Peculiaridades da farmacoterapêutica cardiovascular no idoso

Michel Batlouni
Cláudia F. Gravina

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

Endereço para correspondência:
Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 – 13º andar – Ibirapuera – CEP 04012-909 – São Paulo – SP

O incremento da população geriátrica representa importante alteração demográfica do final do século XX e início do XXI. Como um grupo, idosos requerem cuidados médicos e terapêuticos mais freqüentes e utilizam o serviço de saúde em maior escala que indivíduos mais jovens. Essa revolução demográfica tem importantes implicações práticas, diagnósticas e terapêuticas. A utilização apropriada de medicamentos na população geriátrica requer o conhecimento das alterações fisiológicas do envelhecimento e dos efeitos das doenças concomitantes, que podem influenciar a farmacocinética e a farmacodinâmica, assim como das respostas terapêutica e tóxica aos medicamentos, de forma clinicamente importante. A falta de atenção cuidadosa na seleção, na posologia e na monitoração dos fármacos nessa população pode induzir benefício terapêutico incompleto e alta incidência de reações adversas. Isso é particularmente significante para os medicamentos cardiovasculares, muitos dos quais têm índice tóxico/terapêutico estreito. Como as idades cronológica e biológica freqüentemente não são comparáveis, e como existem grandes variações entre os idosos nas respostas farmacocinética e farmacodinâmica, é difícil estabelecer generalizações. Fatores socioeconômicos e a não-observância adequada da prescrição são causa importante da falha terapêutica em qualquer idade, e particularmente nos idosos. Polifarmácia, esquemas terapêuticos complicados, distúrbios visuais, auditivos ou mentais, falta de compreensão, ausência de auxílio de familiares ou afins são alguns dos muitos fatores que contribuem para a não-observância ao tratamento.

Palavras-chave: farmacologia, terapêutica, idoso, doença cardiovascular.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2007;1:20-33)
RSCESP (72594)-1635

INTRODUÇÃO

A crescente procura dos serviços de saúde por um número cada vez maior de idosos requer que o clínico geral e, em particular, o cardiologista estejam familiarizados com o conhecimento das alterações ocasionadas pelo processo de envelhecimento. Essas alterações implicam que o tratamento farmacológico seja diferente do propiciado ao adulto jovem. Manifestações clínicas de cardiopatia na velhice podem ser atenuadas ou modificadas, tornando por vezes difícil a identificação do que é normal para a idade e do que é processo patológico. É essencial, portanto, saber identificar quais as transformações naturais do processo de envelhecimento, e diferenciar um envelheci-

mento fisiológico de um envelhecimento associado a co-morbidades.

QUAIS AS ALTERAÇÕES DO ORGANISMO ACARRETADAS PELO ENVELHECIMENTO?

O envelhecimento acarreta algumas alterações orgânicas, entre as quais o enrijecimento arterial. As artérias tendem a se tornar rígidas com o passar dos anos, diminuindo a elasticidade e a complacência da aorta e grandes artérias[1]. No adulto jovem, as fibras de elastina das camadas subíntima e média permitem às artérias centrais impulsionar o sangue para a periferia por meio de retração elástica durante a diástole. Com o passar dos anos, ocorre progressiva perda de elastina e substituição por colágeno não-distensível. Ocorre também progressivo espessamento das camadas da musculatura lisa. Essas mudanças aumentam significativamente a sobrecarga mecânica no coração do idoso, pois o coração necessita impulsionar todo o sangue em direção à periferia. As artérias rígidas tornam-se menos distensíveis passivamente e apresentam menor capacidade para se dilatar ativamente, resultando menor aumento do fluxo sanguíneo em resposta a maiores demandas ou estresse fisiológico. O enrijecimento arterial leva a aumento da resistência vascular. A pressão arterial sistólica aumenta à medida que o sangue percorre as artérias rígidas e a pressão diastólica cai, uma vez que as artérias rígidas do idoso não possuem elasticidade necessária para manter a pressão intravascular durante a diástole. Em conseqüência, a pressão de pulso arterial se alarga[2]. Assim, o enrijecimento arterial leva a menor capacidade de vasodilatação, maior sensibilidade a mudanças de volume e aumento da pressão arterial sistólica. A alteração do relaxamento ventricular induz aumento do trabalho cardíaco, perda de miócitos e conseqüente hipertrofia compensatória.

O envelhecimento associa-se também a ligeiro aumento da resistência periférica total, atribuído à rigidez das grandes artérias e às alterações hipertróficas das pequenas artérias e arteríolas de resistência[3]. A função endotelial é comprometida nos idosos, ao menos em relação à produção de óxido nítrico.

O envelhecimento associa-se a maior atividade do sistema vasopressina e à atenuação do sistema renina-angiotensina. A atividade da renina plasmática em posição supina encontra-se diminuída e estímulos fisiológicos, como ortostatismo, hemorragia e restrição de sódio, atenuam o aumento da liberação de renina e a angiotensina circulante.

A freqüência cardíaca em repouso em geral não se altera com a idade. Durante exercício, porém, tende a aumentar menos em idosos que em adultos jovens, provavelmente por diminuição da responsividade à estimulação beta-adrenérgica. Em conseqüência, observa-se redução da capacidade para atingir freqüência cardíaca máxima e consumo de oxigênio máximo. Essa mesma resposta da freqüência cardíaca pode ser compensada pelo aumento do volume sistólico acima do observado em indivíduos mais jovens, de modo que o débito cardíaco aumenta adequadamente com exercício, desde que este não seja exagerado.[4]

Uma das características do coração senescente é o relaxamento mais lento, em parte pelo aumento da rigidez parietal esquerda, pela diminuição da velocidade de enchimento e pelo prolongamento do tempo de enchimento ventricular[5]. O enchimento incompleto durante a diástole precoce torna o coração do idoso dependente da contração atrial durante o final da diástole[6].

O sistema excitocondutor sofre perda de até 50% a 75% das células marcapasso do nódulo sinusal e leva à queda da freqüência sinusal intrínseca e máxima. As células do nódulo atrioventricular são habitualmente preservadas, embora possa ocorrer atraso na condução atrioventricular e prolongamento do intervalo PR. A fibrose aumentada do esqueleto dos anéis atrioventriculares, juntamente com a fibrose e a perda de células especializadas do feixe de His e seus ramos, podem induzir o aparecimento de bloqueios diversos. As valvas cardíacas, principalmente aórtica e mitral, se espessam e surgem calcificações em suas bases[7].

Fatores humorais envolvidos no controle circulatório são afetados pelo envelhecimento, em particular o sistema nervoso autônomo[8]. Os níveis plasmáticos basais de noradrenalina são mais elevados e o aumento da freqüência cardíaca pelos agonistas beta-adrenérgicos diminui em idosos. Tanto a dilatação arterial como a venosa, em resposta à estimulação beta-adrenérgica do sistema cardiovascular durante exercício, declinam com o envelhecimento. A redução da eficácia da modulação beta-adrenérgica dos mecanismos de acoplamento excitação-contração pode explicar, em parte, a redução da reserva miocárdica com a idade avançada.

As causas da regulação inferior do sistema beta-adrenérgico no idoso permanecem controversas. Alguns estudos relataram redução da densidade dos beta-receptores no coração senescente[9], enquanto outros não observaram esse fenômeno[10]. Tem sido admitida, como mais provável, alteração em nível pós-receptor[11]. Diferentemente das respostas dos receptores adrenérgicos beta-1, as dos receptores beta-2 parecem pouco afetadas, pois

a broncodilatação e os efeitos metabólicos mediados por esses receptores não variam significantemente com a idade.

O número dos receptores colinérgicos muscarínicos diminui com o envelhecimento[12]. A estimulação vagal induz bradicardia menos acentuada e a administração de atropina acarreta menor aumento da freqüência cardíaca, indicando resposta atenuada dos receptores colinérgicos com o envelhecimento. A eficácia dos reflexos barorreceptores arteriais e cardiopulmonares vagais encontra-se atenuada nos idosos. O retardo no início da taquicardia e da vasoconstrição reflexa em resposta à adoção da postura ereta pode causar hipotensão ortostática[13]. A variabilidade da pressão arterial é maior e a da freqüência cardíaca é menor que em adultos jovens.

Alterações eletrocardiográficas relacionadas à idade[14] incluem: prolongamento do intervalo PR, diminuição da amplitude dos complexos QRS e das ondas T, desvio do eixo de QRS à esquerda, aumento do intervalo QT e alterações do segmento ST e das ondas T. O aumento significante da incidência de fibrilação atrial em função da idade sugere que alterações morfológicas ocorram nos átrios. Doença do nó sinusal ou distúrbios da condução atrioventricular, assintomáticos ou limítrofes, podem tornar-se evidentes em pacientes sob uso de medicamentos como digitálicos, amiodarona, betabloqueadores, verapamil e diltiazem.

Essas modificações fisiológicas relacionadas ao envelhecimento alteram tanto a farmacocinética (o que o organismo faz com o fármaco), levando a alterações na distribuição, metabolização e eliminação, como a farmacodinâmica (o que o fármaco faz com o organismo), com alterações na ação e nos efeitos dos medicamentos.

ALTERAÇÕES FARMACOCINÉTICAS RELACIONADAS AO ENVELHECIMENTO

À medida que o indivíduo envelhece, alterações graduais na farmacocinética e nos efeitos dos medicamentos induzem maior variação interindividual das doses requeridas para um determinado efeito. As alterações farmacocinéticas resultam de modificações da composição corpórea e da função dos órgãos envolvidos na eliminação dos fármacos. Somente as características relevantes à farmacologia cardiovascular no idoso serão discutidas aqui.

Absorção e biodisponibilidade

Os efeitos do envelhecimento na função gastrointestinal e suas conseqüências no processo de absorção dos medicamentos não estão suficientemente esclarecidos. Entretanto, diversas alterações anatômicas e fisiológicas que eventualmente interferem com a absorção dos mesmos no idoso foram identificadas[15]:

– redução do fluxo salivar e de ptialina na saliva, e alterações da mucosa bucal;
– alterações da atividade peristáltica do esôfago;
– redução da secreção ácida do estômago, com elevação do pH gástrico;
– retardo no esvaziamento gástrico e redução generalizada da motilidade digestiva;
– declínio da capacidade funcional e do número de células de absorção gastrointestinal (30%);
– redução do fluxo sanguíneo tanto mesentérico como esplâncnico (até 40%).

Não obstante essas alterações tendam a induzir menor velocidade de absorção, os efeitos finais na absorção da maioria dos fármacos no idoso, incluindo os cardiovasculares, não são clinicamente importantes. Isso se deve, provavelmente, ao fato de a maioria dos fármacos ser absorvida por difusão passiva, processo não influenciado significantemente pelas alterações anteriormente descritas, em contraste com a absorção de muitos nutrientes, que requer transporte ativo, comprometido pela idade.

Distribuição

Os dados da literatura sobre a distribuição de medicamentos no idoso são conflitantes[16]. De forma geral, porém, considera-se que o envelhecimento acarreta:

1) Redução da água corpórea total de 10% a 15% entre os 20 e os 80 anos e do volume plasmático. Assim, fármacos hidrofílicos apresentam volume de distribuição diminuído no idoso e níveis plasmáticos mais elevados.
2) Redução da massa muscular e da massa celular média e aumento da gordura corpórea. A massa muscular constitui cerca de 82% do peso corpóreo ideal em adultos jovens, porém apenas 64% em paciente geriátrico típico. Já a proporção de tecido adiposo com o envelhecimento aumenta de 18% para 36% no homem e de 33% para 45% na mulher. Assim, fármacos altamente lipossolúveis apresentam volume de distribuição aumentado, com maior duração de ação e da meia-vida de eliminação. Entretanto, o "clearance" poderá não ser afetado, pois a maioria dos fármacos lipossolúveis é depurada principalmente por via metabólica.

Ligação às proteínas plasmáticas

A proteína plasmática responsável pela ligação da maioria dos fármacos é a albumina, porém outras proteínas, como globulinas, lipoproteínas e glicoproteínas, especialmente a alfa-1-glicopro-

teína ácida, participam do processo. Em idosos, a concentração da albumina plasmática reduz-se de 15% a 20%, em comparação com indivíduos abaixo dos 40 anos. Além da redução primária da albumina, a hipoalbuminemia nos idosos pode resultar de causas secundárias, como hepatopatia crônica, infecções, infarto do miocárdio, redução da síntese e/ou aumento do catabolismo protéico e eliminação excessiva de proteínas.

A redução dos níveis plasmáticos da albumina e outras proteínas determina aumento da fração livre do fármaco e, conseqüentemente, efeitos farmacológicos mais intensos para qualquer dose administrada, com mais efeitos colaterais[17].

Entre os fármacos cardiovasculares com elevada ligação protéica (maior que 80%) incluem-se: digitoxina, quinidina, propranolol, furosemida, clortalidona, espironolactona, hidralazina, prazosim, fenitoína, bis-hidroxicumarina e warfarina. Seria de esperar, no idoso, eliminação mais acelerada dos agentes com alta ligação protéica, porque os níveis mais elevados da fração livre, em presença de hipoalbuminemia, estão sujeitos a metabolismo e excreção mais intensos. Entretanto, outros fatores devem influir em sentido oposto, pois o "clearance" desses fármacos não se altera, ou mesmo se reduz, na população geriátrica.

Metabolismo

Medicamentos são eliminados do organismo por dois mecanismos principais: metabolismo e excreção renal. Embora alguns sejam excretados quase completamente inalterados, a maioria sofre transformação metabólica mais ou menos acentuada (biotransformação). O processo ocorre principalmente no fígado. O envelhecimento pode comprometer a atividade metabólica hepática em conseqüência da redução do fluxo sanguíneo, volume e massa, e da atividade enzímica:

1) Redução de fluxo sanguíneo hepático, o mais importante determinante do "clearance" para muitos fármacos, em cerca de 40% dos 25 aos 70 anos. Assim, em idosos, compostos com elevado "clearance" hepático e perfil de eliminação fluxo-dependente, como propranolol, verapamil e lidocaína, têm depuração reduzida e permanecem por mais tempo na circulação sem sofrer biotransformação[18].
2) Redução da massa hepática e número de células funcionantes aos 50 ou 60 anos. No entanto, como o fígado tem grande reserva de massa celular e de função, é pouco provável que essa alteração influencie o metabolismo de medicamentos de forma clinicamente significante. De outra parte, porém, a atividade dos sistemas enzímicos responsáveis pelo metabolismo de fármacos, especialmente isoenzimas microssomais do sistema citocromo P450, declina no idoso.
3) As alterações do fluxo sanguíneo e da atividade enzímica hepática, isoladamente ou em associação, resultam habitualmente em aumento da meia-vida plasmática e podem retardar a velocidade de eliminação de medicamentos lipofílicos do organismo. Entre os agentes cardiovasculares eliminados predominantemente por metabolismo hepático encontram-se: lidocaína, quinidina, propranolol, metoprolol, pindolol, labetalol, hidralazina, verapamil, diltiazen, nifedipina, felodipina, isradipina, amlodipina, dinitrato de isossorbida, propanilnitrato, warfarina, captopril.

Excreção

Embora alguns fármacos possam ser eliminados pelo suor, pelas lágrimas e por diversas secreções do tubo digestivo, o rim constitui a principal ou única via de eliminação para a maioria deles. Alterações da estrutura e da função renais ocorrem com o envelhecimento, mesmo na ausência de nefropatia[19]:

– Redução de 20% a 25% de sua massa entre a quarta e a oitava décadas.

– Redução do número de glomérulos e de células tubulares após os 70 anos.

– Redução do fluxo sanguíneo renal (cerca de 1% por ano) após os 50 anos, em parte por causa da redução e da redistribuição do débito cardíaco.

– Redução da velocidade de filtração glomerular (de 100 ml/min a 120 ml/min aos 40 anos para 60 ml/min a 70 ml/min aos 85 anos). Paralelamente, diminui a capacidade excretora tubular. Apesar da diminuição da velocidade de filtração glomerular no idoso, a creatinina sérica pode permanecer normal, porque sua produção diminui em decorrência da redução da massa muscular corpórea. Em conseqüência, valores normais de creatinina sérica no idoso não indicam necessariamente filtração glomerular normal. Avaliação do "clearance" da creatinina reflete melhor a função renal nessa faixa etária.

Alterações da função renal relacionadas à idade representam provavelmente o principal fator responsável pela elevação dos níveis plasmáticos dos medicamentos e seu acúmulo no idoso, especialmente se mais de 60% da dose são excretados pelos rins. Isoladamente, tais alterações podem antecipar a necessidade de redução das doses em 30% ou mais na população geriátrica, sobretudo dos compostos eliminados primariamente pelos rins[20]. Entre os fármacos cardiovasculares eliminados pelo rim encontram-se os que apresentam "clea-

rance" renal alto (digoxina, procainamida, disopiramida), os com "clearance" renal intermediário (nadolol, atenolol, acebutolol, captopril, enalapril, lisinopril, ramipril, cilazapril), e os com "clearance" renal baixo (furosemida, diazóxido, quinidina).

Embora absorção, biodisponibilidade, distribuição, metabolismo e excreção dos fármacos sejam inequivocamente afetados em alguns aspectos específicos pelo envelhecimento, é difícil avaliar com precisão o impacto do conjunto desses fatores na ação farmacológica em determinado paciente. Há grandes variações interindividuais. Os conhecimentos sobre a farmacocinética, importantes tanto na prescrição medicamentosa do idoso como em qualquer faixa etária, não prescindem da observação clínica cuidadosa (relação dose-resposta) para o ajuste posológico em cada caso.

COMO OS FÁRMACOS CARDIOVASCULARES ATUAM NO IDOSO?

Embora a idade seja um dos mais importantes fatores a influenciar a morbidade e a mortalidade, idosos têm sido habitualmente excluídos dos grandes ensaios clínicos terapêuticos a longo prazo, relacionados à sobrevida e à qualidade de vida, pela dificuldade de selecionar pacientes nessa faixa etária que preencham os critérios rígidos de inclusão. Assim, o número de pacientes acima de 70 anos nesses ensaios é relativamente pequeno. Nos últimos anos, porém, idosos vêm sendo incluídos em grandes ensaios a longo prazo, sobretudo relacionados ao tratamento da hipertensão, infarto agudo do miocárdio (fibrinolíticos e antitrombóticos), fibrilação atrial (anticoagulantes e antiplaquetários) e prevenção secundária da doença aterosclerótica coronariana (estatinas). Entretanto, a prescrição da terapêutica cardiovascular na população geriátrica é, ainda, em grande parte, baseada em ensaios a curto prazo, estudos observacionais ou análise de subgrupos de grandes ensaios.

Diuréticos

Idosos utilizam comumente diuréticos na terapêutica da hipertensão arterial e insuficiência cardíaca e são mais propensos a desenvolver reações adversas a esses medicamentos. Importante complicação da terapêutica diurética em idosos é a depleção de volume, à qual são mais vulneráveis por: redução da água corpórea total e do volume plasmático; declínio da capacidade de concentração nos túbulos, à medida que a massa renal diminui; ingestão de líquidos muitas vezes insuficiente; e perdas adicionais por febre, vômito ou diarréia. A depleção volumétrica acentua a redução do débito cardíaco, induzindo manifestações como astenia, fadiga, apatia, alterações psíquicas, hiperazotemia e hipotensão ortostática. Quando a contração do volume plasmático é muito rápida, e sobretudo em pacientes que permanecem a maior parte do tempo na cama ou poltrona, a hipotensão ortostática é mais acentuada e pode acarretar tontura, queda e até mesmo síncope.

Diuréticos que depletam potássio (tiazídicos e de alça) podem provocar hipopotassemia no idoso, pela tendência de a ingestão dietética de potássio ser reduzida e de a absorção gastrointestinal do íon ser diminuída. A redução da massa muscular pode baixar adicionalmente as reservas totais de potássio do organismo. Diuréticos poupadores de potássio (espironolactona, triantereno e amilorida) podem provocar hiperpotassemia, especialmente em idosos com insuficiência renal. O uso prolongado de espironolactona, sobretudo em associação com digitálicos, freqüentemente induz o aparecimento de ginecomastia. Idosos são mais predispostos também a apresentar hiponatremia, favorecida pela redução da velocidade de filtração glomerular, uma alteração da função renal inerente ao processo de envelhecimento.

Diuréticos causam alguns efeitos metabólicos adversos (hiperazotemia, hiperuricemia, hiperglicemia, aumento da resistência à insulina, do colesterol total e das lipoproteínas de baixa densidade, e hiper-reninemia), os quais podem contrabalançar parcialmente seus efeitos benéficos[21]. Hiponatremia e hipomagnesemia ocorrem mais raramente com o uso de tiazídicos, porém são mais comuns em idosos. A sobrecarga vesical pode ocasionar retenção urinária na presença de hipertrofia prostática ou incontinência em pacientes predispostos. Assim, deve-se evitar seu uso como anti-hipertensivo em idoso com incontinência urinária.

Não obstante essas inconveniências potenciais, diuréticos continuam sendo amplamente utilizados na insuficiência cardíaca e na hipertensão arterial no idoso. São eficazes e as reações adversas podem ser minimizadas com o uso judicioso e doses adequadas.

A administração de diuréticos à população geriátrica deve iniciar-se com doses pequenas, aumentadas gradativamente, monitorando-se resposta terapêutica e reações adversas, inclusive eletrolíticas e metabólicas. A depleção de volume deve ser prevenida pela reposição adequada de líquidos e a de potássio, pela suplementação dietética e medicamentosa. A adição de diurético poupador de potássio é conveniente, na ausência de insuficiência renal. Tiazídicos e clortalidona exercem efeitos menos intensos e mais prolongados e são,

em geral, mais bem tolerados que diuréticos de alça, devendo ser preferidos no tratamento a longo prazo da hipertensão arterial. Diuréticos de alça (furosemida e bumetanida) são mais úteis na insuficiência cardíaca ou renal, pela eficácia mesmo em presença de níveis baixos de "clearance" da creatinina. A indapamida é eficaz e segura na hipertensão arterial sistólica do idoso.

Bloqueadores beta-adrenérgicos

A redução do metabolismo hepático, por diminuição tanto do fluxo sanguíneo como da atividade enzímica, eleva a concentração sanguínea e prolonga a meia-vida de eliminação dos betabloqueadores excretados primariamente pelo fígado, como propranolol e metoprolol. Alterações farmacocinéticas similares verificam-se com os betabloqueadores eliminados primariamente pelos rins, como atenolol e nadolol, pela redução do "clearance" renal no idoso. Em geral, para a mesma dose de betabloqueador administrada, os níveis plasmáticos são mais elevados e a meia-vida de eliminação, prolongada[22]. Em conseqüência, as doses desses medicamentos na população geriátrica devem ser menores e menos freqüentes que na população geral.

Os efeitos colaterais gerais dos betabloqueadores (astenia, fadiga, letargia, depressão, distúrbios do sono, broncoespasmo) e os relacionados ao aparelho cardiovascular (bradicardia, bloqueio atrioventricular, depressão miocárdica e distúrbios da circulação periférica) são mais acentuados. Os betabloqueadores cardiosseletivos (metoprolol, atenolol, acebutolol), por bloquearem em menor grau os receptores beta-2, e os providos de atividade simpaticomimética intrínseca, como pindolol e mepindolol, são menos propensos a causar broncoespasmo e distúrbios da circulação periférica e mascaram menos a reação hipoglicêmica aos agentes antidiabéticos. A atividade simpaticomimética intrínseca pode ser particularmente importante no idoso, ao diminuir os riscos de bradicardia, bloqueio atrioventricular, depressão miocárdica e redução do débito cardíaco, bem como os efeitos adversos no metabolismo glicídico e lipídico. Os agentes hidrossolúveis (nadolol, atenolol e pindolol) parecem apresentar menores efeitos colaterais relacionados ao sistema nervoso central que os lipossolúveis (propranolol e metoprolol), que atravessam a barreira hematoliquórica. Alguns betabloqueadores, como o carvedilol, são também alfabloqueadores, e possuem perfil hemodinâmico mais favorável. Esses agentes não alteram o débito cardíaco, reduzem concomitantemente a resistência periférica total e aumentam a fração de ejeção, características que podem ser mais benéficas na população geriátrica.[23]

O perfil fisiopatológico da hipertensão arterial essencial no idoso é comumente caracterizado por débito cardíaco normal ou diminuído, renina baixa e resistência vascular periférica e renal aumentada, associada a elevado nível intracelular de sódio e cálcio na musculatura lisa das arteríolas. Talvez por causa dessas características os betabloqueadores sejam menos eficientes no tratamento da hipertensão arterial do idoso, como monoterapia, em relação aos hipertensos mais jovens (apresentam efeito como monoterapia em apenas 50% dos casos). Entretanto, a associação de diurético e betabloqueador, em pequenas doses, é eficaz; aumenta a resposta para 80% e é bem tolerada na maioria dos casos[24].

Betabloqueadores são especialmente úteis em hipertensos portadores de insuficiência coronariana e arritmia (taquiarritmias supraventriculares, síndrome hipercinética). A angina de esforço clássica, ou angina secundária, na qual o mecanismo fisiopatológico básico é o aumento do trabalho cardíaco e do consumo de oxigênio miocárdico, desproporcional à oferta de oxigênio, limitada por lesões ateroscleróticas obstrutivas fixas, constitui excelente indicação.

Antagonistas dos canais de cálcio

Os antagonistas dos canais de cálcio são amplamente empregados no tratamento da insuficiência coronariana em suas diversas modalidades clínicas, da hipertensão arterial e das taquiarritmias supraventriculares.

Os compostos disponíveis para uso clínico (verapamil, diltiazem e derivados diidropiridínicos), especialmente os dois primeiros, apresentam "clearance" reduzido e meia-vida de eliminação mais prolongada no idoso que em indivíduos mais jovens. Conseqüentemente, idosos requerem doses relativamente menores de antagonistas dos canais de cálcio para alcançar os mesmos benefícios terapêuticos. As formulações de liberação sustentada e os antagonistas dos canais de cálcio diidropiridínicos (isradipina, felodipina, amlodipina, lacidipina e lercadinipina) são eficazes e seguros, em dose diária única, no tratamento da hipertensão arterial no idoso.

Como a hipertensão arterial no idoso associa-se a aumento da resistência vascular periférica e renal e essa alteração hemodinâmica é dependente, em última instância, do aumento da concentração de cálcio na musculatura lisa arteriolar, os antagonistas dos canais de cálcio são particularmente úteis nessa circunstância. Paralelamente, esses compostos aumentam o fluxo sanguíneo nos territórios coronariano, cerebral e renal, mais suscetíveis de comprometimento na população geriátrica. Esses agentes não exercem efeitos deletéri-

os na função pulmonar e no metabolismo da glicose, lípides e ácido úrico, o que os torna mais atrativos em pacientes com co-morbidades associadas, freqüentes em idosos.

Os efeitos colaterais dos antagonistas dos canais de cálcio em idosos são similares aos observados em outras faixas etárias, com algumas características especiais. Astenia, fadiga muscular e edema periférico (sobretudo com nifedipina) são mais freqüentes. Nifedipina provoca menor aumento reflexo da freqüência cardíaca e maior tendência à hipotensão ortostática em idosos que em indivíduos mais jovens. Verapamil e diltiazem, em doses elevadas, podem favorecer a ocorrência de bradicardia, bloqueio atrioventricular e depressão miocárdica, sobretudo em indivíduos predispostos. Obstipação é mais suscetível de ocorrer, particularmente com verapamil.

Nitratos

Os nitratos têm sido largamente utilizados em pacientes idosos, na terapêutica aguda e profilática da angina do peito, em todas as suas formas clínicas, e da insuficiência cardíaca refratária ao tratamento convencional. Os idosos são menos tolerantes aos efeitos vasodilatadores, na medida em que os ajustes autonômicos tendem a ser menos rápidos. Essa redução da capacidade homeostática parece decorrer do comprometimento da responsividade alfa-adrenérgica com a idade, das alterações da função dos barorreceptores, da menor sensibilidade da estimulação beta-adrenérgica e da maior dependência da função ventricular esquerda das pressões de enchimento do coração[25]. As doses empregadas devem ser menores, pois idosos são mais vulneráveis aos episódios de tontura, fraqueza e hipotensão ortostática provocados por esses medicamentos, especialmente após administração sublingual[26].

Inibidores da enzima conversora da angiotensina

Embora os hipertensos idosos tenham níveis de renina plasmática baixos, os inibidores da enzima conversora da angiotensina são eficazes nessa faixa etária[27], especialmente quando combinados com diurético. São úteis também no tratamento da insuficiência cardíaca, em adição a digitálicos e diuréticos, e no pós-infarto do miocárdio, sobretudo associados a disfunção ventricular esquerda. Os inibidores da enzima conversora da angiotensina não provocam efeitos significantes no sistema nervoso central, fadiga, alterações do sono ou da função sexual. Além disso, não exercem influências adversas no metabolismo lipídico, melhoram a resistência à insulina e são renoprotetores, tanto no diabetes do tipo I como no diabetes do tipo II. Os inibidores da enzima conversora da angiotensina podem ser administrados a idosos com broncoespasmo, diabetes melito, insuficiência cardíaca e/ou renal, gota, cardiopatia isquêmica, dislipidemia e vasculopatia periférica. São bem tolerados e têm incidência relativamente baixa de reações adversas. O efeito colateral mais freqüente (até 20% dos casos) é tosse seca irritativa, provavelmente decorrente do acúmulo de bradicinina e prostaglandinas. Podem causar insuficiência renal em indivíduos com estenose da artéria renal ou hipotensão arterial significativa nos portadores de hipertensão renovascular

As doses de inibidores da enzima conversora da angiotensina devem ser menores que em adultos jovens e o tratamento deve ser iniciado com doses baixas, aumentadas gradativamente, especialmente se o paciente estiver em uso de diurético.

Os antagonistas dos receptores AT_1 da angiotensina II, como losartan, valsartan, candesartan, irbesartan e olmesartan, apresentam as vantagens dos inibidores da enzima conversora da angiotensina, sem as reações adversas classe-específicas desses medicamentos, como tosse, angioedema e reações cutâneas, e são bem tolerados em idosos.

Fármacos antiarrítmicos

Ao tratar uma arritmia no idoso, os seguintes cuidados devem ser observados[28]:

1) Estabelecer diagnóstico eletrocardiográfico preciso e repetir o exame com constância suficiente para acompanhar a evolução da doença e da terapêutica.
2) Determinar a etiologia da arritmia e tentar estabelecer causas subjacentes ou secundárias corrigíveis, como distúrbios eletrolíticos e do metabolismo ácido-básico, hipoxemia, infecções, anemia, embolia pulmonar, hipertireoidismo ou hipotireoidismo, toxicidade medicamentosa.
3) Eliminar fármacos capazes de induzir ou acentuar as arritmias cardíacas, como, por exemplo, digitálicos, aminas simpaticomiméticas e antidepressivos tricíclicos, além de fumo e álcool.
4) Basear a titulação posológica na resposta clínica, nas alterações eletrocardiográficas e na monitoração da concentração sanguínea do medicamento. Esta última é útil para determinar a observância do tratamento, verificar se uma dose subterapêutica é responsável pela ausência de resposta ou se o medicamento não é eficaz nos limites terapêuticos, confirmar a existência de toxicidade suspeitada pela clínica e alterar as doses em presença de doença hepática ou renal e de interações farmacológicas.

Amiodarona, o antiarrítmico mais amplamen-

te utilizado na atualidade, apresenta perfil farmacocinético complexo e singular[29]. A absorção oral é lenta, incompleta e variável, com biodisponibilidade em torno de 50%. Concentração sérica máxima é atingida 4 a 12 horas após dose oral única. O fármaco e um metabólito principal, a desetilamiodarona, distribuem-se extensamente no organismo, incluindo tecido adiposo e órgãos com alta perfusão, e têm volume de distribuição excepcionalmente grande. A excreção renal é mínima, sendo a excreção hepática (bile) a principal via de eliminação. A meia-vida de eliminação após dose única, oral ou parenteral, varia de 11 a 20 horas. Entretanto, esse "clearance" rápido após dose única representa provavelmente a fase de distribuição do fármaco e não a real eliminação. A "verdadeira" meia-vida de eliminação da amiodarona, avaliada após interrupção da terapêutica oral a longo prazo, oscila entre 40 e 55 dias. É provável que o equilíbrio estável das concentrações séricas e a eficácia terapêutica ótima sejam atingidos somente após dias ou semanas de tratamento, e que efeitos antiarrítmicos e colaterais possam persistir por período prolongado após supressão do fármaco. Níveis terapêuticos séricos variam de 1 mcg/ml a 2,5 mcg/ml.

Amiodarona pode provocar grande variedade de efeitos colaterais, a maioria leve e reversível, freqüentemente dose e duração-dependentes, porém alguns podem ser significativos. Entre os mais comuns incluem-se: hipo ou hipertireoidismo; microdepósitos de cristais na córnea; alterações transitórias de enzimas hepáticas; fraqueza muscular; reações extrapiramidais; reações cutâneas diversas, prurido, eritema, descoloração azulada da pele, fotossensibilidade. A mais grave das complicações é a fibrose pulmonar, que pode ser fatal se não diagnosticada e tratada em tempo hábil.

Amiodarona interage com diversos medicamentos cardiovasculares, seja alterando sua cinética, seja induzindo efeitos eletrofisiológicos aditivos[30]. Amiodarona reduz tanto a eliminação renal (diminuição da captação e secreção tubular) como a não-renal da digoxina. Potencializa os efeitos anticoagulantes da warfarina, possivelmente por inibição das enzimas microssomais hepáticas, implicando redução de 30% a 50% das doses. Interações também podem ocorrer com o emprego simultâneo de amiodarona e outros agentes antiarrítmicos, particulamente da classe I (quinidina, procainamida, disopiramida, flecainida e aprindina). Com betabloqueadores e antagonistas dos canais de cálcio, amiodarona pode induzir efeitos depressivos aditivos no nódulo sinoatrial e atrioventricular.

Pouco se sabe sobre as características farmacocinéticas da amiodarona no idoso. Contudo, o comprometimento da função hepática pode resultar em aumento da concentração sérica e prolongamento da duração da ação. É recomendável que a dose de manutenção, em idosos, não ultrapasse 200 mg/dia, quatro a cinco vezes por semana. Dose diária de 100 mg é muitas vezes suficiente.

Antiplaquetários

A evolução dos pacientes idosos com síndromes coronarianas agudas é mais grave que em adultos, e a idade avançada representa o fator de risco mais potente para mortalidade nessas entidades. Estudos clínicos que incluíram pacientes idosos demonstraram que aspirina, ticlopidina, clopidogrel e antagonistas das glicoproteínas IIb/IIIa, os antiplaquetários mais utilizados atualmente, reduzem significantemente a incidência de infarto, reinfarto, acidente vascular cerebral e outros eventos vasculares isquêmicos na população geriátrica[31]. Apesar do risco ser maior no idoso, o benefício da terapêutica antitrombótica e dos procedimentos intervencionistas também é maior no idoso[30].

Entretanto, as doses de antiplaquetários devem ser relativamente menores em idosos pela maior suscetibilidade a complicações hemorrágicas, inclusive intracranianas, digestivas e subcutâneas.

Anticoagulantes orais

Anticoagulantes orais sempre foram subutilizados em idosos pelo receio das complicações hemorrágicas. Entretanto, a maior indicação dos anticoagulantes nessa faixa etária é a fibrilação atrial, cuja prevalência aumenta com o envelhecimento. A idade é fator de risco independente para acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilação atrial, ao lado de hipertensão, diabetes, insuficiência cardíaca, isquemia cerebral transitória ou acidente vascular cerebral. Em conseqüência, a anticoagulação torna-se imperiosa, salvo contra-indicação absoluta, quanto mais idoso o paciente, especialmente após os 75 anos. Por outro lado, o risco de provocar acidente vascular cerebral hemorrágico em idosos é grande, especialmente também após os 75 anos.

As últimas diretrizes sobre fibrilação arterial[32] do "American College of Cardiology", "American Heart Association" e "European Society of Cardiology" orientaram o tratamento de arritmia de acordo com a presença de determinados fatores de risco, entre os quais idade $\geq$ 75 anos. Em presença de um fator de risco grave ou de dois ou mais moderados, recomenda-se anticoagulação com warfarina (INR 2-3, alvo 2,5). Em pacientes com idade $\geq$ 75 anos e risco aumentado de sangramento, porém sem contra-indicação formal à anticoagulação, e em pacientes com risco mode-

rado que não conseguiram tolerar anticoagulação com INR 2-3, o tratamento pode ser realizado com INR mais baixo (alvo 2,0). Na ausência de fator de risco ou em presença de apenas um fator de risco moderado, pode-se utilizar ácido acetilsalicílico na dose de 81 mg/dia a 325 mg/dia.

Fármacos hipolipemiantes

As recomendações para o tratamento farmacológico das dislipidemias em idosos são as mesmas dos adultos em geral. Os inibidores da hidroximetilglutaril coenzima A redutase (estatinas) são os fármacos de primeira escolha na terapêutica da hipercolesterolemia, pela segurança e eficácia já demonstradas. Os demais hipolipemiantes podem ser usados, levando-se em consideração a maior possibilidade de efeitos colaterais.

Os estudos mais importantes sobre a eficácia e a segurança das estatinas em idosos foram o "Heart Protection Study" (HPS)[33], que incluiu pacientes de até 80 anos, e o "Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk" (PROSPER)[34], o único direcionado apenas a idosos. Os resultados desses estudos, bem como os do ALLHAT-LLT, do ASCOT-LLA e do PROVE-IT, fundamentaram as diretrizes internacionais e brasileiras sobre o emprego das estatinas em idosos. O Programa Nacional de Educação do Colesterol III (NCEP III)[35,36] manteve a meta de 100 mg/dl para o colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-colesterol) em pacientes de alto risco e recomendou um nível desejável mais agressivo, porém opcional, de LDL-colesterol < 70 mg/dl em pacientes de muito alto risco. Confirmou ainda o benefício da redução dos níveis de LDL-colesterol com estatinas em idosos de 65 a 80 anos e doença cardiovascular estabelecida, com redução absoluta de risco nesse grupo similar à dos demais e a boa tolerância ao fármaco nessa faixa etária.

Os riscos de miopatia e rabdomiólise associados às estatinas não parecem ser maiores em idosos, quando esses agentes são usados em monoterapia. Essas reações adversas resultam comumente de interações medicamentosas, especialmente com inibidores da CYP 3A4. Pravastatina e fluvastatina, não metabolizadas por essa isoenzima, são menos suscetíveis de provocar lesão muscular[37].

Glicosídeos digitálicos[38]

O coração senescente responde menos aos efeitos inotrópicos dos glicosídeos digitálicos, sem redução concomitante dos efeitos tóxicos; ao contrário, idosos são mais suscetíveis à intoxicação digitálica. Os seguintes fatores podem estar envolvidos: menor resposta inotrópica positiva; maior sensibilidade do miocárdio ao fármaco, provavelmente em conseqüência da depleção miocárdica de potássio e magnésio; comprometimento da função renal (digoxina) ou hepática (digitoxina); e hipopotassemia.

Como a digoxina é excretada primariamente pelos rins (cerca de 85% na forma inalterada), o declínio da filtração glomerular no idoso pode reduzir em até 40% o "clearance" do fármaco e aumentar proporcionalmente a meia-vida plasmática.

Os digitálicos têm índice tóxico/terapêutico muito baixo. Pequenos aumentos dos níveis séricos acima do limite terapêutico podem induzir significantes efeitos colaterais. Em idosos, tais efeitos podem ocorrer mesmo quando a concentração sérica se situa dentro da faixa terapêutica. Os sintomas mais freqüentes da saturação digitálica no idoso relacionam-se ao aparelho digestivo (inapetência, náuseas, vômitos) e ao sistema nervoso central (sedação, sonolência, confusão, letargia). Mais importantes, porém, são as conseqüências eletrofisiológicas, que podem resultar em bradicardia, arritmias ventriculares e supraventriculares, e vários graus de bloqueio sinoatrial e atrioventricular. A dose diária de digoxina no idoso situa-se habitualmente ao redor de 0,125 mg. Em presença de insuficiência renal, as doses devem ser ainda menores. A betametildigoxina, na dose diária de 0,1mg a 0,2 mg, é boa opção.

Múltiplas interações podem ocorrer quando a digoxina é administrada simultaneamente com outros medicamentos cardioativos, como quinidina, verapamil, amiodarona e espironolactona, que reduzem seu "clearance" renal.

COMO ESTIMULAR A ADERÊNCIA AO TRATAMENTO NO PACIENTE IDOSO?

Embora possam ocorrer em qualquer idade, os erros de interpretação do tratamento são mais freqüentes em idosos. Os estudos sobre aderência ao tratamento na população geriátrica evidenciaram que aproximadamente metade dos pacientes idosos não segue corretamente o esquema terapêutico prescrito. Omissão da medicação, dosagem individual incorreta ou seqüência imprópria das doses, e automedicação (uso de medicamentos não prescritos) têm sido verificadas na prática clínica diária.

Entre os fatores responsáveis por baixa aderência ao tratamento incluem-se:

– baixo nível socioeconômico e educacional (dificuldade de compreensão da receita, baixa escolaridade, alto custo dos remédios, orçamento doméstico restrito);
– deficiência visual e/ou auditiva;
– dificuldade para ingerir pílulas grandes;

– déficit cognitivo;
– prescrição de múltiplos fármacos;
– regimes terapêuticos complicados (doses muito freqüentes);
– efeitos colaterais e reações adversas (reações adversas ocorrem em 37% dos casos e são sete vezes mais freqüentes que em paciente adulto jovem; as interações medicamentosas respondem por 20% das reações adversas; o uso de cinco medicações responde por 4% de reações adversas, o uso de seis a 10 medicações responde por 7%, o uso de 11 a 15 responde por 24%, e o uso de 16 a 20 fármacos responde por 54%);
– motivação.

A aderência ao tratamento em idosos pode ser acentuadamente melhorada, desde que sejam adotadas algumas medidas práticas:

1) Ministrar ao paciente idoso explicações sobre sua doença.
2) Orientar o idoso quanto à medicação prescrita: para que serve, qual o tempo de uso de cada fármaco.
3) Orientar quanto ao controle dos fatores de risco e qualidade de vida.
4) Manter uma única receita com todos os medicamentos.
5) Compartilhar as instruções com familiar que conviva com o paciente.
6) Receita explícita e legível.
7) Esquemas terapêuticos simplificados; relacionar as tomadas da medicação aos eventos da rotina diária (levantar-se, deitar-se, refeições).
8) Evitar pílulas muito grandes ou muito pequenas; utilizar preparações líquidas, quando necessário.
9) Evitar a polifarmácia sempre que possível, porque a incidência de reações adversas aumenta com o número de medicamentos prescritos, em parte em decorrência de interações medicamentosas.
10) Não prescrever fármacos de alto custo a paciente sem recursos. Adequar a prescrição com medicamentos similares ou genéricos de boa procedência e encaminhar o paciente a órgãos governamentais.

RECOMENDAÇÕES FINAIS PARA A TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA NO IDOSO

A farmacoterapia segura e eficaz na população geriátrica é um desafio, mesmo para os médicos familiarizados com a farmacologia clínica, pelos múltiplos fatores que afetam a terapêutica medicamentosa nessa faixa etária. A observância de alguns princípios e recomendações é extremamente útil para a elaboração de esquemas terapêuticos adequados à população geriátrica, no sentido de obter a eficácia desejada, minimizar reações adversas e evitar interações medicamentosas[14,30-35].

1. As alterações fisiológicas, metabólicas e estruturais inerentes ao processo de envelhecimento, bem como doenças associadas, influenciam a farmacocinética e a farmacodinâmica, a resposta terapêutica e as reações adversas às drogas, com importantes implicações para o manuseio clínico. O conhecimento dessas alterações é fundamental no tratamento cardiovascular do idoso.
2. Idosos podem apresentar manifestações atípicas às doenças e reações terapêuticas e tóxicas atípicas aos medicamentos.
3. É essencial a avaliação clínica global do paciente idoso, inclusive das funções hepática e renal, responsáveis maiores pelo metabolismo e pela excreção dos fármacos. Elaboração diagnóstica precisa é imperativa para decidir sobre a real necessidade da medicação.
4. Há lugar tanto para a polifarmácia como para o niilismo terapêutico, no tratamento do idoso. Medidas não-farmacológicas, aconselhamento afetivo e apoio sociofamiliar devem sempre ser considerados.
5. Medicamentos com índice tóxico/terapêutico baixo devem ser evitados, quando possível. Preferir fármacos com o melhor índice custo-efetividade, sobretudo quando há necessidade de medicação múltipla. Fármacos que provocam reações adversas significantes devem ter a dosagem reduzida ou ser substituídos. Medicamentos claramente ineficazes ou que se tornam desnecessários devem ser suprimidos.
6. Ajustes posológicos devem ser feitos para a maioria dos medicamentos, quando prescritos a idosos, particularmente nos tratamentos a longo prazo. Em geral, as doses no idoso são 30% a 50% menores que no adulto jovem. A presença de hepatopatia, nefropatia e/ou outras co-morbidades pode implicar doses ainda menores.
7. Como regra, iniciar com doses baixas, aumentadas gradativamente, e aguardar maior período para observar a resposta terapêutica desejada, antes de alterar o esquema posológico. O "dictum" 'comece com a menor dose eficaz e aumente-a progressivamente' é abordagem prudente.
8. Embora para a maioria dos fármacos haja correlação linear entre a dose administrada e a concentração plasmática, pode ser difícil e por vezes perigoso generalizar. Em certas ocasiões, essa correlação somente é observada acima de determinado nível. Em outras, aumento

acentuado da concentração plasmática pode ocorrer com pequenos aumentos da dose administrada. A determinação da concentração plasmática do fármaco auxilia na titulação posológica, porém não prescinde da observação clínica cuidadosa do paciente. A avaliação precisa dos efeitos terapêuticos e colaterais é o melhor guia para o ajuste das doses.

9. O esquema terapêutico deve ser tão simplificado quanto possível, em relação ao número de medicamentos e à freqüência das doses. Comumente, a terapêutica múltipla não pode ser evitada. Entretanto, cada medicamento adicionado aumenta a potencialidade de efeitos adversos, de interações medicamentosas e de não-observância da prescrição, bem como o custo do tratamento. Por vezes, porém, a administração de uma combinação de medicamentos pode ser vantajosa para o sinergismo terapêutico e a redução das reações adversas. Lembrar que bebidas alcoólicas, tabagismo, dieta e outros medicamentos não prescritos podem contribuir para interações medicamentosas.
10. Utilizar todos os recursos que favoreçam a observância do tratamento. Ineficácia terapêutica impõe verificação da observância e/ou reavaliação diagnóstica, antes da introdução de medicação alternativa. Idosos requerem supervisão médica periódica, inclusive reavaliação do esquema terapêutico, sobretudo em uso de múltiplos fármacos.
11. A possibilidade de que medicamentos sejam realmente a causa das queixas do paciente idoso deve ser sempre lembrada.
12. O objetivo do tratamento de algumas doenças crônicas no idoso nem sempre é curar, porém estabilizar o processo mórbido, aliviar os sintomas e manter a capacidade funcional e intelectual, bem como a qualidade de vida, no mais alto nível possível.

PECULIARITIES OF THE CARDIOVASCULAR PHARMACOTHERAPEUTIC IN THE ELDERLY

MICHEL BATLOUNI
CLÁUDIA F. GRAVINA

The increase of the geriatric population represents a major demographic change in the end of the 20th Century and beginning of the 21st. As a group, the elderly require a closer and more frequent medical and therapeutic care and use health services in a larger scale than younger individuals. Such demographic revolution comprehends major practical, diagnostic and therapeutic implications. The appropriate use of medication in the geriatric population requires knowledge on the physiologic changing of the aging and on the effects of the collateral diseases that may impact on the pharmacokinetics and pharmacodynamics, the therapeutic and toxic response to medication, in a substantial clinical way. The lack of careful attention in the selection, posology and monitoring of the pharmaceutical drugs in this population may incite an incomplete therapeutic benefit and a high occurrence of conflicting reactions. This is particularly meaningful in the case of cardiovascular medication, many of which have a very critical toxic/therapeutic rate. Since the chronologic and biologic ages are usually not comparable, and since there are great variation among the elderly in the pharmacokinetics and pharmacodynamics responses, it is difficult to establish generalization. Social and economical factors as well as the non-observance of adequate prescription are major reasons for therapeutic failure in any age, and particularly with the elderly. Polypharmacy, complicated therapeutic schemes, visual, hearing or mental impairment, lack of comprehension, absence of assistance from family members or relatives, are some of the many factors that contribute for non-observance of treatment.

Key words: pharmacology, therapeutics, elderly, cardiovascular disease.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2007;1:20-33)
RSCESP (72594)-1635

REFERÊNCIAS

1. Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, O'Connor FC, Wright JG, Lakatta LE, et al. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. Circulation. 1993;88:1456-62
2. Wey JY. Age and the cardiovascular system. N Engl J Med. 1992;327:735-9.
3. Lakatta EG. Cardiovascular regulatory mechanisms in advanced age. Physiol Rev. 1993;73:413-7.
4. Rodeheffer RJ, Gerstenblith G, Becker LC, Fleg JL, Weisfeldt ML, Lakatta EG. Excercise cardiac output is maintained with advancing age in healthy human subjects: cardiac dilatation and increased stroke volume compensate for diminished heart rate. Circulation. 1984;69: 203-13.
5. Geokas MC, Lakatta EG, Makinodan T, Timiras PS. The aging process. Ann Intern Med. 1990;113:455-66.
6. Wey JY. Advanced aging and the cardiovascular system. In: Wenger NK (ed.). Cardiovascular Disease in the Octogenarium and Beyond. London: Martin Dunitz; 1999. p. 9-16.
7. Lie JT, Hammond PI. Pathology of the senescent heart: anatomic observations on 237 autopsy studies of patients 90 to 105 years old. Mayo Clin Proc. 1988;63:552-64.
8. Pfeifer MA, Weinberg CR, Cook D, Best JD, Reenan A, Halter JB. Differential changes of

autonomic nervous system function with age in man. Am J Med. 1983;75:249-58.
9. Hardouin S, Bourgeois F, Besse S, Machida CA, Swynghedauw B, Moalic JM. Decreased accumulation of beta 1-adrenergic receptors, G alpha s and total myosin heavy chain messenger RNAs in the left ventricle of senescent rat heart. Mech Ageing Dev. 1993;71:169-88.
10. Feldman RD, Limbird LE, Nadeau J, Robertson D, Wood AJJ. Alterations in leukocyte beta-receptor affinity with aging: a potencial explanation for altered beta-adrenergic sensitivity in the elderly. N Engl J Med. 1984;310:815-9.
11. Kelly J. Adrenoceptor function and aging. Clin Sci. 1984;66:509-15.
12. Kelliher GJ. Changes in vagal activity and response to muscarinic receptor agonists with age. J Gerontol. 1980;45:842-9.
13. Ferrari AU. Modifications of the cardiovascular system with aging. Am J Geriatr Cardiol. 2002;11:30-3.
14. Wenger NK. Cardiovascular disease in the elderly. Curr Probl Cardiol. 1992;17:609-15.
15. Hui KK. Gerontologic consideration in cardiovascular pharmacology and therapeutics. In: Singh BN, Dzau VJ, Vanhoutte PM, Woosley RL (eds). Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics. New York: Churchill Livingstone; 1994. p. 1127-42.
16. Lamy PP. Modifying drug dosage in elderly patients. In: Covington TR, Walker JI (eds.). Current Geriatric Therapy. Philadelphia: WB Saunders, Co.; 1984. p. 35-72.
17. Hayes MJ, Langman MJS, Short AH. Changes in drug metabolism with increasing age. 1. Warfarin binding and plasma proteins. Br J Clin Pharmacol. 1975;2:73-9.
18. Nies AS, Spielberg . Principles of therapeutics. In: Hardman JG, Limbird LE (eds.). Goodman & Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996. p. 43-62.
19. Epstein M. Effects of aging on the kidney. Fed Proc. 1979;38:168-71.
20. Lonergan ET. Aging and the kidney: adjusting treatment to physiologic change. Geriatrics. 1988;43:27-30.
21. National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on Hypertension in the Elderly. Hypertension. 1994;23:275-85.
22. Frishman WH. Beta-adrenergics blockers. Med Clin North Am. 1988;72:37-81.
23. Feuerstein GZ, Ruffolo RR Jr. Carvedilol, a novel multiple action antihypertensive agent with antioxidant activity and the potential for myocardial and vascular protection. Eur Heart J. 1995;16(suppl F):38-42.
24. Frishmann WH, Sonnenblick EH. Cardiovascular uses of calcium antagonists. In: Meserli FH (ed.). Cardiovascualr Drug Therapy. Philadelphia: WB Saunders, Co.; 1996. p. 891-900.
25. Lakatta EG. Changes in cardiovascular function with aging. Eur Heart J. 1990;11(suppl C):22-9.
26. Goldsmith S, Marx S. Update use of digitalis and nitrates in the elderly. Geriatrics. 1988;43:71-6.
27. Schoenberger JA, Testa M, Ross AD, Brennan WK, Bannon JA. Efficacy, safety, and quality-of-life assessment of captopril antihypertensive therapy in clinical practice. Arch Intern Med. 1990 Feb;150(2):301-6.
28. Dayer M, Hardman SMC. Special problems with antiarrhythmic drugs in the elderly: safety, tolerability, and efficacy. Am J Geriatr Cardiol. 2002;11:370-5.
29. Rotmensch HH, Belhassen B. Amiodarone in the management of cardiac arrhythmias: current concepts. Med Clin North Am. 1988;72:321-58.
30. Cannon CP. Elderly patients with acute coronary syndromes: higher risk and greater benefit from antiplatelet therapy and/or interventional therapies. Am J Geriatr Cardiol. 2003;12: 259-62.
31. Carverley DG. Antiplatelet therapy in the elderly. Aspirin, ticlopidine-clopidogrel, and GP IIb/IIIa antagonists. Clin Geriatr Med. 2001;17:31-48.
32. Guidelines: AF. J Am Coll Cardiol. 2006:48:149-246.
33. MRC/BHF Heart Proctetion Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. Lancet. 2002:360:7-22.
34. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. Lancet. 2002;360:1623-30.
35. http://www.theheart.org/viewEntityDispactcherAction.do?primaryKey=176898 (acessado em 10/5/2004).
36. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, Brewer Jr HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trial for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. Circulation. 2004;110:227-39.
37. Sica DA, Ger TWB. Rabdomyolisis and statin therapy: relevance to the elderly. Am J Geriatr Cardiol. 2002;11:48-55.
38. Batlouni M, Savioli Neto F, Magalhães HM.

Alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas relacionadas à idade. Terapêutica cardiovascular no idoso. In: Batlouni M (ed.). Farmacologia e Terapêutica Cardiovascular. 2ed. São Paulo: Atheneu; 2005. p. 55-72.
39. Batlouni M. Terapêutica cardiovascular no idoso. Arq Bras Cardiol. 1988;51:23-35.
40. Busby WJ. Prescribing cardiovascular drugs for elderly patients. Drugs Aging. 1994;4:93-100.
41. McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. Can Med Assoc J. 1997;156:385-91.