

Disciplina: FARMACOLOGIA

Prof. Edilberto Antonio Souza de Oliveira – www.easo.com.br

Ano: 2010

APOSTILA Nº 11

FARMACOGERIATRIA

FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS ÓSSEOS

FARMACOGERIATRIA

A **Farmacogeriatría** estuda os medicamentos destinados aos idosos, devendo-se observar a farmacodinâmica, e, a farmacocinética dos fármacos que devem ser administrados, pois, mesmo considerados saudáveis, são afetadas quando comparadas com os jovens, tendo em vista que a fisiologia geriátrica é substancial, e, mensuravelmente diferente.

O envelhecimento provoca alterações no ser humano que afetam as funções da pele de proteção, regulação de temperatura, sensibilidade, e, excreção.

Ao nascer, e, na idade avançada, os efeitos dos medicamentos no organismo humano são prolongados tendendo a ocorrer acúmulo, em relação a outras faixas etárias devido às funções hepáticas, e, renais que se encontram geralmente reduzidas.

Cerca de 80% dos idosos apresentam, no mínimo, uma doença crônica. A hipertensão arterial é freqüente em idosos, além da depressão que é o distúrbio psiquiátrico mais comum nesta faixa etária, ocorre maior incidência de patologias como as cardiopatias (arritmias, Angina pectoris, e, Infarto agudo do miocárdio), artrites, doença renal, Osteoporose, Diabetes mellitus, distúrbios gastrintestinais, incontinência urinária, e, várias deficiências musculoesqueléticas.

Com o avanço da idade aumenta a incidência de psicoses orgânicas, estados paranóides, hipocondria, e, o risco de suicídio. Estudos indicam que entre os medicamentos mais usados por conta própria encontram-se as vitaminas, analgésicos, antiácidos e laxativos, provocando maior freqüência de efeitos adversos.

Assim, devido aos idosos serem acometidos por uma variedade de doenças para as quais usam maior quantidade de fármacos, inclusive, muitas vezes, por auto-medicação ou devido às prescrições simultâneas de diversos médicos ou a falta de instruções adequadas sobre os fármacos prescritos, não raramente ocorre interações farmacológicas adversas, com efeitos intensos, e, potencialmente muito tóxicos.

A pessoa idosa é mais vulnerável a interação entre medicamentos inclusive também com ervas, por exemplo, em pacientes que não tenham melhora da anemia ferropriva com o tratamento com ferro, deve-se pesquisar se não está utilizando ervas que contenham tanino, como a camomila, matricária, hipérico ou outras, pois, o tanino inibe a absorção de ferro. Outras ervas podem aumentar a irritação gástrica quando usadas em conjunto com AINEs (antiinflamatórios não esteróides).

Quanto à forma farmacêutica, freqüentemente, devido à dificuldade em ingerir comprimidos ou cápsulas, pode ser útil a apresentação na forma líquida ou o comprimido triturado para ser administrado com o alimento (ou tubo nasogástrico, se necessário), lembrando que as drágeas e os fármacos de liberação prolongada assim como os de uso sublingual não devem ser pulverizados devido as conseqüentes alterações da absorção, meia-vida, e, possibilidade de provocar outros efeitos adversos, inclusive a toxicidade.

Todas as fases do processamento de fármacos estão alteradas no organismo do idoso, incluindo a absorção, distribuição, metabolismo e eliminação dos medicamentos.

A **absorção** dos fármacos administrados por via oral encontra-se afetada devido à redução da secreção de ácido clorídrico, aumento do pH gástrico, prolongamento (diminuição ou atraso) do esvaziamento gástrico e intestinal (com redução da motilidade), diminuição do fluxo sanguíneo visceral (mesentérico, e, intestinal), diminuição da superfície de absorção contribuindo para a síndrome de má absorção.

Devido ao atraso do esvaziamento gástrico ocorre maior tempo de contato da mucosa gastrintestinal com fármacos que provocam maior irritação gástrica como os AINEs, além da maior interação com antiácidos.

O volume de **distribuição** dos fármacos tende a ser menor, pois, o idoso apresenta menos massa corpórea, diminuição do volume de água corpórea e da massa muscular, e, aumento do tecido adiposo. Embora a proteína total do corpo não seja significativamente afetada pelo envelhecimento, em idosos debilitados existe a redução da albumina plasmática. Conseqüentemente, ocorre aumento da fração livre do medicamento acentuando os efeitos adversos.

Em relação à **biotransformação hepática** (metabolismo), ocorre a diminuição da massa hepática e do fluxo sanguíneo do fígado, a atividade das enzimas hepáticas declina, embora lentamente, com a idade, principalmente com a diminuição do metabolismo da fase I (geralmente, o metabolismo da fase II não é afetado pelo envelhecimento), embora ocorra variação individual entre os idosos, interferindo na biotransformação dos fármacos, e, conseqüentemente, diminuindo o metabolismo de primeira passagem, o que provoca o aumento das meias-vidas e da biodisponibilidade sistêmica de medicamentos, principalmente com o uso do propranolol, metildopa, morfina, amitriptilina, diidroergotamina, digoxina, diltiazem, nifedipina, nitroglicerina, verapamil, labelatol, metoprolol, hidralazina, entre outros. A digoxina, por exemplo, que tem a meia-vida de 36 horas em jovens, pode aumentar para 72 horas no idoso.

O tecido adiposo diminui especialmente nas extremidades, a epiderme e a derme tornam-se mais delgadas, o colágeno é diminuído, enquanto as glândulas sudoríparas diminuem a atividade, a composição corporal também se modifica no idoso.

A Enfermagem ao assistir um **paciente idoso no pós-operatório imediato deve estar atenta à temperatura ambiente, visto que os idosos estão mais suscetíveis às mudanças de temperatura em função da diminuição da gordura subcutânea.**

Entretanto, **aumenta a proporção de tecido adiposo em relação à massa corporal, fármacos lipossolúveis, como por exemplo, fármacos ansiolíticos como o diazepam tem a meia-vida aumentada, conseqüentemente, levando ao aumento da ação, e, dos efeitos adversos.**

Os benzodiazepínicos produzem mais confusão, e, menos sedação nos indivíduos idosos do que nos jovens. Têm sido recomendados os benzodiazepínicos de ação mais curta para as pessoas idosas.

Alguns estudos têm verificado a ocorrência de **quedas em idosos que estão em uso de benzodiazepínicos (como o diazepam) durante a noite (ao acordarem mais tarde) tentando dirigir-se sozinho ao banheiro, inclusive com possibilidades de fraturas.**

A buspirona e zolpidem que não são benzodiazepínicos, também têm sido úteis, pois, não provocam os efeitos adversos pronunciados dos benzodiazepínicos.

Portanto, as doses iniciais dos fármacos biotransformados pelo fígado devem ser reduzidas (na metade ou em um terço da dose geralmente utilizada) ajustando posteriormente a dosagem de acordo com a resposta clínica.

Como os fármacos anti-hipertensivos também são lipossolúveis, estes medicamentos freqüentemente causam hipotensão postural em idosos.

Observando as interações medicamentosas, a associação de dois ou mais fármacos anti-hipertensivos pertencentes a grupos diferentes, permite reduzir a dose de cada um destes fármacos, diminuindo a incidência de efeitos adversos sem reduzir significativamente a ação anti-hipertensiva, assim, a interação aditiva tem sido a tendência atual do tratamento e controle da Hipertensão arterial.

Em casos de insuficiência cardíaca congestiva o fluxo sanguíneo hepático se encontra ainda mais comprometido, pois, o metabolismo hepático depende bastante do fluxo sanguíneo.

Quanto à **excreção**, a função renal começa a sofrer um declínio lento a partir dos 20 anos de idade, diminuindo em cerca de 25% aos 50 anos, e, aos 75 anos a função renal encontra-se diminuída em 50%. Esta alteração na filtração glomerular provoca redução na eliminação renal dos fármacos devido à redução da massa renal, perda de néfrons funcionais, e, a diminuição da

perfusão arterial renal, portanto, ocorre diminuição da taxa de filtração glomerular, da secreção tubular, e, do fluxo sanguíneo renal.

O clearance da creatinina é utilizada para se avaliar a filtração glomerular, entretanto, alguns autores têm observado que a concentração plasmática de creatinina (muito utilizada para avaliar a função renal), geralmente, não é alterada no idoso porque a síntese de creatinina depende da massa muscular, e, como no idoso ocorre diminuição da massa muscular, portanto, pode não ocorrer aumento da concentração sanguínea da creatinina, o que não significa normalidade da função renal.

A creatina (composto nitrogenado, que consiste no ácido metil-guanidinacético) é um aminoácido que ocorre, principalmente no metabolismo muscular, combina-se com o ácido fosfórico formando a creatina fosforilada ou fosfocreatina, que é uma forma importante de fosfato rico em energia.

A creatinina, produto final do metabolismo da fosfocreatina (também substância nitrogenada endógena) sofre filtração glomerular completa, e, sua secreção e reabsorção tubulares são mínimas, constitui um índice da função renal o clearance renal desta substância endógena, sendo utilizado para se comparar com clearance das drogas que pode ser maior ou menor do que o clearance da creatinina que é de 120 ml por minuto, inclusive corresponde ao mesmo clearance do antibiótico gentamicina.

Assim, a redução da albumina plasmática, a diminuição do metabolismo de primeira passagem e da excreção renal, leva ao aumento da biodisponibilidade, e, como é freqüente a polimedicação (uso de mais de um fármaco para um problema específico) tende a ocorrer maior incidência de efeitos adversos, sendo recomendado que o tratamento farmacológico seja iniciado com doses baixas, geralmente com cerca da metade da dose do adulto jovem, elevando lentamente as doses, de acordo com a necessidade.

O uso abusivo de laxativos em idosos pode levar a diarreia crônica, hipocalcemia, e, hipocalcemia.

FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS ÓSSEOS

No organismo humano, ocorre diariamente a renovação óssea envolvendo cerca de 700 mg de cálcio, e, normalmente, a partir da faixa etária de 35 a 40 anos, o indivíduo perde cerca de 0,5 a 1% de massa óssea anualmente, sendo que diversos fatores interferem na remodelagem óssea como a dieta, drogas e exercícios, entre outros, compreendendo as atividades de células ósseas (osteoblastos e osteoclastos), minerais (principalmente o cálcio e o fosfato), proteínas morfogênicas, fatores de crescimento, e, ações de hormônios como o PTH, a calcitonina, e, a vitamina D.

Diferentes doenças ósseas, como a Osteoporose, Raquitismo, Osteomalácia, metástases ósseas de tumores, e, outras patologias, podem ser tratadas com alguns fármacos semelhantes.

Os fármacos (ou grupo de fármacos) utilizados no tratamento de distúrbios ósseos compreendem:

Bifosfonatos - Calcitonina - Outros fármacos que inibem a reabsorção óssea - Sais de cálcio - Hormônios sexuais e antiestrogênicos - Vitamina D.

Bifosfonatos.

As pesquisas atuais tem sido intensificadas com os medicamentos chamados *bifosfonatos* que são derivados do pirofosfato, estáveis e resistentes à hidrólise enzimática. Possuem efeitos anti-reabsortivos, inibindo a atividade dos osteoclastos, pois, quando estes realizam a fagocitose de cristais ósseos que contém o bifosfonato, ocorre a inibição metabólica dos respectivos osteoclastos. Estes fármacos são utilizados no tratamento da Osteoporose (reduzindo a incidência de fraturas em idosos), e, em outras doenças ósseas que levam à osteólise (destruição do osso) como ocorre em caso de metástases ósseas de tumores como carcinoma de mama, próstata, tireóide e outros, aliviando as dores ósseas. Os bifosfonatos são também utilizados no tratamento da Doença de Paget do osso, e, da hipercalemia maligna.

Os fármacos *bifosfonatos* disponíveis no Brasil, são:

Ácido alendrônico (*Alendil*) (*Bonalen*) (*Endronax*) (*Fosamax*) - Administrados por via oral.

Ácido clodrônico (*Ostac*) - Administrado por via oral, e, na apresentação para uso endovenoso por infusão.

Ácido pamidrônico (*Aredia*) - Na apresentação para uso endovenoso por infusão.

Ácido risedrônico (*Actonel*) - Administrado por via oral.

Ácido zoledrônico (*Zometa*) - Na apresentação para uso endovenoso por infusão.

Os bifosfonatos são contra-indicados em crianças e gravidez.

Os principais efeitos adversos são: náuseas, vômitos, diarreia, anorexia, e, dor abdominal. O ácido alendrônico (ou alendronato) pode provocar a esofagite.

Os bifosfonatos não devem ser administrados com alimentos que contenham alto teor de cálcio como o leite, pois, a absorção fica diminuída. e, na apresentação para uso endovenoso somente devem ser administrados por infusão com solução isotônica de cloreto de sódio, e, em ambiente hospitalar.

A **calcitonina** corresponde ao hormônio polipeptídico secretado pela tireóide, circulando com 32 aminoácidos de cadeia única, e, tem ação sobre os osteoclastos inibindo a reabsorção óssea, além de estimular a formação óssea pelos osteoblastos.

São utilizadas como adjuvantes no tratamento da Osteoporose; para reduzir a concentração plasmática de cálcio na hipercalcemia associada à neoplasia; e, tratamento da Doença de Paget.

As calcitoninas disponíveis no Brasil são: **Calcitonina humana sintética** (*Cibacalcina*), **Calcitonina sintética da enguia** (*Turbocalcin*), **Calcitonina sintética do salmão** (*Acticalcin*) (*Calsynar*) (*Miacalcic*) (*Serocalcin*).

Não é utilizada a calcitonina do porco porque pode conter traços de hormônios tireoidianos, o que pode provocar a produção de anticorpos.

A calcitonina é administrada por via nasal, subcutânea, e, intramuscular, mas pode ocorrer ação inflamatória no local da injeção. Tratando-se de hormônio polipeptídico, a calcitonina é rapidamente inativada por enzimas digestivas, não devendo ser administrada por via oral.

As contra-indicações constituem: Gravidez, lactação, e, hipersensibilidade à calcitonina. E, os efeitos adversos mais frequentes correspondem à náusea, vômito, rubor facial, prurido, parestesias nas mãos, pés, orelhas e face, e, paladar desagradável.

A calcitonina deve ser associada com suplementação de cálcio para evitar o hiperparatireoidismo secundário.

Outros fármacos que inibem a reabsorção óssea.

A **ipriflavona** (*Osteoplus*) (*Rebone*), e, o **raloxifeno** (*Evista*) são utilizados para tratamento da Osteoporose.

A **ipriflavona** é um derivado sintético dos flavonóides que tem ação inibitória sobre os osteoclastos, é administrado por via oral, pode provocar efeitos adversos como dor epigástrica e diarreia.

O **raloxifeno** atua como um modulador do receptor estrogênico aumentando a atividade dos osteoblastos e reduzindo a atividade dos osteoclastos, o que diminui a reabsorção óssea. É administrado por via oral, e, pode provocar como efeitos adversos: Rubor, ondas de calor, e, edema periférico.

Sais de cálcio

Os sais de cálcio são utilizados no tratamento da Osteoporose; Raquitismo; Osteomalácia; deficiências dietéticas (principalmente na infância, gravidez, lactação e velhice); hipocalcemia decorrente do hipoparatiroidismo ou má absorção; tetania (o quadro clínico inclui aumento da excitabilidade neuromuscular, parestesia, laringoespasmos e convulsões); disritmias cardíacas causadas por hipercalcemia grave.

Os sais de cálcio mais utilizados por via oral, sendo algumas apresentações provenientes de conchas de ostras, são: **Carbonato de cálcio** (*Frubiase*) (*Natecal*) (*Os-cal*); e, **Citrato de cálcio** (*Miocalven*) (*Osteocalcic*). O álcool, a cafeína e a nicotina diminuem a absorção.

O **gliconato de cálcio** e o **glicerofosfato de cálcio** são utilizados em caso de tetania ou disritmias cardíacas por hipercalemia, devendo ser administrados por via endovenosa lentamente não excedendo 5 ml por minuto. Por via parenteral podem precipitar arritmias cardíacas quando administrados simultaneamente com suplementos de potássio.

A via intramuscular não deve ser utilizada porque provoca a necrose muscular.

Os efeitos adversos incluem: Anorexia, náusea, vômito, constipação, dor abdominal, secura da boca, sede e poliúria. O cálcio estimula a produção de gastrina, o que eleva a secreção de ácido clorídrico na mucosa gástrica podendo levar a distúrbios gastrintestinais.

Hormônios sexuais e antiestrogênicos

O **estrogênio** é utilizado como reposição hormonal na mulher, ativando os osteoblastos, e, inibindo a atividade dos osteoclastos. A **testosterona**, embora com menor atividade sobre os osteoblastos, pode ser necessária ao homem, ambos os hormônios somente podem administrados sob a orientação médica. No caso da testosterona, deve-se ter cuidadosa atenção com a função hepática e o tamanho da próstata, aumenta o risco de processos do colédoco, e, de neoplasias do fígado, e, da próstata.

Os **antiestrogênicos** como o **tamoxifeno** (*Novaldex*) (*Tecnotax*) possui ação antiestrogênica sobre o tecido mamário, mas tem ação estrogênica sobre o osso, os lipídios do plasma e o endométrio, e, é também utilizado como antineoplásico. Os hormônios sexuais e antineoplásicos serão estudados em outras Apostilas.

Vitamina D.

A **vitamina D** (*Alfad*) (*Aderogil*) é lipossolúvel e administrada por via oral, sendo utilizada na profilaxia e tratamento do Raquitismo e Osteomalácia, Osteodistrofia renal, assim como no tratamento da hipocalcemia por outras causas, da hipofosfatemia, e, em alguns casos, da Osteoporose, entretanto, com cuidado, pois, a dose que aumenta a absorção de cálcio (no intestino) não é muito inferior que a dose que aumenta a reabsorção óssea.

Em qualquer doença ou prevenção que necessite do uso da vitamina D, deve ser lembrado que margem de segurança entre a dose terapêutica e a dose tóxica é pequena, e, em altas doses é bastante tóxica. **A hipervitaminose D provoca a hipercalemia que pode levar a depósitos de sais de cálcio no coração, nos grandes vasos, nos túbulos renais (afetando a filtração glomerular), e, em outros tecidos moles.**

Em crianças, administração de elevadas doses, e, por tempo prolongado pode provocar o retardamento físico e mental, além de insuficiência renal e morte. Em idosos também é importante ter bastante cautela com o uso da vitamina D, pois, pode agravar doença coronariana, e, provocar distúrbios da função renal.

Obs: Objetivando reduzir o quantitativo de folhas a serem impressas pelo profissional de saúde ou aluno(a), as referências bibliográficas de todas as Apostilas encontram-se separadamente na Bibliografia nesse site www.easo.com.br