.

PATTANAUNGKUL, S.; RIGGS, B.L.; YERGEY, A.L.; VIEIRA, N.E.; O'FALLON, W.M.; KHOSLA, S. Relationship of intestinal calcium absorption to 1,25-dihydroxyvitamin D [1,25(OH)₂D] levels in young versus elderly women: evidence for age-related intestinal resistance to 1,25(OH)₂D action. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, Chevy Chase, v.85, n.11, p.4023-4027, 2000.

PAULO, L.G.; PEACH, L.T.; ZANINI, A.C. Sistemas de controle de medicamentos. In: *Farmacologia aplicada*. 5.ed. São Paulo: Atheneu, 1994. cap.84, p.695-705.

PEARSON, T.A. Cardiovascular disease in developing countries: myths, realities, and opportunities. **Cardiovasc. Drugs Ther.**, Norwell, v.13, n.2, p.95-104, 1999.

- PETO, R.; DOLL, R. There is no such thing as aging: old age is associated with disease, but does not cause it. **BMJ [Br. Med. J.]**, London, v.315, p.1030-1032, 1997.
- PIQUETTE-MILLER, M.; FOSTER, R.T.; KAPPAGODA, C.T.; JAMALI, F. Effect of aging on the pharmacokinetics of acebutolol enantiomers. **J. Clin. Pharmacol.**, Thousand Oaks, v.32, n.2, p.148-156, 1992.
- PODRAZIK, P.M.; SCHWARTZ, J.B. Cardiovascular pharmacology of aging. **Cardiol. Clin.**, Philadelphia, v.17, n.1, p.17-34, 1999.
- PUCINO, F.; BECK, C.L.; SEIFERT, R.L.; STROMMEN, G.L.; SHELDON, P.A.; SILBERGLEIT, I.L. Pharmacogeriatrics. **Pharmacotherapy**, Boston, v.5, n.6, p.314-326, 1985.
- QUINN, N. Fortnightly review: drug treatment of Parkinson's disease. **BMJ [Br. Med. J.]**, London, v.310, p.575-579, 1995.
- RAJAGOPALAN, S.; YOSHIKAWA, T.T. Tuberculosis in the elderly. **Z. Gerontol. Geriatr.**, Darmstadt, v.33, n.5, p.374-380, 2000.
- RANDALL, H. Post-marketing surveillance and vigilance for medical devices: the european approach. **Drug Saf.**, Auckland, v.24, n.12, p.869-872, 2001.
- RECALDE, J.M.; ZUNZUNEGUI, M.V.; BELAND, F. Interaction of prescribed drugs in a population over 65 years of age. **Aten. Primaria**, Barcelona, v.22, n.7, p.434-439, 1998.
- REGEV, A.; SCHIFF, E.R. Liver disease in the elderly. **Gastroenterol. Clin. North Am.**, Philadelphia, v.30, n.2, p.547-563, 2001.
- RIBEIRO, A.B.; RIBEIRO, M.B. Epidemiological and demographic considerations: hypertension in underdeveloped countries. **Drugs**, Auckland, v.31, suppl.4, p.23-28, 1986.
- RICE, D.P. Living longer in the United States: health, social, and economic implications. **J. Med. Pract. Manage**, Baltimore, v.1, n.3, p.162-169, 1986. Apud: MEDLINE. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> . Acesso em: 17 fevereiro 2004.
- RICHELSON, E. Pharmacokinetic drug interactions of new antidepressants: a review of the effects on the metabolism of other drugs. **Mayo Clin. Proc.**, Montvale, v.72, n.9, p.835-847, 1997.

- RITSCHER, W.A. Pharmacokinetic changes in the elderly. **Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.**, Barcelona, v.9, n.3, p.161-166, 1987.
- RITZ, P. Physiology of aging with respect to gastrointestinal, circulatory and immune system changes and their significance for energy and protein metabolism. **Eur. J. Clin. Nutr.**, Basingstoke, v.54, suppl.3, p.S21-S25, 2000.
- ROBERTS, J.; TUMER, N. Pharmacodynamic basis for altered drug action in the elderly. **Clin. Geriatr. Med.**, Philadelphia, v.4, n.1, p.127-149, 1988.
- ROCHON, P.A.; GURWITZ, J.H. Drug therapy. **Lancet**, London, v.346, n.8966, p.32-36, 1996.
- RODRIGUEZ, L.M.A.; MARTINEZ, B.M.G.; GARATE, F.I.H.; AGUILAR, Z.A. Epidemiologic aspects of the aged at the Mexican Institute of Social Security. **Salud Publica Mex.**, Mexico, v.38, n.6, p.448-457, 1996.
- ROSHOLM, J.U.; BJERRUM, L.; HALLAS, J.; WORM, J.; GRAM, L.F. Polypharmacy and the risk of drug-drug interactions among Danish elderly: a prescription database study. **Dan. Med. Bull.**, Copenhagen, v.45, n.2, p.210-213, 1998.
- ROZENFELD, S. Farmacovigilância: elementos para discussão e perspectivas. **Cad. Saúde Pública.**, São Paulo, v.14, p.237-264, 1998.
- SALLES-MONTAUDON, N.; FOURRIER, A.; DARTIGUES, J.F.; RAINFRAY, M.; EMERIAU, J.P. Evolution of drug treatments in the aged living at home. **Rev. Med. Interne**, Paris, v.21, n.8, p.664-671, 2000.
- SALOM, I.L.; DAVIS, K. Prescribing for older patients: how to avoid toxic drug reactions. **Geriatrics**, Minneapolis, v.50, n.10, p.37-40, 1995.
- SCHEEN, A.J.; LEFEBVRE, P.J. Antihyperglycaemic agents: drug interactions of clinical importance. **Drug Saf.**, Auckland, v.12, n.1, p.32-45, 1995.
- SCHENKEL, E.P. **Cuidado com os medicamentos**: medicamentos em idosos. 3.ed. Porto Alegre: UFRGS; Florianópolis: UFSC, 1998. p.62.
- SCHENKER, S.; BAY, M. Drug disposition and hepatotoxicity in the elderly. **J. Clin. Gastroenterol.**, Hagerstown, v.18, n.3, p.232-237, 1994.
- SEALE, C. Changing patterns of death and dying. **Soc. Sci. Med.**, Oxford, v.51, n.6, p.917-930, 2000.

- SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. INSTITUTO DE SAÚDE DO PARANÁ. 2002. **Ações voltadas ao idoso no Estado do Paraná**. Disponível em: <http://www.saude.pr.gov.br/index.html> Acesso em: 7 janeiro 2002.
- SEROW, W.J.; COWART, M.E.; CAMEZON, J. Epidemiologic transition theory and aging: hispanic populations of North America and the Caribbean. **J. Health Hum. Serv. Adm.**, Randallstown, v.20, n.3, p.333-347, 1998.
- SEYMOUR, R.M.; ROUTLEDGE, P.A. Important drug-drug interactions in the elderly. **Drugs Aging**, Auckland, v.12, n.6, p.485-494, 1998.
- SHAMOIAN, C.A. Psychogeriatrics. **Neurol. Clin.**, Philadelphia, v.2, n.1, p.155-172, 1984.
- SLOAN, R.W. Principles of drug therapy in geriatric patients. **Am. Fam. Physician**, Kansas City, v.45, n.6, p.2709-2718, 1992.
- SOTANIEMI, E.A.; ARRANTO, A.J.; PELKONEN, O.; PASANEN, M. Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: an analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions. **Clin. Pharmacol. Ther.**, Saint Louis, v.61, n.3, p.331-339, 1997.
- STAAB, J.P.; EVANS, D.L. Efficacy of venlafaxine in geriatric depression. **Depress. Anxiety**, New York, v.12, suppl.1, p.63-68, 2000.
- STALAM, M.; KAYE, D. Antibiotic agents in the elderly. **Infect. Dis. Clin. North Am.**, Philadelphia, v.14, n.2, p.357-369, 2000.
- STEFFENS, D.C.; KRISHNAN, R. Psychotherapeutic agents in older adults: metabolism, bioavailability, and drug interactions. **Clin. Geriatr. Med.**, Philadelphia, v.14, n.1, p.17-31, 1998.
- SUH, I. Cardiovascular mortality in Korea: a country experiencing epidemiologic transition. **Acta Cardiol.**, Brussels, v.56, n.2, p.75-81, 2001.
- SULLIVAN, J.T.; LETTIERI, J.T.; LIU, P.; HELLER, A.H. The influence of age and gender on the pharmacokinetics of moxifloxacin. **Clin. Pharmacokinet.**, Auckland, v.40, p.11-18, 2001.
- TANAKA, E. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with benzodiazepines. **J. Clin. Pharm. Ther.**, Oxford, v.24, p.347-355, 1999.

- TANAKA, K.; OKUMURA, K. Cancer chemotherapy in patients older than 75 years old--from the aspect of clinical pharmacology. **Gan To Kagaku Ryoho**, Tokyo, v.25, n.7, p.995-999, 1998.
- TATEISHI, T.; FUJIMURA, A.; SHIGA, T.; OHASHI, K.; EBIHARA, A. Influence of aging on the oxidative and conjugative metabolism of propranolol. **Int. J. Clin. Pharmacol. Res.**, Carouge-Geneva, v.15, n.3, p.95-101, 1995.
- TEREZHALMY, G.T. Rational pharmacotherapy for the elderly. **Dent. Clin. North Am.**, Orlando, v.33, n.1, p.59-66, 1989.
- TESSARI, P. Role of insulin in age-related changes in macronutrient metabolism. **Eur. J. Clin. Nutr.**, Basingstoke, v.54, suppl.3, p.126-130, 2000.
- THAKUR, M.K. Molecular mechanism of steroid hormone action during aging: a review. **Mech. Ageing Dev.**, Amsterdam, v.45, n.2, p.93-110, 1988.
- THELLE, D.S. The epidemiological transition during the 20th century. **Tidsskr. Nor. Laegeforen.**, Lysaker, v.119, n.30, p.4494-4496, 1999. Apud: MEDLINE. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> . Acesso em: 17 fevereiro 2004.
- THOMAS, H.F.; SWEETNAM, P.M.; JANCHAWEE, B.; LUSCOMBE, D.K. Polypharmacy among older men in South Wales. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, Heidelberg, v.55, n.5, p.411-415, 1999.
- TIERNEY, J. Practical issues in geriatric psychopharmacology. **J. Indian Med. Assoc.**, Calcutta, v.97, n.4, p.145-147, 1999.
- TOTH, M.J.; TCHERNOF, A. Lipid metabolism in the elderly. **Eur. J. Clin. Nutr.**, Basingstoke, v.54, suppl.3, p.S121-S125, 2000.
- TREGASKIS, B.F.; MCDEVITT, D.G. Beta-adrenoceptor-blocking drugs in the elderly. **J. Cardiovasc. Pharmacol.**, Hagerstown, v.16, suppl.5, p.S25-S28, 1990.
- TRIGGS, E.; CHARLES, B. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of gentamicin in the elderly. **Clin. Pharmacokinet.**, Auckland, v.37, n.4, p.331-341, 1999.
- TURKOSKI, B.B. Meeting the challenge of medication reactions in the elderly. **Orthop. Nurs.**, Pitman, v.18, n.5, p.85-95, 1999.

- TURNHEIM, K. Drug dosage in the elderly: is it rational? **Drugs Aging**, Auckland, v.13, n.5, p.357-379, 1998.
- TURNHEIM, K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. **Exp. Gerontol.**, Amsterdam, v.38, n.8, p.843-853, 2003. Apud: MEDLINE. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> . Acesso em: 17 fevereiro 2004.
- TURNHEIM, K.; KRIVANEK, P.; OBERBAUER, R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of allopurinol in elderly and young subjects. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, Oxford, v.48, n.4, p.501-509, 1999.
- VAN ZWIETEN, P.A. Pharmacological backgrounds of the drug treatment of hypertension in the elderly. **Blood Press.**, Oslo, v.3, suppl., p.15-20, 1995.
- VANCURA, E.J. Guard against unpredictable drug responses in the aging. **Geriatrics**, Minneapolis, v.34, n.4, p.63-65, 69-70, 73, 1979.
- VEEHOF, L.J.; SCHULING, J. Polypharmacy in the elderly with chronic diseases: conflicting interests. **Ned. Tijdschr. Geneesk.**, Houten, v.141, n.4, p.177-179, 1997.
- VEEHOF, L.; STEWART, R.; HAAIJER-RUSKAMP, F.; JONG, B.M. The development of polypharmacy: a longitudinal study. **Fam. Pract.**, Oxford, v.17, n.3, p.261-267, 2000.
- VEERING, B.T.; BURM, A.G.; SOUVERIJN, J.H.; SERREE, J.M.; SPIERDIJK, J. The effect of age on serum concentrations of albumin and alpha 1-acid glycoprotein. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, Oxford, v.29, n.2, p.201-206, 1990.
- VERAS, R.P. Brazil is getting older: demographic changes and epidemiological challenges. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v.25, n.6, p.476-488, 1991.
- VESTAL, R.E. Aging and pharmacology. **Cancer**, Hoboken, v.80, n.7, p.1302-1310, 1997.
- VIANI, A.; RIZZO, G.; CARRAI, M.; PACIFICI, G.M. The effect of ageing on plasma albumin and plasma protein binding of diazepam, salicylic acid and digitoxin in healthy subjects and patients with renal impairment. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, Oxford, v.33, n.3, p.299-304, 1992.

- WALDMAN, E.A. A transição epidemiológica: tendências e diferenciais dos padrões de morbimortalidade em diferentes regiões do mundo. **Mundo saúde**; São Paulo, v.24, p.10-18, 2000. Disponível em <http://www.scielo.org/scielo.php?lng=en> Acesso em: 18 junho 2004.
- WALKER-BONE, K.; JAVAID, K.; ARDEN, N.; COOPER, C. Medical management of osteoarthritis. **BMJ [Br. Med. J.]**, London, v.321, n.936-940, 2000.
- WEI, Y.H.; MA, Y.S.; LEE, H.C.; LEE, C.F.; LU, C.Y. Mitochondrial theory of aging matures--roles of mtDNA mutation and oxidative stress in human aging. **Zhonghua Yi Xue Za Zhi**, Beijing, v.64, n.5, p.259-270, 2001.
- WILKINSON, G.R. Drug distribution and renal excretion in the elderly. **J. Chronic Dis.**, Saint Louis, v.36, n.1, p.91-102, 1983.
- WILLIAMS, L.; LOWENTHAL, D.T. Drug therapy in the elderly. **South. Med. J.**, Birmingham, v.85, n.2, p.127-131, 1992.
- WILLMORE, L.J. The effect of age on pharmacokinetics of antiepileptic drugs. **Epilepsia**, Malden, v.36, suppl.5, p.S14-S21, 1995.
- WILLMORE L.J. Choice and use of newer anticonvulsant drugs in older patients. **Drugs Aging**, Auckland, v.17, n.6, p.441-452, 2000.
- WOLLESWINKEL-VAN DEN BOSCH, J.H.; LOOMAN, C.W.; VAN POPPEL, F.W.; MACKENBACH, J.P. Cause-specific mortality trends in The Netherlands, 1875-1992: a formal analysis of the epidemiologic transition. **Int. J. Epidemiol.**, London, v.26, n.4, p.772-781, 1997.
- WOO, J.; CHAN, H.S.; OR, K.H.; ARUMANAYAGAM, M. Effect of age and disease on two drug binding proteins: albumin and alpha-1- acid glycoprotein. **Clin. Biochem.**, New York, v.27, n.4, p.289-292, 1994.
- WYNNE, H.A., YELLAND, C.; COPE, L.H.; BODDY, A.; WOODHOUSE, K.W.; BATEMAN, D.N. The association of age and frailty with the pharmacokinetics and pharmacodynamics of metoclopramide. **Age Ageing**, Oxford, v.22, n.5, p.354-359, 1993.
- YUKAWA, E. Optimisation of antiepileptic drug therapy: the importance of serum drug concentration monitoring. **Clin. Pharmacokinet.**, Auckland, v.31, n.2, p.120-130, 1996.

- ZANOCCHI, M.; PONZETTO, M.; SPADA, S.; MAERO, B.; RISSO, R.; AIMAR, T.; FABRIS, F.; FRIZIERO, M. Polypharmacy in the ambulatory care of aged patients. **Recenti Prog. Med.**, Roma, v.90, n.9, p.455-461, 1999.
- ZANINI, A.C.; CARVALHO, M.F. Definições, conceitos e aspectos operacionais utilizados em farmacovigilância. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, São Paulo, v.37, n.3, p.215-224, 2001.
- ZEEH, J.; PLATT, D. Peculiarities of drug therapy in the elderly. **Fortschr. Med.**, Muenchen, v.111, n.3, p.33-36, 1993.
- ZUBENKO, G.S.; SUNDERLAND, T. Geriatric psychopharmacology: why does age matter? **Harv. Rev. Psychiatry**, Saint Louis, v.7, n.6, p.311-333, 2000.

8. ANEXOS

8.1 Protocolo de Pesquisa nº 584/01.

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 10/10/01, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 584/01, intitulado: "Interações medicamentosas no paciente idoso", do Departamento de Clínica Médica, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Pesquisador Responsável: Dr. Antonio Carlos Zanini

Pesquisador Executante: Dr. André Luiz Salim Novato

CAPPesq, 15 de Outubro de 2001.

PROF. DR. JORGE KALIL FILHO
Presidente da Comissão Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c").