

INFLUÊNCIA DO ENVELHECIMENTO NA FASE DE DISTRIBUIÇÃO DE FÁRMACOS NO CORPO DO IDOSO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Marcos Vinícius Bacelar Lima dos Santos¹
Rayane Martins de Souza Santos²
Fernando de Sousa Oliveira³

RESUMO

A população geriátrica geralmente faz uso constante de medicamentos. Essa utilização deve ser continuamente monitorada, pois fatores de risco associados ao envelhecimento acarretam o surgimento de diversos efeitos indesejáveis. Esses fatores podem ser observados na fase de distribuição do fármaco pelo corpo do idoso, porém, estudos com essa temática ainda são escassos. Baseado nesse fato, objetivou-se revisar na literatura a influência do processo de envelhecimento na fase de distribuição de fármacos pelo corpo do idoso. Para tanto, foi desenvolvida uma revisão de literatura integrativa, durante maio de 2023, por meio dos bancos de dados: Scielo, Periódico CAPES e NCBI/PubMed, utilizando descritores como “idosos”, “farmacocinética”, “distribuição” e suas combinações. Foram selecionados artigos de reconhecido rigor científico, priorizando os publicados nos últimos cinco anos. De acordo com os trabalhos encontrados, o idoso passa por diversas mudanças metabólicas e fisiológicas, tais como redução na massa muscular, perda de água corporal, aumento nas reservas lipídicas, fatores que influenciam consideravelmente a distribuição de fármacos. Outro aspecto importante do envelhecimento, é a alteração da concentração das principais proteínas plasmáticas aos quais os fármacos se ligam no sangue, como albumina e alfa-1 glicoproteína. Ademais, a diminuição da eficácia da barreira hematoencefálica no idoso permite maior passagem de fármacos para o SNC. Desta forma, essas características devem ser observadas em consonância com os medicamentos administrados a essa população, sendo imprescindível que a farmacoterapia considere essas particularidades ao realizar um tratamento farmacológico no idoso. Essas alterações modificam a velocidade e proporção que os fármacos se distribuem nos compartimentos intracelular, extracelular e transcelular. Assim, por meio dessa análise, evidencia-se a necessidade de ajuste de dose de fármacos para a população idosa, a fim de evitar toxicidade ou ineficácia terapêutica. Além disso, observou-se que existem artigos relacionados aos parâmetros farmacocinéticos nos idosos, porém com pouca ênfase no processo de distribuição.

Palavras-chave: proteínas plasmáticas, farmacoterapia, barreira hematoencefálica, fatores de risco, polifarmácia.

¹Graduando do curso de Biomedicina da Universidade Federal da Paraíba, marcosviniciusbacelar@hotmail.com;

²Graduanda do curso de Biomedicina da Universidade Federal da Paraíba, rayanemartins351@gmail.com;

³Professor do Departamento de Fisiologia e Patologia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba, fernando07pb@gmail.com.

INTRODUÇÃO

O Brasil, assim como diversos países ao redor do mundo, encontra-se em uma tendência de crescimento da população geriátrica por consequência da diminuição da taxa de fecundidade e aumento da expectativa de vida ligada aos avanços na área da saúde. Tal processo é conhecido como transição demográfica e, no Brasil, configura uma disposição favorável de intensificação do processo no transcurso de 30 anos, com uma estimativa da composição de idosos no país em 21,9% (Oliveira *et al.*, 2019).

No contexto do envelhecimento, a senescência traz consigo uma série de mudanças bioquímicas, metabólicas e funcionais que aumentam a suscetibilidade a doenças crônicas e comorbidades. De acordo com dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2019, cerca de 54,1% dos idosos são acometidos por uma doença crônica, enquanto 33,2% enfrentam três ou mais condições de saúde simultaneamente. Nesse cenário, a farmacoterapia desempenha um papel fundamental na mitigação e tratamento dessas condições, proporcionando uma melhoria significativa na qualidade de vida dessa parcela da população (Marques *et al.*, 2019).

A população idosa é frequentemente caracterizada pelo uso significativo de múltiplos medicamentos simultaneamente, um fenômeno denominado polifarmácia. Essa tendência está se tornando cada vez mais prevalente, impulsionada por diversos fatores, tais como a falta de abordagens terapêuticas específicas para tratar comorbidades, o envelhecimento contínuo da população e a ausência de métodos eficazes de prescrição (Dovjak, 2022), o que é constatado por uma prevalência de utilização de quatro ou mais medicamentos em 60% da população idosa com mais de quatro comorbidades (Marques *et al.*, 2019).

O processo de distribuição de fármacos está intrinsecamente ligado aos fatores que determinam como as substâncias medicamentosas se espalham pelo corpo. Esse processo farmacocinético está intimamente relacionado à hidrofobicidade e hidrossolubilidade dos fármacos, e desempenha um papel fundamental na forma como essas substâncias são distribuídas nos diversos compartimentos do organismo. Além disso, é essencial considerar esses fatores em conjunto com as alterações que ocorrem no corpo de indivíduos idosos, como o funcionamento dos sistemas de órgãos, a composição corporal, o estado nutricional e até mesmo as mudanças no processamento do DNA. Todos esses aspectos desempenham um papel crucial na análise da eficácia e segurança dos medicamentos quando administrados a essa população específica (Andres *et al.*, 2019). É, portanto, essencial realizar uma análise

aprofundada de como os medicamentos administrados se comportam diante das alterações fisiológicas e metabólicas que afetam os idosos, com enfoque no processo de distribuição de fármacos no organismo desses indivíduos, o qual representa um dos parâmetros dentro do campo da farmacocinética, área da farmacologia que descreve a maneira pela qual o organismo metaboliza e processa a substância farmacológica (Andres *et al.*, 2019). Assim, este trabalho tem como objetivo principal investigar esses fatores e sua interação no contexto da resposta aos medicamentos em idosos (Andres *et al.*, 2019).

METODOLOGIA

O presente trabalho se trata de uma revisão integrativa da literatura (RIL), a qual consiste em um método de pesquisa baseado em evidências que se apoiam em conhecimento científico, visando alcançar resultados de alta qualidade. Para realizar essa RIL, foi formulada uma pergunta norteadora com fins de maior especificidade na pesquisa e definição da problemática, sendo esta: quais os principais fatores atrelados ao envelhecimento que interferem diretamente na distribuição de fármacos e como afetam o idoso? Para tal, foi realizada uma busca sistemática na literatura a partir de materiais publicados nas bases de dados e periódicos: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), NCBI/PubMed e periódico CAPES. Os critérios de inclusão utilizados para a seleção dos artigos foram: artigos publicados em português ou inglês; artigos que retratam a temática definida na revisão integrativa e artigos publicados e indexados nos referidos bancos de dados nos últimos cinco anos. As palavras-chave utilizadas e suas combinações em inglês foram as seguintes: “farmacocinética”, “idosos”, “barreira hematoencefálica”, “polifarmácia”, “albumina sérica”.

REFERENCIAL TEÓRICO

O envelhecer representa um “processo sequencial, individual, cumulativo, irreversível e não patológico [...]” (Gross *et al.*, 2018) e acompanha uma série de mudanças metabólicas e fisiológicas no organismo dos indivíduos permeados por esse evento natural (Andres *et al.*, 2019). Nesse âmbito, a maior parte dessa população faz uso de múltiplos medicamentos para controle de doenças crônicas e complicações emergentes. Assim, torna-se crucial a análise dos fatores envolvidos na distribuição dos fármacos no corpo geriátrico, considerando as

modificações sofridas e a maneira como os medicamentos irão se comportar frente a essas mudanças. Um dos fatores envolvidos na análise desse parâmetro farmacocinético é o volume de distribuição (VD), que representa o volume aquoso real ou hipotético necessário para que a concentração do fármaco distribuído se iguale à sua concentração plasmática (Medeiros; Oliveira, 2020).

Diversos fármacos possuem afinidades por tecidos específicos, e um dos mais afetados na senescência é o lipídico, com aumento considerável de 30% da gordura total (Thürman, 2019), o que pode alterar o VD de certos fármacos no organismo. Um estudo de Andres *et al* (2019) demonstrou que entre as implicações dessas mudanças está a maior deposição dos medicamentos altamente lipofílicos no tecido adiposo, processo que causa aumento na meia-vida no organismo do geriatra e no tempo que o metabolismo hepático leva para sua eliminação completa.

Outro fator associado ao envelhecimento é a alteração na concentração de proteínas séricas, tais como a albumina e a alfa-1 glicoproteína, no qual essas proteínas estão intimamente relacionadas à ligação de fármacos no plasma sanguíneo. Os fármacos possuem ligação a essas proteínas no sangue dependendo do seu pH, sendo os fármacos ácidos mais associados à albumina e os básicos, à alfa-1 glicoproteína, fator este que gera uma distribuição mais gradativa e controlada de suas quantidades nos compartimentos corpóreos (Andres *et al.*, 2019).

Entretanto, na senescência foi relatada uma diminuição da quantidade da proteína albumina no sangue desses indivíduos, o que implica em uma menor taxa de ligação e consequente maior biodisponibilidade dos fármacos que se associam a essa proteína, ou seja, tendem a se ligar aos seus respectivos sítios de ação e acarretar um possível efeito exacerbado ou tóxico nos idosos. Já a respeito da alfa-1 glicoproteína, ocorre o efeito contrário, de forma que esta possui seu valor sérico aumentado nos idosos. Isso ocorre porque essa proteína pertence a um grupo chamado de proteínas de fase aguda positivas (APP - do inglês *acute phase protein*), sendo a característica essencial das APPs possuir um aumento em respostas como infecções, inflamações e neoplasias (Smith *et al.*, 2018).

Nesse cenário, as células em processo de senescência liberam fatores pró-inflamatórios, como citocinas, fatores de crescimento e metaloproteinase, as quais correspondem a um estado na célula chamado de fenótipo secretor associado à senescência (SASP - do inglês *senescence-associated secretory phenotype*). Esse conjunto de substâncias podem gerar uma inflamação crônica nos tecidos afetados e justificar o aumento da alfa-1

glicoproteína em resposta a esses estímulos (Uyar *et al.*, 2020). Tal aumento pode promover uma alteração na biodisponibilidade de fármacos básicos lipossolúveis, sendo um dos afetados por essas mudanças de ligação à proteínas plasmáticas os anestésicos administrados por via endovenosa e amplamente ligados à proteínas do plasma (Andres *et al.*, 2019).

No que tange aos fármacos que atuam no sistema nervoso central (SNC), há uma significativa mudança em decorrência da maior permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE) cerebral (Andres *et al.*, 2019). Essa estrutura possui a função de proteger o parênquima cerebral de substâncias potencialmente tóxicas e microrganismos (Knox *et al.*, 2022). Em indivíduos mais jovens, essa barreira, constituída pelo endotélio dos vasos capilares e uma camada de células do tecido conjuntivo glial - astrócitos - restringe a passagem de fármacos hidrossolúveis e permite a de fármacos com altos níveis de lipossolubilidade, o que diminui ao longo da vida do idoso. Fármacos como barbitúricos e benzodiazepínicos, por exemplo, devem ser evitados ou prescritos em menor quantidade em razão da potencialização dos seus efeitos, em razão da maior permeabilidade vascular da BHE, nos quais os efeitos gerados por uma dose inadequada em indivíduos de idade avançada seriam, para os benzodiazepínicos, sonolência e confusão (Pan; Nicolazzo, 2018).

A sarcopenia, caracterizada pela considerável redução da massa muscular esquelética e subsequente perda de força em indivíduos idosos, não apenas compromete a execução de tarefas cotidianas, mas também eleva o risco de quedas e fraturas (Nunes, 2021). No estudo de Gross *et al.* de 2018, a inatividade física foi identificada como o principal fator predisponente à acentuada perda de massa muscular em idosos. Além disso, a combinação do aumento da gordura corporal total e da diminuição da massa muscular esquelética em idosos tem implicações no metabolismo de fármacos lipofílicos, resultando em um maior VD. Esse aumento no VD contribui para uma permanência prolongada desses medicamentos no organismo, com uma menor concentração na corrente sanguínea (Andres *et al.*, 2019).

Aliada aos fatores já citados, a redução gradativa da água corporal total é de grande relevância para o tratamento farmacológico nesse grupo de indivíduos. Tal característica ocorre por alterações fisiológicas que abrangem os mecanismos de regulação da sede no hipotálamo, fazendo com que a ingestão de água seja menor, atrelada à redução natural da concentração aquosa corporal advinda da senescência. A biodisponibilidade é modificada, por consequência, ao diminuir o VD dos fármacos de caráter hidrofílico, no qual estes irão se apresentar em maior concentração no plasma em doses iguais quando comparadas a um indivíduo jovem (Andres *et al.*, 2019).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O envelhecimento, um processo inescapável e natural, desencadeia uma série de transformações no corpo, especialmente no âmbito farmacocinético. Este texto examinou minuciosamente as implicações dessas mudanças, destacando fatores cruciais que influenciam a distribuição e a eficácia dos medicamentos na população geriátrica.

O volume de distribuição (VD) emergiu como um elemento central na análise farmacocinética. As alterações no tecido lipídico, com um aumento considerável de 30% na gordura total, desempenham um papel crucial. Este fenômeno impacta diretamente o VD de certos fármacos, resultando em uma maior deposição nos tecidos adiposos. Um efeito notável é o prolongamento da meia-vida e o retardamento do metabolismo hepático, influenciando a eliminação completa dos medicamentos.

Outro aspecto crítico é a mudança na concentração de proteínas séricas, como a albumina e a alfa-1 glicoproteína. A diminuição da quantidade de albumina implica em menor taxa de ligação, aumentando a biodisponibilidade de certos fármacos, potencialmente levando a efeitos exacerbados ou tóxicos nos idosos. Em contrapartida, o aumento da alfa-1 glicoproteína pode alterar a biodisponibilidade de fármacos básicos lipossolúveis, afetando, por exemplo, anestésicos administrados por via endovenosa.

No que diz respeito ao SNC, a maior permeabilidade da BHE gera um desafio adicional. Fármacos como barbitúricos e benzodiazepínicos, que antes eram gerenciáveis, agora requerem uma abordagem mais cuidadosa devido à potencialização de seus efeitos pela maior permeabilidade vascular da BHE.

A sarcopenia adiciona uma camada adicional de complexidade ao quadro. Não apenas compromete a funcionalidade diária dos idosos, mas também influencia a distribuição de medicamentos, afetando sua eficácia e potencializando riscos.

Em síntese, a compreensão profunda dessas alterações farmacocinéticas é essencial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficazes e seguras para a população idosa. O desafio reside não apenas na adaptação das prescrições, mas também na busca constante por inovações que atendam às necessidades específicas desse grupo em constante transformação.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante das complexidades envolvidas no tratamento farmacológico de idosos, é crucial adotar abordagens cuidadosas e personalizadas para garantir a eficácia e segurança dos medicamentos. A compreensão dos fatores farmacocinéticos e fisiológicos que acompanham o envelhecimento destaca a necessidade de uma atenção especial por parte dos profissionais de saúde.

Além disso, a conscientização dos profissionais da saúde sobre as peculiaridades do envelhecimento e suas implicações na farmacocinética é fundamental. A educação continuada desses profissionais pode contribuir para uma prescrição mais precisa e personalizada, levando em conta as alterações específicas de cada paciente idoso. A promoção de uma abordagem multidisciplinar também se mostra relevante. A colaboração entre médicos, farmacêuticos e outros profissionais de saúde pode enriquecer a avaliação global do paciente idoso, considerando não apenas os aspectos farmacológicos, mas também os fatores psicossociais que podem influenciar a adesão ao tratamento.

Em última análise, a individualização do cuidado é a chave para otimizar a terapêutica em idosos. Ao reconhecer e adaptar-se às transformações que acompanham o envelhecimento, os profissionais de saúde podem garantir uma abordagem mais precisa e segura, contribuindo para uma melhor qualidade na fase da vida que demanda cuidados especiais.

REFERÊNCIAS

ANDRES, T. M. et al. Geriatric pharmacology: An update. **Anesthesiology Clinics**, v. 37, n. 3, p. 475–492, 2019.

DOVJAK, P. Polypharmacy in elderly people. **Wiener medizinische Wochenschrift**, v. 172, n. 5-6, p. 109–113, 2022.

GROSS, C. B. et al. Níveis de fragilidade de idosos e sua associação com as características sociodemográficas. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 31, n. 2, p. 209–216, 2018.

KNOX, E. G. et al. The blood-brain barrier in aging and neurodegeneration. **Molecular Psychiatry**, v. 27, n. 6, p. 2659–2673, 2022.

MARQUES, P. P. et al. Polypharmacy in community-based older adults: results of the fibra study. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 22, n. 5, p. e190118, 2019.

MEDEIROS, I. A. A.; OLIVEIRA, F. S. Farmacoterapia pediátrica: as particularidades da utilização de fármacos em pediatria. **Revista Saúde e Ciência Online**, n. 9, p. 117–133, 2020.

NUNES, J. D. et al. Fatores associados à sarcopenia em idosos da comunidade. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 28, n. 2, p. 159–165, 2021.

OLIVEIRA, H. N.; SILVA, C. A. M.; OLIVEIRA, A. T. R. Imigração internacional: uma alternativa para os impactos das mudanças demográficas no Brasil?. **Revista Brasileira de Estudos de População**, v. 36, p. e0076, 2019.

PAN, Y.; NICOLAZZO, J. A. Impact of aging, Alzheimer's disease and Parkinson's disease on the blood-brain barrier transport of therapeutics. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 135, p. 62–74, 2018.

SMITH, S. A.; WATERS, N. J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations for drugs binding to alpha-1-acid glycoprotein. **Pharmaceutical Research**, v. 36, n. 2, p. 30, 2018.

THÜRMAN, P. A. Pharmacodynamics and pharmacokinetics in older adults. **Current Opinion in Anaesthesiology**, v. 33, n. 1, p. 109–113, 2020.

UYAR, B. et al. Single-cell analyses of aging, inflammation and senescence. **Ageing Research Reviews**, v. 64, p. 101156, 2020.