

Alterações na Farmacocinética e Farmacodinâmica do Idoso

Dr. Mauricio de Miranda Ventura
Diretor Técnico do Serviço de Geriatria
do Hospital do Servidor Público
Estadual Francisco Morato de Oliveira



Resposta terapêutica

Janela terapêutica

Resposta tóxica

Idade

Alterações Fisiológicas da Farmacocinética



Definição de Farmacocinética

- São todos os estágios pelos quais qualquer droga passa após sua administração
 - Absorção
 - Distribuição
 - Metabolismo
 - Excreção

Alterações Fisiológicas da Farmacocinética

- Absorção
 - Oral
 - Cutânea
 - Sub-cutânea
 - Intra-muscular

Alterações Fisiológicas da Farmacocinética

- Absorção Oral
 - Difusão
 - Transporte mediados por carreadores

Alterações Fisiológicas da Farmacocinética

- Absorção Oral
 - Difusão
 - Características do envelhecimento
 - Diminuição na superfície epitelial do intestino
 - Diminuição da motilidade intestinal
 - Diminuição da secreção ácida

Alterações Fisiológicas da Farmacocinética

- Absorção Oral

- Difusão

- Não há diminuição significativa na absorção.
 - Exceto: indometacina, prazosin e digoxina
 - Muito maior interferência há no uso de drogas que retardam a motilidade gastrointestinal:
 - Anti-depressivos tricíclicos
 - Opióides
 - Anti-histamínicos
 - Anti-muscarínicos

Alterações Fisiológicas da Farmacocinética

- Absorção Oral
 - Transporte mediados por carreadores
 - Tem uma taxa mais lenta de absorção
 - Ferro
 - Calcio
 - Vitaminas

Alterações Fisiológicas da Farmacocinética

- Absorção
 - Cutânea
 - Pele atrofiada
 - Menor eficiência como barreira de proteção
 - » Poderia aumentar a absorção de drogas
 - Entretanto: menor fluxo sanguíneo cutâneo
 - Menor taxa de absorção

Alterações Fisiológicas da Farmacocinética

- Absorção
 - Sub-cutânea e muscular
 - Menor fluxo sanguíneo cutâneo
 - Menor taxa de absorção
 - Absorção pode ser errática
 - Cuidado na formação de infiltrado estéreis

Alterações Fisiológicas da Farmacocinética

- Distribuição
 - A concentração de uma droga no plasma é inversamente proporcional ao volume de distribuição:
 - Espaço hidrofílico
 - Espaço lipofílico

Alterações Fisiológicas da Farmacocinética

- Distribuição
 - Alterações dos compartimentos
 - Diminuição da água corporal
 - Diminuição dos níveis de proteína
 - Musculatura esquelética
 - Aumento da gordura corporal

Alterações Fisiológicas da Farmacocinética

- Distribuição
 - Drogas hidrofílicas
 - Distribuição menor
 - Concentração plasmática maior
 - Aspirina
 - Litio
 - Famotidina
 - etanol
 - Diuréticos podem potencializar esse efeito

Alterações Fisiológicas da Farmacocinética

- Distribuição
 - Drogas lipofílicas
 - Distribuição maior
 - Meia vida maior
 - Steady state mais prolongado
 - Demora-se mais tempo para avaliar o efeito de uma droga

Alterações Fisiológicas da Farmacocinética

- Distribuição
 - Síndrome da Fragilidade
 - Menor peso
 - Menor volume de distribuição
 - Maior concentração plasmática
 - Maior risco de efeitos colaterais

Alterações Fisiológicas da Farmacocinética

- Distribuição
 - Albumina sérica
 - Muitas drogas estão ligadas às proteínas plasmáticas
 - sem atividade farmacológica.
 - Com o envelhecimento há um leve decréscimo de seu nível que não traz repercussão clínica.
 - O que pode não ser verdade em idosos fragilizados e desnutridos.

Alterações Fisiológicas da Farmacocinética

- Eliminação
 - Diminui fluxo sanguíneo renal
 - Diminui a função renal
 - Aumenta glomeruloesclerose
- Há aumento dos níveis plasmáticos de qualquer droga.
 - Aumenta a incidência de efeitos colaterais

Alterações Fisiológicas da Farmacocinética

- Metabolização
 - Diminui tamanho do fígado (25 a 35%);
 - Diminui fluxo sanguíneo hepático (40%);
 - Diminui fluxo biliar;
 - Diminui síntese de proteínas, lipídios e glicose;
- Não há alteração significativa nos testes de rotina da função hepática

Não há uma correlação bem estabelecida entre o envelhecimento e o sistema citocromo para metabolismo das drogas

Table 1

Effect of age on the metabolic clearance of various drugs. Indicated are also the major enzymes or reactions responsible for a drug's metabolism

Metabolizing enzyme or reaction	Metabolic clearance in old age	
	Decreased	Not changed

CYP 1A2	Theophylline (Turnheim, 1998), ropinirole (Kaye and Nicholls, 2000)	
CYP 3A4, 3A5	Amiodarone, amitriptylin, carbamazepin, triazolam (Turnheim, 1998), cyclosporine (Fahr, 1993), diltiazem, fentanyl, lidocaine, nifedipin (Durnas et al., 1990), felodipin (Dunselman and Edgar, 1991), zolpidem (Salva and Costa, 1995)	Alfentanil, diazepam, sertraline (Turnheim, 1998), paracetamol (acetaminophen) (Durnas et al., 1990)
CYP 2C9	Naproxen (Durnas et al., 1990), warfarin (Loebstein et al., 2001)	Celecoxib, diclofenac (Bremner et al., 2003), citalopram (Gutierrez and Abramowitz, 2000), irbesartan (Marino and Vachharajani, 2002), phenytoin (Durnas et al., 1990)

Table 1

Effect of age on the metabolic clearance of various drugs. Indicated are also the major enzymes or reactions responsible for a drug's metabolism

Metabolizing enzyme or reaction	Metabolic clearance in old age	
	Decreased	Not changed

CYP 2C19	Imipramin (Sallee and Pollock, 1990)	
CYP 2D6		Fluoxetine (Altamura et al., 1994), nortriptylin (Jerling et al., 1994), propranolol (Colangelo et al., 1992), risperidone (Turnheim, 1998), venlafaxin (DeVane and Pollock, 1999)
Various CYP	Antipyrine (phenazone), clomethiazole, imipramine, pethidine, verapamil (Durnas et al., 1990)	Caffeine (Durnas et al., 1990), ibuprofen (Turnheim, 1998), mexiletin (Labbé and Turgeon, 1999)
Glucuronidation	Morphine (Durnas et al., 1990)	Salicylic acid (LeCouteur and McLean, 1998)
Acetylation		Isoniazid (Durnas et al., 1990)
Glutathion conjugation		Paracetamol (Durnas et al., 1990)

Alterações Fisiológicas da Farmacodinâmica

- Conceito
 - Relativo à ação da droga
 - Depende da concentração da droga ao nível dos receptores
 - Da intensidade da resposta celular
 - Dos mecanismos contra-regulatórios
 - Com o envelhecimento, em qualquer um desses níveis podem ocorrer alterações.

Alterações Fisiológicas da Farmacodinâmica

- Propriedades dos receptores
 - Musculatura cardíaca:
 - Menor resposta aos beta-adrenoceptores
 - Menor resposta anti-hipertensiva aos bloqueadores beta-adrenérgicos

Alterações Fisiológicas da Farmacodinâmica

- Propriedades dos receptores
 - Sistema Nervoso Central
 - Diminuição dos receptores dopaminérgicos D2
 - Maior risco de liberação extra-piramidal.
 - Diminuição dos receptores colinérgicos
 - Maior risco de alterações cognitivas

Alterações Fisiológicas da Farmacodinâmica

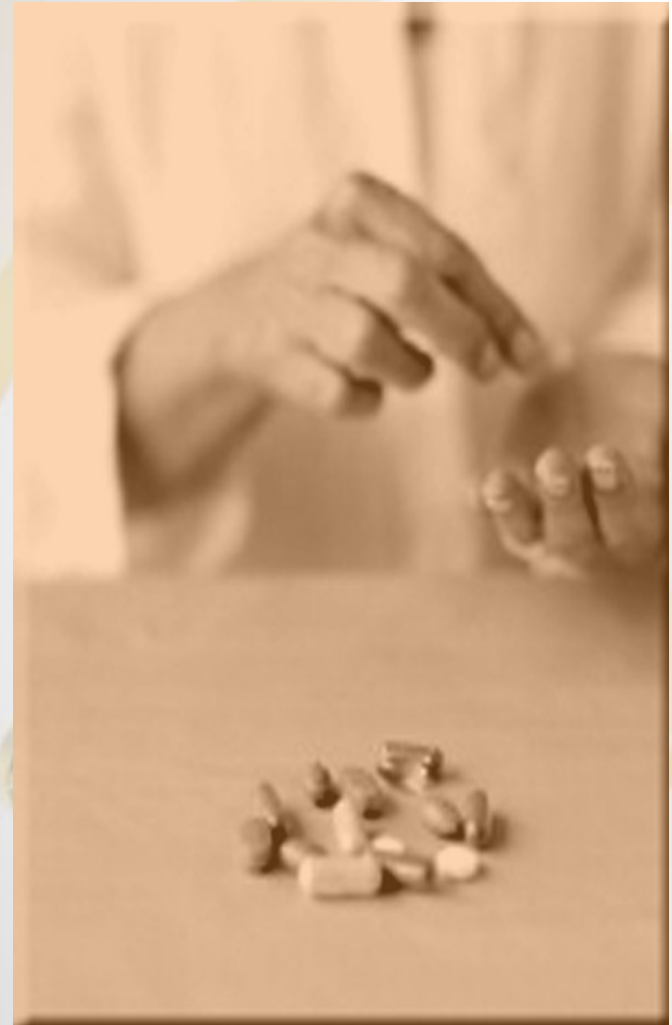
- Propriedades dos receptores
 - Sistema endócrino
 - Diminuição na efetividade da ação do hormônio do crescimento
 - » Menor proliferação celular

Alterações Fisiológicas da Farmacodinâmica

- Mecanismos homeostáticos
 - Característica do envelhecimento:
 - Menor capacidade de manter a homeostase
 - Maior incidência de efeitos colaterais
 - Menor efetividade das drogas
 - Maior o tempo para recuperar o estado prévio de equilíbrio

Polifarmácia

- Efeitos colaterais mais frequentes
 - Reações dose-dependentes
 - Reações idiossincráticas
- Aumento do risco de interação medicamentosa



Recomendações Finais

- Início de tratamento com doses mais baixas
- Aumento progressivo da dose conforme avaliação
- Evitar a introdução ou aumento de mais de uma droga.