



## INTERFERÊNCIAS DO PROCESSO DE ENVELHECIMENTO NA EXCREÇÃO DE FÁRMACOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Kallyne Medeiros Lira <sup>1</sup>; Fernando de Sousa Oliveira.<sup>2</sup>

*Universidade Federal de Campina Grande/Centro de Educação e Saúde. Sítio Olho D'água da Bica, s/n, Cuité, PB, 58175-000. kallynemedlira@gmail.com*

### INTRODUÇÃO

O número de indivíduos idosos vem aumentando, assim como o consumo de medicamentos por esta população acompanha esta tendência. Dentre as características clínicas mais importantes da população idosa, destaca-se o fato destes indivíduos apresentarem respostas a medicamentos diferentes daquelas apresentadas por pacientes mais jovens, o que se deve às alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas próprias do envelhecimento.<sup>1</sup> Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) a idade idosa é considerada acima de 60. No entanto, a velocidade e a intensidade de sua progressão variam entre as pessoas e os seus diferentes órgãos, influenciado, principalmente, pela constituição genética, estilo de vida e fatores ambientais. A farmacologia para os idosos apresenta características próprias, pois com a idade diminui a massa muscular e a água corporal. O metabolismo hepático, os mecanismos homeostáticos, assim como a capacidade de filtração e de excreção renal podem ficar comprometidos.<sup>2</sup> O número de medicamentos é o principal fator de risco para iatrogenia, havendo relação exponencial entre a polifarmácia e a probabilidade de Reação Adversa ao uso de Medicamentos (RAM), interações medicamentosas e medicamentos inapropriados para idosos.<sup>3</sup> A incidência das RAMs pode aumentar com o envelhecimento. Este fenômeno associa-se ao fato dos idosos, especialmente, habituarem-se à elevada ingestão de medicamentos, de apresentarem alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas, e múltiplas doenças crônicas.<sup>4</sup> Este trabalho tem como objetivo revisar na literatura como o envelhecimento interfere na excreção dos fármacos nos idosos, tendo em vista que estes representam uma porção mais carente de atenção, cuidados e novas pesquisas com o intuito de fornecer melhores tratamentos clínicos e farmacológicos.

### METODOLOGIA

O presente trabalho foi elaborado por meio de um levantamento bibliográfico, realizado a partir de material já publicado, constituído principalmente de livros especializados, artigos de periódicos nacionais e internacionais disponibilizados na Internet, no período de junho a agosto de 2015, a partir de periódicos científicos oriundos das bases de dados: SciELO (*Scientific Eletronic Library Online*), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), portal de periódicos

(83) 3322.3222  
contato@cieh.com.br

[www.cieh.com.br](http://www.cieh.com.br)

CAPES e revistas eletrônicas, usando as seguintes palavras-chave: Envelhecimento (*Aging*), Excreção de Fármacos (Excretion of Drugs) e Farmacoepidemiologia (pharmacoepidemiology). A seleção dos artigos foi conduzida baseando-se nos critérios de inclusão e exclusão. Os critérios de inclusão: 1) O público ser idoso e apresentar problemas na excreção; 2) idosos de ambos os sexos; 3) pessoas com idade igual ou superior a 60 anos; 4) artigos originais; 5) Artigos escritos em inglês ou português. Critérios de exclusão: 1) O público ser de crianças ou adultos; 2) o público apresentar menos de 60 anos; 5) artigos publicados em outra língua, diferente da inglesa e portuguesa.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Segundo o IBGE, população de idosos representa um contingente de quase 15 milhões de pessoas com 60 anos ou mais de idade (8,6% da população brasileira), nos próximos 20 anos, a população idosa do Brasil poderá ultrapassar os 30 milhões de pessoas e deverá representar quase 13% da população.<sup>5</sup> Estima-se que a incidência global de RAM seja pelo menos duas vezes maior em pacientes geriátricos do que na população jovem. Essas reações ocorrem em 10% dos pacientes hospitalizados com menos de 50 anos, e em 25% dos que possuem idade superior a 80 anos.<sup>6</sup> Entre os diversos fatores preditivos da polifarmácia em idosos brasileiros já estudados estão a idade avançada, o sexo feminino, os piores índices de autoavaliação da saúde e a depressão.<sup>10,11</sup> Detecta-se, entre os idosos, amplo uso de medicamentos, desproporcionalmente alto para sua representação na população geral, observando-se a prática da polifarmácia, seja por prescrição médica ou por automedicação.<sup>6</sup>

Algumas modificações da composição corporal promovidas pelo envelhecimento, influenciam diretamente sobre a distribuição de medicamentos como o aumento da porcentagem de gordura de 15% para 30%, quando se compara as idades de 25 e 75 anos, respectivamente, podendo chegar a 45% nas mulheres. Essa variação aumenta o volume de distribuição dos medicamentos, contribuindo para o aumento da meia-vida de fármacos lipossolúveis, como os benzodiazepínicos (diazepam), lidocaína, tiopental<sup>12</sup>; a diminuição da porcentagem total de água em até 20%, e a consequente redução do volume de distribuição dos medicamentos hidrossolúveis como, digoxina, aminoglicosídeos (gentamicina), teofilina e cimetidina.<sup>9</sup>

O metabolismo de fármacos fluxo-dependentes como o propranolol e os nitratos podem ser comprometidos devido a diminuição no tamanho e no fluxo sanguíneo hepáticos entre os 30 e os 70 anos de idade. O envelhecimento associa-se também com a redução entre 20% a 40% da atividade do citocromo P-450, responsável pelo metabolismo oxidativo. Os fármacos enalapril e perindopril, que são pró-fármacos e necessitam de ativação hepática, pode ser mais lenta ou reduzida pelo envelhecimento.<sup>12</sup>

No processo de envelhecimento o rim é especialmente sensível. Em sua normalidade, sem nefropatia, sofre modificações involutivas anátomo-funcionais, com perda de aproximadamente 40% do seu parênquima e redução de sua massa total de 250 a 270g para 200g ou menos.<sup>4</sup> O envelhecimento promove também a hialinização de 20% a 30% dos glomérulos localizados, principalmente, no córtex renal o que determina a diminuição aproximada da capacidade total de filtração glomerular de 9% por década, a partir dos 30 anos de idade.<sup>4</sup> O fluxo plasmático renal diminui em até 50% entre os 40 e os 90 anos de idade, o que corresponde à perda aproximada de 10% por década.

O estágio evolutivo da Insuficiência Renal Crônica (IRC) deve ser estabelecido de acordo com o nível da função renal, independentemente do diagnóstico (Tabela 1).<sup>15</sup> Outra condição que frequentemente se apresenta no idoso que pode contribuir para uma distribuição irregular dos medicamentos além da eliminação renal que pode estar prejudicada, prolongando a meia-vida plasmática dos fármacos e aumentando a probabilidade de causar efeitos tóxicos, é a concentração plasmática de albumina a qual tende a ser menor no idoso, o que faz com que a ligação das drogas a essas proteínas também esteja reduzida, resultando em uma maior fração livre da droga no plasma e maior volume de distribuição. A função renal é reduzida em idosos, interferindo a filtração glomerular, assim como, a excreção de muitos fármacos hidrossolúveis como antibióticos, diuréticos, digoxina,  $\beta$ -bloqueadores, lítio e anti-inflamatórios não esteroidais.

Tabela 1: Estágio evolutivo da Insuficiência Renal

Estágio	Filtração Glomerular (mL/min)	Grau de Insuficiência Renal
0	>90	Risco de nefropatia crônica, sem lesão renal;
1	>90	Lesão renal com função renal normal;
2	60-89	Insuficiência renal leve ou funcional;
3	30-59	Insuficiência Renal moderada ou laboratorial;
4	15-29	Insuficiência renal grave ou clínica;
5	<15	Insuficiência renal terminal ou dialítica.

Fonte: ROMÃO Jr., 2004. (15)

Os fármacos com baixo índice terapêutico como antimicrobianos, aminoglicosídeos, digoxina e lítio podem produzir reações adversas se ocorrer acúmulo.<sup>4</sup> As drogas lipossolúveis, como o diazepam, por exemplo, apresentam maior volume de distribuição no idoso, devido à diminuição da massa magra característica do envelhecimento. A redução da eliminação de fármacos que requerem a excreção renal são determinadas por tais alterações no metabolismo, e exigem um dos princípios básicos da prescrição para idosos, que é a necessidade de ajustar as doses dos fármacos de eliminação renal, baseando-se no valor da depuração de creatinina. O valor isolado da creatinina não é bom parâmetro para o cálculo desse ajuste. A insuficiência renal pode provocar alterações na farmacocinética dos medicamentos, isto é, nas etapas de absorção, distribuição e metabolismo, influenciando no nível sérico dos fármacos, e das suas relações dose-efeito.

A probabilidade de internações hospitalares em idosos decorrentes de efeitos colaterais e/ou interações medicamentosas dobra ou triplica.<sup>16,17</sup> O uso irracional de medicamentos, levou ao desenvolvimento de listas de substâncias a serem evitadas em idosos, ou usadas apenas em circunstâncias excepcionais, e de suas respectivas doses, frequências e duração máxima de tratamento.<sup>13</sup> Destas listas os critérios de Beers-Fick são os mais utilizados, na identificação dos medicamentos potencialmente inapropriados para idosos. É preferível excluir o uso de fármacos, em vez de reajustar os seus esquemas posológicos, quando há riscos elevados de toxicidade, ou ele é ineficaz diante de comprometimento da função renal.<sup>14</sup>

## CONCLUSÃO

Diante da revisão realizada a partir dos aspectos do comportamento metabólico dos fármacos nos idosos. É possível concluir que a excreção dos fármacos está diretamente relacionada com o envelhecimento, assim como as diferenças nas respostas entre indivíduos jovens e idosos são contribuições das alterações farmacodinâmicas. A prática clínica deve sobretudo monitorar os pacientes idosos e seu histórico medicamentoso evitando reações adversas e as toxicidades, tendo em vista que o rim tem sua funcionalidade diminuída com o envelhecimento. Associado a isto, existe a necessidade de que a assistência farmacêutica ao idoso seja uma preocupação primária às políticas de saúde, visando garantir acesso aos medicamentos adequados e o seu uso com qualidade.

## REFERÊNCIAS

1. Passarelli, M. C. G.. MEDICAMENTOS INAPROPRIADOS PARA IDOSOS: UM GRAVE PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA. Acesso em: 18 Jun. 2015. Disponível em: <[http://www.cvs.saude.sp.gov.br/zip/bfarmaco\\_2.pdf](http://www.cvs.saude.sp.gov.br/zip/bfarmaco_2.pdf)>.

2. MAGNONI, D.; CUKIER, C.; OLIVEIRA, P. A.. Nutrição na terceira idade. São Paulo: Sarvier, 2005.
3. Passarelli MCG, Gorzoni ML. Iatrogenia: Reações adversas a medicamentos. In: Jacob Filho W, Gorzoni ML. Geriatria e Gerontologia: o que todos deviam saber. São Paulo: Roca; 2008. p. 19-30.
4. Beers MH, Storrie M, Lee G. Potential adverse drug interactions in the emergency room. An issue in the quality care. *Ann Intern Med.* 1990;112:61-4.
- 5 IBGE- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Perfil dos Idosos Responsáveis pelos Domicílios. 2002. Disponível em:<[http://www. ibge. gov. br /home /presidência /noticias/25072002pidoso.shtm](http://www.ibge.gov.br/home/presidência/noticias/25072002pidoso.shtm)>. Acesso em: 05 Jul. 2015.
6. Galvão MPA, Ferreira MBC. Prescrição de medicamentos em geriatria. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. cap.75, p.949-1096.
7. Nguyen JK, Fouts MM, Kotab SE, Lo E. Polypharmacy as a risk factor for adverse drug reactions in geriatric nursing home residents. *Am J Geriatr Pharmacoter.* 2006 Mar;4(1):36-41.
8. Wright R, Handler SM, Ruby C, Hanlon JT. Update on drug-related problems in the elderly. *Am J Geriatr Pharmacoter.* 2006 Mar;4(1):78-84.
9. PASSARELLI, M.C.G. Reações adversas a medicamentos em uma população idosa hospitalizada. 2005. 141f. Tese (Doutorado em Patologia) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.
10. Ribeiro AQ, Rozenfeld S, Klein CH, César CC, Acurcio FA. Inquérito sobre uso de medicamentos por idosos aposentados, Belo Horizonte, MG. *Rev Saúde Pública.* 2008;42(4):724-32.
11. Loyola Filho AI, Uchoa E, Firmo JOA, Lima-Costa MF. Estudo epidemiológico de base populacional sobre uso de medicamentos entre idosos na Região Metropolitana de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. *Cad Saúde Pública.* 2006;22(12):2657-67.
12. MANGONI, A.A.; JACKSON, S.H. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, London, v.57, n.1, p.6-14, 2003.
13. Rozenfeld S. Prevalência, fatores associados e mau uso de medicamentos entre os idosos: uma revisão. *Cad Saúde Pública.* 2003;19(3):717-24.

14. WANNMACHER, L.; FERREIRA, M.B.C.; NUNES, G. Fármacos e rim. In: FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M.B.C. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. cap.76, p.965-972.
15. Romão Jr. JE. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. J Bras Nefrol. 2004;26(3 supl.1):1-3.
16. Passarelli MC, Jacob-Filho W, Figueras A. Adverse drug reactions in anelderly hospitalised population: inappropriate prescription is a leadingcause. Drugs Aging. 2005;22:767-77.
17. Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier DA. Drug-druginteractions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. JAMA.2003;289:1652-8.