

TERAPÊUTICA CARDIOVASCULAR NO IDOSO

MICHEL BATLOUNI*

Nos últimos 50 anos, fatores médicos e sócio-econômicos contribuíram para significativo aumento da idade média e da longevidade. O aumento da população geriátrica, assim considerada a constituída por indivíduos acima dos 65 anos, representa importante alteração demográfica deste século. Estima-se que, atualmente, a população geriátrica dos Estados Unidos da América e do Reino Unido represente 12% da população total^{1,2}. Essa proporção deverá crescer substancialmente nas próximas décadas tanto em países industrializados, como em desenvolvimento. O segmento populacional acima dos 80 anos é o de mais rápido crescimento na sociedade americana¹.

A prevalência de doenças crônicas nos idosos é maior do que em outras faixas etárias; mais de 80% dos idosos têm ao menos uma doença crônica³. Como um grupo, idosos requerem cuidados médicos e terapêuticos mais freqüentes e utilizam os serviços de saúde em maior escala do que indivíduos mais jovens. Nos Estados Unidos e Reino Unido, são responsáveis por 25 a 30% das despesas nacionais com saúde^{2,3}.

Idosos consomem proporcionalmente cerca de três vezes mais medicamentos e utilizam-nos por períodos de tempo mais prolongados, do que as faixas etárias menores⁴. Não apenas o tratamento medicamentoso é comum em idosos, como o uso simultâneo de múltiplas drogas, é a regra ao invés de exceção^{5,6}, predispondo à ocorrência de interações medicamentosas. Drogas cardiovasculares e psicotrópicas, que tendem a apresentar índice terapêutico/tóxico relativamente baixo, incluem-se entre as mais comumente prescritas à população geriátrica⁷. Alterações da farmacocinética e farmacodinâmica associadas ao processo de envelhecimento, larga flutuação dose-resposta, reações atípicas às drogas e não observância dos esquemas terapêuticos podem contribuir à toxicidade medicamentosa no idoso. Ademais, em relação a uma variedade de novas drogas cardiovasculares, os conhecimentos são incompletos nos idosos, devido a sua exclusão virtualmente sistemática dos ensaios terapêuticos, seja pela própria limitação da idade nos critérios de inclusão, seja pela presença de doenças associadas. Por todas essas razões, efeitos colaterais e reações adversas às drogas, além de interações medicamentosas, são mais comuns e mais severas no idoso⁸⁻¹².

A freqüência das complicações iatrogênicas que

requerem hospitalização aumenta com a idade e a terapêutica múltipla. Em estudo multicêntrico britânico incluindo clínicas geriátricas, 10% das admissões hospitalares relacionavam-se ao menos parcialmente a efeitos adversos das drogas¹⁰. Pesquisa realizada nos hospitais de Belfast, abrangendo 1160 pacientes consecutivos, registrou incidência global de reações adversas igual a 10,2%; nessa mesma série, a proporção foi de 6,3% nos pacientes abaixo dos 60 anos, 15,4% acima dos 60 e 20,3% acima dos 70 anos⁹.

A idade representa, pois, fator de risco no desenvolvimento da toxicidade medicamentosa e deve ser considerada importante variável quando se prescrevem agentes terapêuticos^{13,14}.

Em qualquer idade e mais especialmente no idoso, o tratamento medicamentoso racional deve basear-se em diagnóstico(s) preciso(s), afim de que utilizem as drogas mais apropriadas a cada caso. Entretanto, vários fatores podem obscurecer o diagnóstico nos pacientes geriátricos, quais sejam, manifestações atípicas das doenças, dificuldade em distinguir os sinais patológicos das alterações associadas ao envelhecimento e em diferenciar os sintomas das diversas doenças crônicas que podem coexistir. Em presença de terapia múltipla, sobretudo, devem ser escolhidas drogas e doses que permitam índice risco/benefício ótimo, ou pelo menos satisfatório.

Para prescrever adequadamente ao idoso, obter o benefício terapêutico máximo com o mínimo de efeitos colaterais e reações adversas, é necessário conhecer as alterações fisiológicas, metabólicas e estruturais inerentes ao processo de envelhecimento, as quais podem influenciar a farmacocinética e a farmacodinâmica, a resposta terapêutica e tóxica às drogas, de forma clinicamente importante^{4,6,7,12,15-25}.

ALTERAÇÕES FARMACOCINÉTICAS RELACIONADAS À IDADE

A farmacocinética envolve a análise quantitativa das relações entre o organismo e a droga, ou seja, estuda o destino da droga no organismo. Define em termos fisiológicos e em modelos matemáticos como as drogas são absorvidas, distribuídas, metabolizadas e excretadas.

Para produzir efeito farmacológico, a droga e/ou

Instituto "Dante Pazzanese" de Cardiologia. Chefe da Seção de Cardiologia Clínica *

*Docente-livre de Clínica Médica da Universidade Federal de Goiás.

seus metabolitos ativos devem atingir o local específico de ação, o sítio receptor tissular. O efeito farmacológico resulta, em última instância, da interação da droga com seus receptores tissulares. A proporção da dose administrada que atinge os receptores é o resultado final de importantes processos biológicos, sequenciais e/ou simultâneos, que compreendem absorção, distribuição tissular, ligação às proteínas plasmáticas, metabolismo (biotransformação) e excreção do organismo.

A interrelação entre esses processos biológicos,

cuja dinâmica determine o início, intensidade e duração da ação da droga, sua concentração plasmática e nos receptores tissulares, está esquematizada na figura 1. Todos esses processos podem ser, e freqüentemente o são, influenciados pelos efeitos primários e secundários do envelhecimento, doenças múltiplas associadas, administração de diversas drogas simultaneamente e respectivas interações^{7,16-18}.

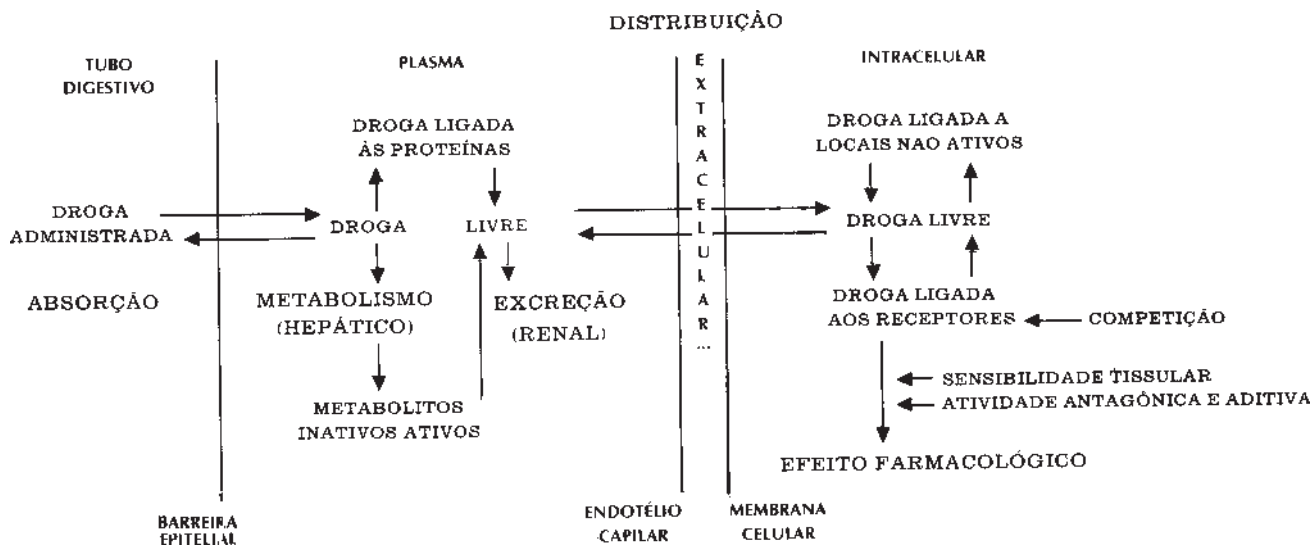


Fig 1—Representação esquemática dos processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção das drogas, até a ligação aos receptores e efeito farmacológico.

Absorção

A absorção de uma droga depende da preparação farmacêutica e da anatomia e fisiologia dos locais de absorção, habitualmente o aparelho gastrointestinal. Os efeitos do envelhecimento sobre a função gastrointestinal e suas conseqüências no processo de absorção de drogas não estão ainda suficientemente esclarecidos. Entretanto, diversas alterações anatômicas e fisiológicas que eventualmente interferem com a absorção de drogas, no idoso, foram identificadas^{7,16-18}.

1) Redução do fluxo salivar e do conteúdo de pítalina da saliva e alterações da mucosa bucal, que poderiam comprometer a absorção de comprimidos bucais ou sublinguais.

2) Alterações da atividade peristáltica do esôfago, que contribuiriam à absorção menos consistente e mais lenta.

3) Modificações dietéticas e nutricionais, favorecendo a redução dos níveis de albumina plasmática.

4) Redução da acidez do suco gástrico, resultando em elevação do pH gástrico. O pH ácido do estômago usualmente facilita a solubilização das drogas para absorção no intestino. Hipo ou acloridria ocorre mais fre-

qüentemente em idosos. Essa alteração no meio gástrico é acompanhada por diminuição geral do volume de fluidos no tracto gastrointestinal. Ambas as alterações interfeririam com a absorção de drogas fracamente solúveis.

5) Retardo no esvaziamento gástrico e redução generalizada da motilidade digestiva, podem modificar a absorção em ambos os sentidos, aumentando-a ou diminuindo-a.

6) Decréscimo da capacidade funcional e do número de células de absorção gastrointestinal, bem como de certos sistemas de transporte ativo da mucosa.

7) Comprometimento do fluxo sanguíneo mesentérico e esplâncnico, que pode reduzir-se em até 40% no idoso.

Todas essas alterações tendem a induzir, em última instância, a menor velocidade de absorção. Contudo, embora o envelhecimento possa influenciar a absorção de drogas, admite-se que o aparelho gastrointestinal do idoso mantenha sua integridade anatômica e funcional, de modo que os efeitos finais no processo de absorção não sejam clinicamente importantes^{7,26}. Outrossim, poucas drogas são absorvidas por transporte ativo; a maioria o é por difusão passiva, processo não influenciado

significativamente pelas modificações acima descritas

Distribuição

Uma vez absorvida, a droga distribui-se através do organismo. A distribuição é influenciada por fatores orgânicos (estruturais) e fisiológicos, como peso e composição corpórea, débito cardíaco, fluxo sanguíneo regional e nível das proteínas plasmáticas, além de certas propriedades físico-químicas da droga, como solubilidade e afinidade tissular. As concentrações de cada droga são diferentes nos diversos tecidos.

Em farmacocinética utiliza-se o volume de distribuição aparente (Vda), que é o volume no qual a droga parece estar distribuída em concentração igual à do plasma ou sangue. O Vda não corresponde a um verdadeiro compartimento anatómico, mas apenas a um espaço teórico. Inclui fluidos orgânicos totais, fluidos extra e intracelulares, bem como os tecidos nos quais a droga se distribui. O valor do Vda depende da maior ou menor ligação protéica, das ligações tissulares e da solubilidade lipídica ou aquosa relativa da droga. Drogas lipossolúveis são atraídas principalmente pelos tecidos adiposos. Tais drogas, bem como as que apresentam fraca ligação protéica e as que se ligam intensamente aos receptores tissulares, apresentam Vda relativamente elevado. De outra parte, drogas que se ligam importantemente às proteínas plasmáticas permanecem primariamente no espaço vascular e exibem Vda relativamente baixo.

As concentrações plasmáticas e tissulares de uma droga, após absorção, aumentam exponencialmente, seguindo a fase de distribuição inicial (fase alfa) e, depois, a fase de eliminação (fase beta). A droga continua a acumular-se até que o valor de acúmulo se equilibre com a velocidade de eliminação. Nesse ponto, atinge-se o platô ou estado de equilíbrio.

O Vda para cada droga é uma proporcionalidade relativamente constante. Para drogas com cinética de primeira ordem, isto é, cuja velocidade de eliminação é diretamente proporcional à concentração plasmática em qualquer momento, o Vda pode ser calculado a partir de dados obtidos após administração intravenosa (IV), seguindo a fórmula:

$$Vda = \frac{\text{Quantidade total da droga no organismo no tempo T}}{\text{Concentração plasmática no tempo T}}$$

quando ambas estão em equilíbrio. O aumento do Vda reduz a concentração plasmática máxima de uma droga após administração IV em bolo ou dose oral única⁷. O Vda é importante determinante da velocidade de eliminação e, conseqüentemente, da duração dos efeitos farmacológicos²⁷. A velocidade de eliminação é função, também, do "clearance" da droga. Clearance é o volume de sangue ou plasma do qual a droga é removida na unidade de tempo. O tempo requerido para que a concentração plasmática de uma droga se reduza à metade

é a **meia-vida de eliminação** (T1/2) Seu valor relaciona-se inversamente com o clearance da droga, segundo a fórmula:

$$T1/2 = (0,693 \times Vda)/\text{clearance}$$

Admite-se, em geral, que cinco vezes a meia-vida de qualquer droga é o tempo requerido para alcançar o estado de equilíbrio dos níveis plasmáticos; e que 97% de uma droga são eliminados após tempo equivalente.

Com o envelhecimento, observa-se redução da água corpórea total, tanto em termos absolutos como em porcentagem do peso corpóreo (cerca de 15% quando se compara indivíduo de 80 com de 20 anos)²⁸, e do volume plasmático. A massa muscular e a massa celular média, em relação ao peso corpóreo, também diminuem, enquanto a proporção de gordura aumenta com a idade²⁹. A redução e redistribuição do débito cardíaco, o aumento do tempo de circulação e doenças cardiovasculares podem também interferir com a distribuição da droga no idoso³⁰.

Em síntese, diversos fatores que influenciam o Vda das drogas modificam-se com a idade e também é freqüentemente difícil estabelecer relação confiável entre tais alterações e o Vda de determinada droga. Os dados da literatura são conflitantes⁷. Em geral, drogas primariamente hidrossolúveis têm Vda diminuído no idoso e níveis plasmáticos mais elevados podem ser esperados^{15,16}. De outra parte, o Vda das drogas primariamente lipossolúveis aumenta no idoso, com prolongamento potencial da duração de ação e da meia-vida de eliminação. Entretanto, o clearance poderá não ser afetado, pois a maioria das drogas lipossolúveis é depurada principalmente por via metabólica.

Ligação às Proteínas Plasmáticas

Ligação protéica, processo de adsorção de drogas na superfície das proteínas plasmáticas, é interação reversível de uma droga (molécula relativamente pequena) com uma proteína (macromolécula). Em qualquer momento, certa porcentagem da droga no sangue está ligada às proteínas plasmáticas, as quais, devido ao tamanho, não podem difundir-se através das paredes capilares para atingir os locais de ação ou receptores tissulares. A "droga ligada" não está, portanto, sujeita a metabolismo ou eliminação e mantém-se em constante equilíbrio reversível com a "droga livre". Parte do complexo droga-proteína dissocia-se continuamente, à medida que a droga livre se difunde para fora do sangue, através das membranas capilares. Somente a fração livre está em equilíbrio com os tecidos orgânicos e, portanto, apenas ela é farmacologicamente ativa⁷.

A principal proteína plasmática responsável pela ligação da maioria das drogas é a albumina, porém, outras proteínas, como globulinas, lipoproteínas e glicoproteínas, especialmente a alfa₁-glicoproteína ácida, participam do processo.

Entre as drogas cardiovasculares com elevada liga-

ção protéica (maior do que 80%) incluem-se: digitoxina, quinidina, propranolol, furosemide, clortalidona, es-pironolactona, acetazolamida, hidralazina, prazosin, bishidroxicumarina, warfarin sódico, fenitoína e ácido acetilsalicílico.

Em idosos, a concentração da albumina plasmática reduz-se de 15 a 20%, em comparação com indivíduos abaixo dos 40 anos^{31,32}. Além da redução primária da albumina plasmática, a hipoalbuminemia nos idosos pode resultar de causas secundárias, como he-patopatia crônica, infecções, infarto miocárdico agudo, 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, acima do previsto em condições normais³³ e, conseqüentemente, efeitos farmacológicos mais intensos para qualquer dose administrada, com maior potencialidade de efeitos colaterais. De outra parte, seria de esperar, no idoso, eliminação mais acelerada das drogas com alta ligação protéica, porque os níveis mais elevados da fração livre estão sujeitos a metabolismo e excreção mais intensos. Entretanto, outros fatores devem influir em sentido oposto, pois a velocidade de eliminação de diversas drogas com alta ligação protéica não sofre alteração ou mesmo se reduz, na população geriátrica³⁴.

Metabolismo

Drogas são removidas do organismo por dois mecanismos principais, metabolismo e excreção renal. A maioria delas sofre transformação metabólica mais ou menos acentuada (biotransformação). Esse processo ocorre principalmente no fígado, porém outros tecidos podem estar envolvidos. A biotransformação resulta comumente em metabolitos mais polares do que a droga-mãe e, por isso, mais rapidamente eliminados pelos rins.

Metabolitos são em geral compostos menos ativos ou inativos do ponto de vista farmacológico. Entretanto, alguns metabolitos podem ser farmacologicamente mais ativos do que a droga-mãe, de modo que os efeitos nem sempre terminam com o metabolismo desta. A velocidade de metabolização de uma droga pode influir em sua eficácia e/ou toxicidade, bem como na duração dos efeitos. A redução do processo resulta em acúmulo da droga e maior toxicidade; o aumento pode induzir a resposta farmacológica inadequada.

O grau de metabolismo hepático que ocorre em seguida à absorção, durante o transporte inicial da droga no tracto gastrointestinal à circulação geral, é chamado **metabolismo de primeira passagem** ou eliminação pré-sistêmica. A **biodisponibilidade** de uma droga—relação entre concentração sanguínea atingida após administração de determinada dose por via oral e pela mesma dose por via intravenosa—varia com o efeito de primeira passagem. Drogas com elevado metabolismo he-

pático apresentam baixa disponibilidade sistêmica, quando administradas oralmente. Teoricamente, isto pode ser superado pelo aumento das doses, porém, outra consequência do fenômeno é a grande variação individual dos níveis plasmáticos e da resposta farmacológica. Propranolol, verapamil, dinitratos, lidocaína, metildopa, labetalol, isoproterenol e terbutalina encontram-se entre as drogas cardiovasculares sujeitas a alto metabolismo de primeira passagem.

O envelhecimento pode comprometer a atividade metabólica do fígado em consequência de três fatores principais: redução da massa, da atividade enzimática e do fluxo sanguíneo hepáticos.

A massa hepática e o número de células funcionantes diminuem a partir da quinta ou sexta décadas da vida. Porém, como o fígado tem grande reserva de massa celular e de função, é pouco provável que essa alteração influencie o metabolismo de drogas de forma clinicamente significativa³⁵.

O fluxo sanguíneo hepático, que é o mais importante determinante do clearance para muitas drogas, diminui com a idade (cerca de 40% dos 25 aos 75 anos)^{30,36}. Em consequência, drogas 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 metabolismo, em idosos^{37,38}.

Ademais, a atividade dos sistemas enzimáticos hepáticos responsáveis pelo metabolismo de drogas, especialmente as enzimas microsossomais induzíveis envolvidas em mecanismos de oxidação e redução, declinam no idoso^{39,40}. Contudo, dados conflitantes foram relatados e pode haver variações consideráveis entre indivíduos da mesma faixa etária.

Essas alterações do fluxo sanguíneo e da atividade enzimática hepática, isoladamente ou em associação, resultam habitualmente em aumento da meia-vida plasmática e podem exercer significativo efeito na velocidade de eliminação de drogas lipofílicas do organismo.

Entre as drogas cardiovasculares eliminadas predominantemente por metabolismo hepático incluem-se lidocaína, tocainida, encainida e quinidina; propranolol, metoprolol, pindolol e labetalol; hidralazina, prazosin, minoxidil, metildopa, clonidina e captopril; verapamil, diltiazem e nifedipina; nitroglicerina e dinitrato de isosorbida; warfarin sódico³⁴.

Excreção

Embora algumas drogas possam ser excretadas através do suor, lágrimas e diversas secreções do tubo digestivo, o rim constitui a principal ou única via de eliminação para a maioria delas.

Alterações da estrutura e da função renais ocorrem com o envelhecimento, mesmo na ausência de nefropatia⁴¹. Entre a quarta e oitava décadas, os rins perdem aproximadamente 20 a 25% de sua massa, com maior

comprometimento da córtex do que da medula⁴². O número de glomerulos e de células tubulares também diminui com a idade, com grandes variações individuais⁷. Alterações glomerulares fibróticas e tubulares degenerativas, além de vasculares, podem ocorrer após os 70 anos⁷.

O fluxo sanguíneo renal declina progressivamente (cerca de 10% por década), após a quinta década⁴¹ em parte devido à redução e redistribuição do débito cardíaco. A velocidade de filtração glomerular também se reduz gradativamente em função do envelhecimento normal; de 100 a 120 ml/min aos 40 anos, para 60 a 70 ml/min aos 85 anos. Paralelamente, declina a capacidade excretora tubular.

Apesar da diminuição da velocidade de filtração glomerular no idoso, a creatinina sérica pode permanecer normal porque, como a massa muscular corpórea diminui, a produção de creatinina é reduzida. Em consequência, valores normais de creatinina sérica no idoso não indicam necessariamente filtração glomerular normal. A avaliação do clearance de creatinina reflete melhor a função renal nessa faixa etária.

Alterações da função renal relacionadas à idade representam provavelmente o principal fator responsável pela modificação dos níveis plasmáticos das drogas no idoso. Isoladamente, podem antecipar a necessidade de redução das doses de 30 a 50% na população geriátrica, especialmente de drogas eliminadas primariamente pelos rins. Entre as drogas cardiovasculares com clearance renal elevado incluem-se a digoxina, procainamida e seu metabolito n-acetilprocainamida, disopiramida e enalapril; com clearance renal inter mediário, nadolol, atenolol, acebutolol, tocainida, clonidina e captopril³⁴.

Embora a absorção, distribuição, metabolismo e excreção das drogas sejam inequivocamente afetados em alguns aspectos específicos pelo envelhecimento, é difícil avaliar com precisão o impacto desses fatores, considerados em conjunto, na ação farmacológica das drogas em determinado paciente. Os conhecimentos sobre a farmacocinética, importantes que sejam na prescrição medicamentosa ao idoso, não dispensam a observação clínica cuidadosa para o ajuste das doses em cada caso.

ALTERAÇÕES DA FARMACODINÂMICA RELACIONADAS À IDADE

A farmacodinâmica descreve a resposta do organismo às drogas, isto é, os efeitos farmacológicos, terapêuticos e tóxicos. A resposta farmacológica reflete a capacidade da droga livre em reagir com componentes específicos das células e iniciar a ação. Há evidências crescentes de que a idade pode alterar também a farmacodinâmica e a responsividade às drogas, em consequência de alterações na sensibilidade dos receptores tissulares e de diferenças órgão-específicas^{23,43,44}. Essas alterações seriam responsáveis por diferenças na resposta farmacológica, entre idosos e adultos jovens, para con-

centração plasmática e meia-vida similares de uma determinada droga, não explicáveis se se considerasse apenas a relação concentração plasmática/efeito. Assim, estudos demonstraram que idosos são mais sensíveis aos efeitos da benzodiazepina no sistema nervoso central⁴³ e aos efeitos anticoagulantes do warfarin sódico⁴⁵.

As funções do sistema nervoso autônomo são afetadas pelo envelhecimento, observando-se: elevação dos níveis de noradrenalina plasmática^{45,47}; declínio da sensibilidade dos barorreceptores⁴⁸; respostas deprimidas do sistema beta-adrenérgico, tanto aos agonistas como aos antagonistas⁴⁹⁻⁵¹. A dose de isoproterenol necessária para produzir determinado aumento da frequência cardíaca aumenta com a idade⁴⁹. Por outro lado, efeitos beta-bloqueadores são menos intensos em idosos.

Embora resultados conflitantes tenham sido publicados inicialmente, investigações mais recentes indicam que a densidade dos beta-receptores nos linfócitos, em idosos, é semelhante à de indivíduos mais jovens^{52,53}. Contudo, as membranas dos linfócitos em idosos apresentariam declínio da atividade da adenil-ciclase ativada pelo isoproterenol^{50,54}. Esse fenômeno sugere desacoplamento do sistema adenilciclase-adrenorreceptor, ou defeito funcional pós-receptor⁵⁵, que seria o processo subjacente à menor sensibilidade do sistema beta-adrenérgico no idoso.

Não está esclarecido, ainda, se a responsividade diminuída ocorre em todos os tecidos que têm receptores beta. Ademais, receptores beta centrais podem comportar-se diferentemente dos receptores periféricos⁵⁶.

Convém lembrar que o clearance dos beta-bloqueadores é reduzido no idoso, devido às alterações da função hepática e renal, resultando em maior concentração plasmática e meia-vida de eliminação prolongada⁵⁹. Por isso, os efeitos finais de um agonista ou antagonista beta-adrenérgico são difíceis de prever em determinado paciente; as doses devem ser ajustadas principalmente com base na resposta terapêutica e efeitos colaterais.

O sistema alfa-adrenérgico apresenta, também, responsividade atenuada com o envelhecimento⁵⁷. Observou-se declínio idade-dependente do número de receptores alfa-2 em plaquetas humanas⁵³, fenômeno consistente com os níveis elevados de noradrenalina relatados em idosos.

DROGAS CARDIOVASCULARES

Glicosídeos Cardiotônicos

O coração idoso responde menos aos efeitos inotrópicos dos glicosídeos cardiotônicos, sem redução concomitante dos efeitos tóxicos; ao contrário, idosos são mais suscetíveis à intoxicação digitalica⁶⁰.

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 da droga e aumentar proporcionalmente a meia-vida plasmática⁶⁶. A redução do Vda, devido à di-

minuição da massa muscular corpórea, associa-se a maior concentração miocárdica para a mesma dose; a menor ligação protéica resulta em maior proporção de droga livre. As alterações da função renal representam, porém, o fator mais importante que influencia a farmacocinética da digoxina no idoso⁶². Sendo a excreção de digoxina mais dependente de mecanismos hepáticos do que renais, o emprego desse glicosídeo tem indicação preferencial em presença de insuficiência renal.

Os digitálicos têm índice terapêutico/tóxico muito baixo; pequenos aumentos dos níveis séricos acima do limite terapêutico podem induzir a 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, supraventriculares e vários graus de bloqueio sinoatrial e atrioventricular⁶³.

A intoxicação digitálica é mais freqüente na população geriátrica. Os seguintes fatores podem estar envolvidos: menor resposta inotrópica positiva; maior sensibilidade do miocárdio à droga, provavelmente em conseqüência da depleção miocárdica de potássio e magnésio; comprometimento da função renal (digoxina) ou hepática (digitoxina); e hipopotassemia.

A depleção do potássio resulta habitualmente de terapêutica diurética, porém deve ter-se em mente que a ingestão de potássio por idosos aparentemente saudáveis se situa frequentemente abaixo dos níveis recomendados, devido à seleção de alimentos com baixo teor desse íon. O magnésio também se depleta durante a terapêutica diurética e a experimentação animal tem demonstrado que arritmias induzidas por digitálicos podem ser corrigidas pela administração de magnésio.

A monitorização dos níveis séricos da digoxina representa método racional para manutenção dos limites terapêuticos (1,9 a 2,5 ng/ml) e orientação da posologia, porém não exclui a observação clínica de cada caso, relacionada aos efeitos terapêuticos e tóxicos. Em verdade, os sinais clínicos são tão ou mais importantes que os níveis séricos da droga, para avaliar a toxicidade⁶⁴.

Habitualmente, a dose diária de digoxina no idoso situa-se ao redor de 0,125 mg. Em presença de insuficiência renal, as doses devem ser ainda menores. A beta-metil digoxina, na dose diária de 0,1 a 0,2 mg, é boa opção.

Os cuidados na administração dos digitálicos à população geriátrica receberam especial atenção nos últimos anos. A idade não constitui contra-indicação ao emprego dos digitálicos, desde que haja indicação precisa e as doses sejam ajustadas às alterações farmacocinéticas e interações medicamentosas. Contudo, alguns estudos⁶⁵⁻⁶⁷ indicaram que, na maioria dos idosos sob uso

crônico de digitálicos, a droga pode ser suprimida sem agravamento do quadro clínico, sugerindo que seu emprego estaria sendo desnecessário.

Múltiplas interações podem ocorrer quando a digoxina é administrada simultaneamente com outras drogas cardioativas⁶⁹. Todos os preparados de quinidina reduzem o clearance renal da digoxina em cerca de 50% e o volume de distribuição em menor intensidade⁶⁹⁻⁷⁰, implicando, por si só, em diminuição da dose em cerca de 30%. Arritmias de alto risco podem resultar se a interação não for considerada e doses plenas administradas. Verapamil retarda o clearance renal da digoxina e provoca aumento de 50% aproximadamente nos níveis séricos da droga, porém arritmias ventriculares não foram observadas^{71, 72}. Nifedipina⁷³ e diltiazem⁷⁴ parecem não alterar significativamente as concentrações da digoxina. Amiodarona^{75,76} e espironolactona⁷⁰ aumentam também os níveis séricos da digoxina, por comprometer sua secreção tubular renal⁶⁸.

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 pelos seguintes fatores: redução da água corpórea total e do volume plasmático ocorre com o envelhecimento; declínio da capacidade de concentração nos túbulos, à medida que a massa renal diminui; ingestão de líquidos muitas vezes insuficiente; perdas adicionais podem ocorrer por febre, vômito ou diarreia. A depleção volumétrica acentua a redução do débito cardíaco, induzindo a 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) são mais propensos a provocar hipopotassemia no idoso devido a que a ingestão dietética de potássio tende a ser reduzida; a absorção gastrointestinal pode estar diminuída; a redução da massa muscular pode baixar adicionalmente as reservas totais de potássio do organismo⁷⁷. Diuréticos poupadores de potássio (espironolactona, trianterene e amiloride) podem provocar hiperpotassemia, especialmente em idosos com insuficiência renal. O uso prolongado de espironolactona, sobretudo em associação com digitálicos, induz frequentemente ao aparecimento de ginecomastia.

Idosos são mais predispostos também a apresentarem hiponatremia, favorecida pela redução da velocidade de filtração glomerular, uma alteração da função renal inerente ao processo de envelhecimento. Deve ser

considerada ainda a possibilidade de ocorrência de hipocloremia e alcalose metabólica.

Hiperazotemia, hiperuricemia, hiperglicemia ou exacerbação de diabetes mellitus subclínico, efeitos colaterais suscetíveis de ocorrerem com o uso de diuréticos em qualquer idade, são mais frequentes em idosos. Como o efeito diabetogênico dos diuréticos relaciona-se, ao menos parcialmente, à depleção de potássio, suplementação adequada do íon pode atenuar essa reação adversa. A sobrecarga vesical pode ocasionar retenção urinária em presença de hipertrofia prostática, ou incontinência em pacientes predispostos.

Não obstante essas potenciais inconveniências, diuréticos continuam sendo amplamente utilizados na terapêutica da insuficiência cardíaca, condição na qual são frequentemente indispensáveis, e da hipertensão arterial sistêmica do idoso, porque os efeitos colaterais e reações adversas podem ser minimizados por seu emprego judicioso⁷⁸. Pelo menos três grandes ensaios clínicos—The Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension⁷⁹, European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly (EWPHE)⁸⁰ e Hypertension Detection and Follow-up Program (HDFP)⁸¹—nos quais diurético foi droga de primeira escolha, evidenciaram que a redução da pressão arterial em pacientes acima dos 60 anos associou-se a uma significativa diminuição da morbimortalidade cardiovascular, com boa tolerância medicamentosa. Outros estudos^{82,83} demonstraram a eficácia e relativa segurança da terapêutica diurética em baixas doses na hipertensão arterial do idoso.

A administração de diuréticos à população geriátrica deve iniciar-se com doses pequenas, aumentadas gradativamente, monitorizando-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, melhor tolerados do que diuréticos de alça; devem ser preferidos no tratamento a longo prazo da hipertensão arterial. Diuréticos de alça (furosemida e bumetanida) são mais úteis em presença de insuficiência cardíaca ou renal, pela capacidade de redistribuírem o fluxo sanguíneo e diminuírem a resistência vascular renal.

Bloqueadores Beta-Adrenérgicos

As respostas cardiovasculares, tanto aos agonistas como aos antagonistas beta-adrenérgicos, são atenuadas em idosos; paradoxalmente, reações adversas aos beta-bloqueadores são mais frequentes nessa faixa etária^{7,12,22,56,84}.

A redução do metabolismo hepático, tanto por diminuição do fluxo sanguíneo como da atividade enzimática, eleva a concentração sanguínea e prolonga a meia-vida de eliminação dos beta-bloqueadores excreta-

dos primariamente pelo fígado, como propranolol e metoprolol. Alterações farmacocinéticas similares verificam-se com os beta-bloqueadores eliminados primariamente pelos rins, como atenolol e nadolol, devido à redução do clearance renal no idoso; e com o timolol e pindolol, parcialmente metabolizados pelo fígado e excretados pelos rins. Em geral, para a mesma dose de beta-bloqueador administrada, os níveis plasmáticos são mais elevados e a meia-vida de eliminação prolongada, em idosos^{59,85,86}. Em consequência, as doses desses medicamentos na população geriátrica devem ser menores e menos frequentes do que na população geral.

Os efeitos colaterais gerais dos beta-bloqueadores—astenia, fadiga, letargia, depressão, distúrbios do sono, broncoespasmo—e os relacionados ao aparelho cardiovascular—bradicardia, bloqueio atrioventricular (BAV), depressão miocárdica e distúrbios da circulação periférica—são mais acentuados em idosos. Os beta-bloqueadores cardiosseletivos (metoprolol, atenolol, acebutolol), por bloquearem em menor grau os receptores beta-2, e os providos de atividade simpaticomimética intrínseca—ASI—(pindolol e mepindolol) são menos propensos a causar broncoespasmo e distúrbios da circulação periférica e mascaram menos a reação hipoglicêmica aos antidiabéticos. A ASI pode ser particularmente importante no idoso, ao diminuir os riscos de bradicardia, BAV, depressão miocárdica e redução do débito cardíaco⁸⁷. Os agentes hidrossolúveis (nadolol, atenolol e pindolol) parecem apresentar menores efeitos colaterais relacionados ao sistema nervoso central do que os lipossolúveis (propranolol e metoprolol), que atravessam a barreira hemato-líquórica.

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 arteríolas⁸³. Talvez devido a essas características, os beta-bloqueadores sejam pouco eficientes no tratamento da hipertensão arterial do idoso, como monoterapia, ao contrário do que ocorre nos hipertensos mais jovens. Entretanto, a associação de diurético e beta-bloqueador, em pequenas doses, é eficaz e bem tolerada na maioria dos casos.

As indicações dos beta-bloqueadores na insuficiência coronária do idoso são as mesmas de outras faixas etárias³⁸. 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 a principal indicação. A associação de taquiarritmias supraventriculares, síndrome hiperkinética e hipertensão arterial, favorece também a indicação dos beta-bloqueadores.

Como regra, o tratamento beta-bloqueador no idoso deve ser iniciado em doses pequenas (p. ex: propra-

nolol, 20 mg, duas vezes ao dia), aumentadas gradativamente, de acordo com a resposta terapêutica, efeitos colaterais e reações adversas.

Bloqueadores dos Canais de Cálcio

Os bloqueadores dos canais de cálcio são amplamente empregados no tratamento da insuficiência coronária em suas diversas modalidades clínicas—angina estável, angina instável e angina vasoespástica—, da hipertensão arterial e taquiarritmias supraventriculares⁹⁰.

Os compostos disponíveis para uso clínico—verapamil, diltiazem e nifedipina—, especialmente os dois primeiros, apresentam clearance reduzido e meia-vida de eliminação mais prolongada, no idoso, do que em indivíduos mais jovens. Conseqüentemente, idosos requerem doses relativamente menores de bloqueadores dos canais de cálcio para alcançar os mesmos benefícios terapêuticos⁹². Em geral, são suficientes as seguintes doses: nifedipina, 10 mg três vezes ao dia; verapamil, 80 mg duas a três vezes; diltiazem, 30 a 60 mg três vezes.

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 bloqueadores dos canais de cálcio são particularmente úteis nessa circunstância⁸⁸. Paralelamente, esses compostos aumentam o fluxo sanguíneo nos territórios coronário, cerebral e renal, mais suscetível de comprometimento na população geriátrica.

Os efeitos colaterais dos bloqueadores dos canais de cálcio em idosos são similares aos observados em outras faixas etárias⁹⁰, com algumas características especiais. Astenia, fadiga muscular e edema periférico (sobretudo com nifedipina) são mais frequentes. Nifedipina provoca menor aumento reflexo da frequência cardíaca e maior tendência à hipotensão ortostática em idosos, do que em indivíduos mais jovens. Verapamil e diltiazem, em doses elevadas, podem favorecer a ocorrência de bradicardia, bloqueio atrioventricular e depressão miocárdica. Obstipação é mais suscetível de ocorrer, sobretudo 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. As doses empregadas não diferem importantemente das habituais, porém, deve ser lembrado que idosos são mais vulneráveis aos episódios de tontura, fraqueza e hipotensão ortostática provocados por esses medicamentos, especialmente após administração sublingual⁹³. É recomendável, pois, utilizar inicialmente doses menores, aumentando-as gradativamente, conforme a resposta terapêutica e efeitos colaterais.

Em geral, idosos são menos tolerantes aos efeitos

vasodilatadores, na medida em que os ajustes autonômicos tendem a ser menos rápidos⁹⁴. Essa redução da capacidade homeostática parece devida ao comprometimento da responsividade alfa-adrenérgica com a idade⁵⁷, às alterações da função dos barorreceptores, à menor sensibilidade da estimulação beta-adrenérgica e à maior dependência da função ventricular esquerda das pressões de enchimento do coração²⁴. Vasodilatadores potentes, como nitratos e nifedipina, podem ser menos tolerados, do ponto de vista da hipotensão ortostática, do que beta-bloqueadores e outros bloqueadores dos canais de cálcio⁶³.

Simpatolíticos de Ação Central

Agentes que reduzem a atividade simpática do sistema nervoso central, como metildopa, clonidina e guanabenz, são anti-hipertensivos eficazes no idoso, sobretudo quando utilizados em associação com diurético^{87,95}.

Metildopa induz à síntese da alfa-metilnoradrenalina, que estimula os receptores alfa-adrenérgicos centrais, reduzindo a descarga simpática do sistema nervoso central⁹⁶. A queda da pressão arterial resulta principalmente da redução da resistência vascular periférica, com efeito mínimo no débito cardíaco. A droga não diminui o fluxo sanguíneo renal, nem a velocidade de filtração glomerular. Os níveis de renina plasmática usualmente baixam. Essas características são favoráveis, no idoso com insuficiência renal ou doença vascular cerebral. Entretanto, alguns efeitos colaterais, como hipotensão ortostática, retenção de sódio e água, cefaléia, astenia, sedação, sonolência e depressão psíquica, são mais frequentes em idosos.

A posologia da metildopa na população geriátrica é menor do que a habitualmente empregada: 250 a 500 mg diariamente, principalmente à noite, para evitar a sonolência diurna e combater a insônia.

Os efeitos anti-hipertensivos da **clonidina** resultam da estimulação dos receptores alfa pós-sinápticos nos centros vasomotores cerebrais, atenuando a descarga simpática central⁹⁶. A resistência vascular periférica baixa, a frequência cardíaca diminui e o débito cardíaco pode ser moderadamente reduzido em posição supina, porém tende a voltar aos níveis basais com a continuidade da medicação.

Clonidina não afeta o fluxo sanguíneo renal nem a filtração glomerular. Hipotensão ortostática é leve e pouco comum. Os efeitos colaterais mais frequentes entre os idosos são similares aos da metildopa. Hipertensão rebote pode ocorrer quando se interrompe bruscamente a administração da droga. Posologia média no idoso: 0,1 a 0,2 mg diariamente, sobretudo à noite.

O **guanabenz** é também agonista dos receptores alfa-adrenérgicos centrais, com mecanismo de ação anti-hipertensiva similar ao da metildopa e clonidina⁹⁶. Entretanto, não provoca retenção de sódio e água e a hipertensão postural é pouco frequente e discreta.

Rebote hipertensivo pode ocorrer com a interrup-

ção brusca do tratamento. Posologia no idoso: 4 a 8 mg, diariamente.

A frequência da hipotensão ortostática aumenta com a idade, bem como com a presença de distúrbios neurológicos e metabólicos⁹⁷. Mais do que em hipertensos jovens, a pressão arterial no idoso deve ser medida tanto em posição supina como erecta, para prevenir o aparecimento de reações indesejáveis.

Prazosin

Prazosin reduz a resistência vascular periférica e a pressão arterial pelo bloqueio seletivo dos receptores alfa-adrenérgicos pós-sinápticos (alfa-1). Dilata tanto os vasos de resistência (arteríolas), como os de capacitância (veias). Não afeta significativamente o débito cardíaco, frequência cardíaca, fluxo sanguíneo renal e velocidade de filtração glomerular. É eficaz no tratamento da hipertensão arterial no idoso, porém pode causar significativa hipotensão ortostática e outros efeitos colaterais, como cefaléia, tontura, astenia e fadiga, que limitam seu emprego⁹⁸. Ademais, como o prazosin liga-se avidamente às proteínas plasmáticas, pode ocorrer interação com outras drogas que também apresentam elevada ligação protéica.

Inibidores da Enzima Conversora

Inibidores da enzima conversora (IEC) atuam como agentes anti-hipertensivos provavelmente pelo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona, porém outros mecanismos podem ser relevantes, como aumento da bradicinina circulante e das prostaglandinas vasodilatadoras secretadas pelos rins⁹⁹. Esses agentes são eficazes em baixar a pressão arterial em idosos, especialmente quando combinados com diurético^{78,100}. São úteis também no tratamento da insuficiência cardíaca refratária ao tratamento convencional com digitálicos e diuréticos^{101,102}.

À semelhança dos bloqueadores dos canais de cálcio, os IEC são desprovidos de efeitos significantes no sistema nervoso central, não provocam habitualmente fadiga, alterações do sono e da atividade sexual, nem distúrbios eletrolíticos e do metabolismo glicídico e lipídico⁸⁷.

Em idosos, as doses devem ser relativamente baixas: 12,5 a 25 mg, duas vezes ao dia, para o captopril; 5 a 20 mg diariamente, raramente 40 mg, para o enalapril. Em presença de hipertensão renovascular, hipertensão essencial com renina alta, tratamento prévio com diuréticos, desidratação e insuficiência cardíaca congestiva, as primeiras doses de IEC podem provocar hipotensão significativa. Nessas circunstâncias, é prudente iniciar com doses pequenas—captopril, 6,25 a 12,5 mg, enalapril, 2,5 a 5 mg—, para minimizar o risco⁹⁸.

Drogas Antiarrítmicas

O tratamento das arritmias cardíacas em idosos é semelhante, na maioria dos aspectos, ao de pacientes

mais jovens¹⁰³; as diferenças relacionam-se sobretudo à posologia²². Ao tratar uma arritmia no idoso, os seguintes cuidados devem ser observados¹⁰⁴: 1) Estabelecer diagnóstico eletrocardiográfico preciso e repetir o exame com frequência 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, toxicidade medicamentosa. 3) Eliminar drogas capazes de induzir ou acentuar as arritmias cardíacas, p. ex., digital, aminas simpaticomiméticas, antidepressivos tricíclicos, anti-hipertensivos, fumo. 4) Basear a titulação posológica na resposta clínica, alterações eletrocardiográficas e monitorização da concentração sanguínea da droga. Esta última é útil para determinar a observância do tratamento, verificar se uma dose subterapêutica é responsável pela ausência de resposta ou se a droga 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.

A maioria dos ajustes posológicos que necessitam ser feitos no idoso pode ser descrita em termos farmacocinéticos. Entretanto, a possibilidade de alterações farmacodinâmicas, relacionadas à sensibilidade dos receptores tissulares, deve ser considerada.

Quinidina

Quinidina tem meia-vida de eliminação de 4 a 8 h no adulto e de 5 a 12 h no idoso¹⁰². Liga-se importante-mente (60 a 90%) às proteínas e outros componentes do plasma. A via principal de eliminação é o metabolismo hepático (60 a 85%). O clearance renal da droga varia de 15 a 40%. O processo de envelhecimento reduz o clearance orgânico total da quinidina e a insuficiência cardíaca diminui o V_{da}, implicando em redução adicional da dose¹⁰⁵.

Aproximadamente um terço dos idosos que recebem quinidina apresentam efeitos colaterais significantes, como diarreia, náuseas, vômitos, zumbidos, vertigens, distúrbios visuais, cefaléia, confusão mental. Em pacientes com função ventricular comprometida, a droga pode reduzir o débito cardíaco e a pressão arterial. Quinidina diminui o clearance renal e o V_{da} da digoxina^{60,70}. A concentração terapêutica sérica varia de 3 a 6 mcg/ml. A posologia média no idoso é 200 mg, 3 a 4 vezes ao dia.

Lidocaina

Lidocaina é eliminada primariamente pelo metabolismo hepático, que é altamente dependente do fluxo sanguíneo. A meia-vida de eliminação em adultos jovens é 1,3 h; esse valor aumenta para 2,3 h, aproximadamente, em idosos¹⁰⁶. Hepatopatia, insuficiência cardíaca e infarto miocárdico recente diminuem o clearance da li-

docaína e a meia-vida plasmática pode prolongar-se até 4 a 5 h, ou mais¹⁰⁴. Em idosos, a posologia da lidocaína deve ser reduzida em 30 a 40%; em presença de uma das condições acima, em 50%, ou mais²².

As principais manifestações tóxicas da lidocaína relacionam-se ao sistema nervoso central, incluindo tonturas, zumbidos, diplopia, confusão, letargia, disartria, rigidez, tremores e convulsões. Idosos são mais vulneráveis à toxicidade da droga: suas manifestações podem ser particularmente intensas se a administração não for adequadamente controlada. A concentração terapêutica sérica oscila entre 1,5 e 5 mcg/ml²².

Procainamida

É excretada predominantemente pelos rins (50% na forma inalterada). Quinze a 25% da dose administrada por via oral são convertidos em n-acetilprocainamida, metabolito ativo da droga. Cerca de 85% deste são excretados na urina¹⁰⁷. A redução do clearance da procainamida é idade-dependente. A meia-vida de eliminação, de 2 a 4 h no adulto jovem, passa para 4 a 8 h no idoso. A meia-vida do metabolito ativo é duas a cinco vezes maior.

As doses de procainamida no idoso devem ser 30 a 50% menores do que as habituais²². Insuficiência cardíaca reduz o Vda da droga, bem como a acetilação e o clearance renal. Uma redução adicional de 25% da dose é recomendada em presença de insuficiência cardíaca. Entre os efeitos colaterais mais frequentes da procainamida incluem -se anorexia, náuseas, diarreia, urticária, prurido, hipotensão e distúrbios da condução. Concentração terapêutica sérica: 4 a 8 mcg/ml.

Disopiramida

Como a disopiramida é parcialmente eliminada pelo metabolismo hepático e parcialmente excretada inalterada pelos rins, alterações tanto da função hepática como renal podem prolongar a meia-vida de eliminação da droga, que é de 6 a 8 h no adulto jovem e de 8 a 24 h no idoso^{22,103}. Neste, as doses devem ser mais espaçadas. Insuficiência cardíaca e baixo débito diminuem o Vda da droga, implicando em redução adicional das doses nessas condições.

A disopiramida exerce efeitos cronotrópico e inotrópico negativos discretos. Seus efeitos antiarrítmicos são reduzidos pela hipopotassemia; a depressão miocárdica pode ser potencializada pela hiperpotassemia¹⁰⁴. Os efeitos colaterais mais comuns da droga relacionam-se à ação anticolinérgica, como visão embaçada e secura bucal; idosos são particularmente predispostos à retenção urinária. Hipotensão e depressão miocárdica são as reações adversas mais sérias provocadas pela disopiramida. Concentração terapêutica sérica: 2 a 4 mcg/ml. Posologia média no idoso: 100 mg de 8/8 h ou 12/12 h.

Amiodarona

Antiarrítmico amplamente utilizado na atualidade¹⁰⁸⁻¹¹¹, amiodarona apresenta perfil farmacocinético complexo e singular. 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. A droga e um metabolito principal, desetilamiodarona, distribuem-se extensamente no organismo, incluindo tecido adiposo e órgãos com alta perfusão, e têm Vda excepcionalmente grande. A excreção renal é mínima; a principal via de eliminação é a excreção hepática (bile). A meia-vida de eliminação após dose única, oral ou parenteral, varia de 11 a 20 h. Entretanto, esse clearance rápido após dose única representa provavelmente a fase de distribuição da droga 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 a 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 da droga. Níveis terapêuticos séricos variam de 1 a 2,5 mcg/ml.

Amiodarona pode provocar grande variedade de efeitos colaterais, a maioria leve e reversível, frequentemente dose e duração-dependentes, porém alguns podem ser sérios^{110,111}. Entre os mais comuns incluem-se reações cutâneas diversas, prurido, eritema, descoloração azulada da pele, fotosensibilidade; microdepósitos de cristais na córnea; alterações da concentração sanguínea de hormônios da tireóide, por vezes associadas a manifestações clínicas de hipo ou hipertireoidismo; alterações transitórias de enzimas hepáticas; fraqueza muscular e reações extrapiramidais. A mais séria das complicações é a fibrose pulmonar, que pode ser fatal se não diagnosticada e tratada em tempo hábil.

Amiodarona interage com diversas drogas cardiovasculares, seja alterando sua cinética, seja induzindo a efeitos eletrofisiológicos aditivos¹¹². A droga reduz tanto a eliminação renal (diminuição da captação e secreção tubular), como a não renal, da digoxina. Potencializa os efeitos anticoagulantes do warfarin, possivelmente por inibição das enzimas microsossomais hepáticas, implicando em redução das doses, de 30 a 50%. Interações podem também ocorrer com o emprego simultâneo de amiodarona e outros agentes antiarrítmicos, particularmente da classe I (quinidina, procainamida, disopiramida, flecainida e aprindina) Com beta-bloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio, amiodarona pode induzir a 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, cinco vezes por semana. Dose diária de 100 mg é muitas vezes suficiente.

OBSERVÂNCIA DO TRATAMENTO

Todos os pacientes requerem conselhos e orientação a respeito da medicação. Embora erros de interpretação dos planos de tratamento possam ocorrer em todas as idades, são mais frequentes em idosos. Os estudos sobre a observância do tratamento na população geriátrica evidenciaram que aproximadamente metade dos pacientes não segue corretamente o esquema terapêutico prescrito, tendo-se observado omissão da medicação, dosagem individual incorreta ou seqüência imprópria das doses e auto-medicação (uso de drogas não prescritas). Entre os fatores responsáveis por esse fato incluem-se baixo nível sócio-econômico e educacional, dificuldade de compreensão, deficiência visual e/ou auditiva, dificuldade para ingerir pílulas grandes, demência senil, prescrição de múltiplas drogas, regimes terapêuticos complicados (doses muito frequentes), efeitos colaterais e reações adversas relativamente comuns e custo da medicação^{4,7}.

A observância do tratamento em idosos pode ser acentuadamente melhorada, desde que adotadas algumas medidas práticas:

- 1) Ministar ao paciente explicações pertinentes sobre a doença e a medicação prescrita, inclusive tempo de uso de cada droga, e sobre o regime dietético.
- 2) Compartilhar as instruções com parente que conviva com o paciente, membro da casa ou afim.
- 3) Receita explícita, legível, de preferência em tipos grandes, escrita à máquina ou em letra de forma.
- 4) Além da prescrição clássica, fornecer um quadro baseado nos horários, ou um calendário da medicação.
- 5) Esquemas terapêuticos simplificados; relacionar as tomadas da medicação aos eventos da rotina diária (levantar-se, deitar-se, refeições).
- 6) Evitar pílulas muito grandes ou muito pequenas. Utilizar preparações líquidas, quando necessário.

CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

I. 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 em seu manuseio clínico. O conhecimento preciso dessas alterações é de grande valia para o adequado emprego das drogas na população geriátrica.

II. Idosos podem apresentar manifestações atípicas

às doenças e reações terapêuticas e tóxicas atípicas às drogas.

III. É essencial a avaliação clínica global do paciente idoso, inclusive das funções hepática e renal, responsáveis maiores pelo metabolismo e excreção das drogas. Elaboração diagnóstica precisa é fundamental para decidir sobre a real necessidade da medicação.

IV. Há lugar tanto para o niilismo terapêutico, como para a polifarmácia, no tratamento do idoso. Medidas alternativas não farmacológicas devem ser sempre consideradas. Drogas com índice terapêutico/tóxico baixo devem ser evitadas, quando possível. Vale dizer, preferir drogas e doses que permitam o melhor índice benefício/risco, sobretudo quando há necessidade de medicação múltipla. Drogas que provocam reações adversas significantes devem ter a dosagem reduzida ou ser substituídas. Medicamentos claramente ineficazes devem ser suprimidos.

V. Ajustes posológicos devem ser feitos para a maioria das drogas utilizadas no manuseio terapêutico do idoso, particularmente nos tratamentos a longo prazo. Em geral, a posologia no idoso é 30 a 50% menor do que no adulto jovem. A presença de hepatopatia, nefropatia e/ou outras condições associadas, pode implicar em doses ainda menores.

VI. Como regra, iniciar com doses pequenas, aumentadas gradativamente, e aguardar maior período de tempo para observar a resposta terapêutica plena, quando se altera o esquema posológico. "Comece baixo, vá devagar".

VII. Embora para a maioria das drogas haja correlação linear entre dose administrada e concentração plasmática atingida, pode ser difícil e por vezes perigoso generalizar sobre a mesma. Em ocasiões, essa correlação somente se verifica acima de determinado nível. Em outras, aumento acentuado da concentração plasmática pode ocorrer com pequenos aumentos da dose administrada. Sem dúvida, a determinação da concentração da droga auxilia na titulação posológica, porém não substitui a observação clínica cuidadosa do paciente. A avaliação adequada dos efeitos terapêuticos é o melhor guia para o ajuste das doses.

VIII. O esquema terapêutico deve ser simplificado em relação ao número de drogas e frequência das doses. A terapia múltipla nem sempre pode ser evitada. Entretanto, cada droga adicionada aumenta a potencialidade de efeitos adversos, de interações medicamentosas, de não observância da prescrição, bem como o custo do tratamento. Por vezes, porém, a administração de uma combinação de drogas pode ser vantajosa para o sinergismo terapêutico e redução das reações colaterais.

IX. Utilizar todos os recursos que favoreçam a observância apropriada do tratamento. Falha terapêutica deve sugerir verificação da observância e/ou reavaliação diagnóstica, antes da introdução de drogas alternativas. Idosos requerem supervisão médica periódica, sobretudo

do quando utilizam múltiplas drogas.

X. O objetivo do tratamento de algumas doenças crônicas no idoso nem sempre é curar, porém estabilizar o processo mórbido, aliviar as sintomas, manter a capacidade funcional e intelectual, bem como a qualidade de vida, no mais alto nível possível.

REFERÊNCIAS

- Wenger NK—Cardiovascular disease in the elderly. *Cardiology*, 74: 310, 1987.
- O'Malley K, Judge TO, Crooks J—Geriatric clinical pharmacology and therapeutics In: Avery GS (ed), *Drug Treatment. Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. Acton, Mass, Publishing Sciences Group Inc. 1980. p. 158.
- Kovan M—Health of the elderly and use of health services. *Public Health Rep*, 92: 9, 1977.
- Rowe JW, Besdine RW—*Drugs Therapy*. In: Rowe JW, Besdine RW (ed). *Health and Disease in Old Age*. Boston, Little, Brown and Company, 1982, p.39.
- Drugs and the elderly (editorial)—*Lancet*, 2: 693, 1977.
- McAllister RG Jr—Age-related changes in drug handling in man. *Am J Cardiol*, 57: 59C, 1986.
- Lamy PP—Modifying drug dosage in elderly patients. In: Covington TR, Walker JI (ed), *Current Geriatric Therapy*. Philadelphia, WB Saunders Co., 1984, p.35.
- Hurwitz M—Predisposing factors in adverse reactions to drugs. *Br Med J*, 1: 536, 1969.
- Hurwitz N, Walde OL—Intensive hospital monitoring of adverse reactions to drugs. *Br Med J*, 1: 531, 1969.
- Williamson J, Chopin JM - Adverse reactions to prescribed drugs in the elderly: A multicentre investigation. *Age Ageing*, 9: 73, 1980.
- Steel K, Gertman PM, Crescenzi C, Anderson J—Iatrogenic illness on general medical service at a university hospital. *N Engl J Med*, 304: 638, 1981.
- Boyd JR—Therapeutic dilemmas in the elderly. In: Covington TO, Walker JI (ed). *Current Geriatric Therapy*. Philadelphia, WB Saunders Co., p. 3.
- Hall MOP—Drugs therapy in the elderly. *Or Med J*, 3: 582, 1973.
- Hale WE, Marks RG, Stewart RB—Drug use in a geriatric population. *J Am Geriatr Soc*, 27: 374, 1979.
- Triggs EJ, Nation RL—Pharmacokinetics in the aged: a review. *J Pharmacokinetic. Biopharm*, 3: 387, 1975.
- Triggs EJ, Nation AL, Long A, Ashley JJ—Pharmacokinetics in the elderly. *Eur J Clin Pharmacol*, 8:55, 1975.
- Crooks J, O'Malley K, Stevenson IH—Pharmacokinetics in the elderly. *Clin Pharmacokinetic*, 1: 280, 1976.
- Vestal HE—Drug use in the elderly: a review of problems and special considerations. *Drugs*, 16: 358, 1978.
- Lamy PP—Modifying drug dosage in elderly patients. *Therapeutics*, 28:1, 1978.
- Gillette JR—Biotransformation of drugs during aging. *Fed. Proc*, 38:1900, 1979.
- Lamy PP—The elderly, undernutrition and pharmacokinetics. *J Am Geriatr Soc*, 31: 560, 1983.
- Hoy RH, Poten CD—Cardiovascular disorders. In: Covington TR, Walker JI (ed), *Current Geriatric Therapy*. Philadelphia, WB Saunders Co., 1984, p. 140.
- Carruthers SO—Principles of drug treatment in the aged. In: Rossman I (ed), *Clinical Geriatric*, third edition. Philadelphia, J B Lippincott Co, 1986, p. 114.
- Schwartz JB, Abernethy DR—Cardiac drugs: Adjusting their use in aging patients. *Geriatrics*, 42: 31, 1987.
- Lowenthal DT—Drug therapy in the elderly: Special considerations. *Geriatrics*, 42: 77, 1987.
- Berman PM, Kirsner JB—The aging gut. II. Diseases of the colon, pancreas, liver and gallbladder, functional bowel disease and iatrogenic disease. *Geriatrics*, 27: 117, 1972.
- Abernethy DR, Greenblatt DJ, Divoll M, Harmatz JS, Shader RE—Alterations in drug distribution and clearance due to obesity. *J Pharmacol Exp Ther*, 217: 681, 1981.
- Vestal HE, Norris AH, Tobin JD et al—Antipyrine metabolism in man. Influence of age, alcohol, caffeine, and smoking. *Clin Pharmacol Ther*, 18: 425, 1975.
- Novak LP—Aging, total body potassium, fat free mass, and cell mass in males and females between ages 18 and 85 years. *J Gerontol*, 27: 438, 1972.
- Castleden CM, Kaye CM, Parsons RL—The effect of age on plasma levels of propranolol and practolol in man. *Br J Clin Pharmacol*, 2: 303, 1975.
- Hayes MJ, Langman MJS, Short AH—Changes in drug metabolism with increasing age: phenytoin clearance and protein binding. *Br J Clin Pharmacol*, 2: 73, 1975.
- Wallace S, Whiting B, Runcie J—Factors affecting drug binding in plasma of elderly patients. *Or J Clin Pharmacol*, 3: 327, 1976.
- Hayes MJ, Langman MJS, Short AH—Changes in drug metabolism with increasing age. 1. Warfarin binding and plasma proteins. *Br J Clin Pharmacol*, 2: 73, 1975.
- Vessell ES—The influence of host factors on drug response. II. Age. *Ration Drug Ther*, 14:1, 1980.
- Sata T, Miwa T, Tsuchi H—Age changes in the human liver of different races. *Gerontologia*, 16: 368, 1970.
- Wilkinson GR, Shand DG—A physiological approach to hepatic drug clearance. *Clin Pharmacol Ther*, 18: 377, 1975.
- Castleden CM, George OF—The effect of ageing on the hepatic clearance of propranolol. *Br J Clin Pharmacol*, 7: 49, 1979.
- Abernethy DR, Greenblatt DJ—Impairment of lidocaine clearance in elderly male subjects. *J Cardiovasc Pharmacol*, 5:1093, 1983.
- O'Malley K, Crooks J, Duke E, Stevenson IH—Effect of age and sex on drug metabolism. *Br Med J*, 3: 607, 1971.
- Bauer LA, Blouin HA—Age and phenytoin kinetics in adult epileptics. *Clin Pharmacol Ther*, 31: 301, 1982.
- Epstein M—Effects of aging on the kidney. *Fed Proc*, 38: 168, 1979.
- McLachlan MSF—The ageing kidney. *Lancet*, 2: 143, 1978.
- Castleden CM, George OF, Mareer D, Hallett C—Increased sensitivity to nitrazepam in old age. *Br Med J*, 1: 10, 1977.
- Crooks J—Aging and drug disposition-pharmacodynamics. *J Chronic Dis*, 36: 85, 1983.
- shepherd AMM, Hewiek DS, Moreland TA, Stevenson IH—Age as a determinant of sensitivity to warfarin. *Br J Clin Pharmacol*, 4: 315, 1977.
- Pfeifer MA, Weinberg CR, Cook D, Best JD, Reenan A, Halter JB—Differential changes of autonomic system function with age in man. *Am J Med*, 75: 249, 1983.
- Zeigler ME, Lake CR, Kopin IN—Plasma noradrenalina increases with age. *Nature*, 261: 333, 1976.
- Randall O, Esler M, Culp B, Julius S, Zweidler A—Determinants of baroreflex sensitivity in man. *J Lab Clin Med*, 91: 514, 1978.
- Vestal HE, Wood AJJ, Shand DG—Reduced beta-adrenoceptor sensitive in the elderly. *Clin Pharmacol Ther*, 26: 181, 1979.
- Dillon N, Chung S, Kelly J, O'Malley K—Age and beta-adrenoceptor-mediated function. *Clin Pharmacol Ther*, 27: 769, 1980.
- Abrass ID, Davis JL, Scarpace PJ—Isoproterenol responsiveness and myocardial beta-adrenergic receptors in young and old rats. *J Gerontol*, 37: 156, 1982.
- Doyle V, O'Malley K, Kelly JO—Human lymphocyte beta adrenoceptor density in relation to age and hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*, 4: 738, 1982.
- Landmann R, Bittiger H, Buhler FR—High affinity beta-2-adrenergic receptors in mononuclear leucocytes: similar density in young and old normal subjects. *Life, Sci*, 29: 1761, 1981.
- Abrass ID, Scarpace PJ—Catalytic unit of adenylate cyclase: reduced activity in aged human lymphocytes. *J Clin Endocrinol Metab*, 55:1026, 1982.
- Feldman ED, Limbird LE, Nadeau J, Robertson D, Wood AJJ —Alterations in leukocyte beta-receptor affinity with aging: a potential explanation for altered beta-adrenergic sensitivity in the elderly. *N Engl J Med*, 310: 815, 1984.
- Frishman WH—Beta-Adrenergic blockers. *Med Clin N Amer*, 72: 37, 1988.
- Elliot HL, Sumner DL, McKlean K, Reid JL—Effect of age on the responsiveness of vascular alpha adrenoceptors in man. *J Cardiovasc Pharmacol*, 4: 388, 1982.
- Brodde OK, Anlauf M, Graben N, Bock Kd—Age-dependent decrease

- of alpha-2 adrenergic receptor number in human platelets. *Eur J Pharmacol*, 81: 345-1982.
59. Vestal RE, Wood AJJ, Shand DO et al—Effects of age and cigarette smoking on propranolol disposition. *Clin. Pharmacol Ther*, 26: 8,1979.
 60. Anderson GJ—Clinical clues to digitalis toxicity. *Geriatrics*. 35: 57, 1980.
 61. Ewy GA, Kapadia Cal, Yao L, Lullin M, Marcus FI—Digoxin metabolism in the elderly. *Circulation* 39: 449,1969.
 62. Aronson JK—Clinical pharmacokinetics of digoxin. *Clin Pharmacokinet*, 5: 137,1980.
 63. Goldsmith S, Marx S—Update use of digitalis and nitrates in the elderly- *Geriatrics*, 43: 71,1988.
 64. Ingelfinger JA, Goldman P—The serum digitalis concentration — Does it diagnose digitalis toxicity? *N Engl J Med*. 294: 867, 1976.
 65. Gherghiade M, Beller GA—Effects of discontinuing maintenance digoxin therapy in patients with isehemie heart disease and congestive heart failure in sinus rhythm- *Am J Cardiol*, 51: 1243, 1983.
 66. Fleg JL, Gottlieb SH, Lakatta EG—Is digoxin really important in the treatment of congestive heart failure? *Am J Med*. 73: 244, 1982,
 67. Armaganijan D, Savioli Neto F, Faludi A, Batlouni M, Dioguardi GS, Luiz C, et al—Avaliação erotica do emprego dos digitálicos no idoso. *Arq Bras Cardiol*, 44 (supl 1): 37,1987.
 68. Brown DD—Drug interactions with digoxin. *Drugs*, 20: 198, 1980.
 69. Leahey EB—Digoxin-quinidine interaction: current status. *Ann Intern Med*. 93: 775, 1980.
 70. Bussey HI—The influence of quinidine and other agents on digitalis glycosides. *Am Heart J*. 104: 289, 302.
 71. Klein HO, Lang R, Weiss E, et al—The influence of verapamil on serum digoxin concentrations *Circulation*, 65: 998, 1982.
 72. Schwartz JB, Keefe DL, Kates RE, et al—Acute and chronic interaction of verapamil and digoxin in atrial fibrillation. *Circulation*, 65: 1163, 1982.
 73. Schwartz JB, Raizner AK, Akers S—The effect of nifedipine on serum digoxin concentrations in patients. *Am Heart J*. 107: 669, 1984.
 74. Roth A, Harrison E, Mitani G. et al—Efficacy and safety of medium—and high—dose diltiazem alone and in combination with digoxin for control of heart rate at rest and during exercise in patients with chronic atrial fibrillation *Circulation*, 73: 316, 1986.
 75. Nademane K, Kannan R, Hendrickson J. et al—Amiodaronedigoxin interaction: clinical significance, time course of development, potential pharmacokinetic mechanisms and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol*, 4: 111, 1984.
 76. Leahey ED Jr, Reiffel JA, Giardina EV, et al—The effect of quinidine and other antiarrhythmic drugs on serum digoxin. *Ann Intern Med*. 92: 605,1980.
 77. Hamdy RC, Tovey J, Petera N—Hypokalemia and diuretics. *Br MedJ*, 280: 1187, 1980.
 78. Moser M—Diuretics and alternative drugs in geriatric hypertension. *Geriatrics*, 42: 39, 1987.
 79. The Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension. *Lancet*, 1: 1261, 1980.
 80. European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly. Mortality and morbidity results from the European Working Party. *Lancet*, I: 1349,1985.
 81. Hypertension Detection and Follow-up Program. I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure including mild hypertension. II. Mortality by race, sex, and age. *JAMA*, 242: 2562, 1979.
 82. Systolic Hypertension in the Elderly Program. Antihypertensive efficacy of chlortalidone. *Am J Cardiol*. 56: 913, 1985.
 83. Armaganijan D, Sbissa AS, Savioli Neto F, Sbissa L, Batlouni M— Effects of low-doses of chlortalidone in mild and moderate essential hypertension in the elderly. *Arq Bras Cardiol*, 50: 427, 1988.
 84. Batlouni M—Bloqueadores Beta-Adrenérgicos. In: Sousa JEMR. Batlouni M, Jatene AD (ed), *Insuficiência Coronária*. São Paulo, Sarvier, 1984, p. 209.
 85. Castleden CM, Kay CM, Parsons RL—The effect of age on plasma levels of propranolol and practolol in man. *Brit J Clin Pharmacol*, 2: 303,1975.
 86. Castleden CM, George OF—The effect of age on hepatic clearance of propranolol. *Br J Clin Pharmacol*, 7: 49, 1979.
 87. Kirkendall WM—Treatment of hypertension in the elderly. *Am J Cardiol*, 57: 636,1986.
 88. Batlouni M—Seleção e associação de drogas antianginosas. *Arq Bras Cardiol*, 48: 67,1987.
 90. Batlouni M—Bloqueadores dos canais de cálcio. *Arq Bras Cardiol*, 44: 423, 1985.
 91. Abernethy DR, Schwartz JB, Todd EL, et al—Verapamil pharmacodynamics and elderly hypertensive patients: altered electrocardiographic and hypotensive responses. *Ann Intern Med*. 105: 329, 1986.
 92. Schwartz JB, Abernethy DR—Responses to intravenous and oral diltiazem in elderly versus younger hypertensive patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 59: 1111, 1987.
 93. Batlouni M—Nitratos: Farmacologia clínica e aplicações terapêuticas. *Arq Bras Cardiol*, 43: 363,1986.
 94. Vargas E, Rothwell C, Weinkove C, Lye M—The measurement of plasma noradrenalina before and after tilt in young and old healthy subjects. *Gerontology*, 30: 253, 1984.
 95. Clifford RW—Isolated systolic hypertension in the elderly. Some controversial issues. *JAMA*, 247: 781, 1982.
 96. Hausler G—Central alfa-adrenoceptors involved in cardiovascular regulation. *J Cardiovasc Pharmacol*, 4: S72, 1982.
 97. Caird FI, Andrews OR, Kennedy RD—Effect of posture on blood pressure in the elderly. *Br Heart J*. 35: 527, 1973.
 98. Cressman MD, Vlasses PH—Recent issues in antihypertensive drug therapy. *Med Clin N Amer*, 72: 373,1988.
 99. Schwartz SL, Williams OH, Hollenberg NK, Moore TJ, Dluhy RG— Converting enzyme inhibition in essential hypertension: The hypotensive response does not reflect only reduced angiotensina Information. *Hypertension*, 1: 106,1979.
 100. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Low dose captopril for the treatment of mild to moderate hypertension. *Hypertension*, 5 (suppl III): 139,1983.
 101. The Captopril Multicenter Research Group I: A cooperative multicenter study of captopril in congestive heart failure. Hemodynamic effects and long-term response. *Am Heart J*. 110: 439, 1985.
 102. Maranhão MFC, Batlouni M, Albanesi F^o FM, Sbissa AS, Martin AM—Avaliação do maleato de enalapril na insuficiência cardíaca esquerda. Estudo multicêntrico. *Arq Bras Cardiol*, 50: 359, 1988.
 103. Zipes DP—Management of Cardiac Arrhythmias: Pharmacological, Electrical and Surgical Techniques. In: Braunwald E (ed), *Heart Disease*, third edition. Philadelphia, WB Saunders Co, 1988, p. 621.
 104. Moses HW, Yu PN—Antiarrhythmic drugs. *J Clin Pharmacol*, 20: 598, 1980.
 105. Ochs HE—Clinical pharmacokinetics of quinidine. *Clin Pharmacokinet*, 5:150, 1980.
 106. Mehrlam DJ, Armsdorf MF—Antiarrhythmic therapy (or the elderly: a two edged sword. *Geriatrics*, 29: 62,1979.
 107. Kates RE—Intravenous N-acetylprocainamide disposition kinetics in coronary artery disease. *Clin Pharmacol Ther* 28: 52, 1980.
 108. Anastasiou-Nana M, Levis GM, Mouloupoulos S—Pharmacokinetics of amiodarone after intravenous and oral administration. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 20: 524, 1982.
 109. Hold DW, Tucker GT, Jackson PR, et al—Amiodarone pharmacokinetics. *Am Heart J*. 106: 840, 1983.
 110. Michelson EL, Dreifus LS—Newer antiarrhythmic drugs. *Med Clin N Amer*, 72: 275, 1988.
 111. Rotmenseh HH, Belhassen B—Amiodarone in the management of cardiac arrhythmias: Current concepts. *Med Clin N Amer*, 72: 321, 1988.
 112. Marcus PI—Drug interactions with amiodarone. *Am Heart J*. 106: 924, 1983.