

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE - UNESC
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO ESPECIALIZAÇÃO EM ANÁLISES CLÍNICAS**

FERNANDA SCHWEITZER SOARES

**MONITORAMENTO DE FÁRMACOS PSICOTRÓPICOS EM
CRIANÇAS E IDOSOS**

CRICIÚMA, DEZEMBRO 2011

FERNANDA SCHWEITZER SOARES

MONITORAMENTO DE FÁRMACOS PSICOTRÓPICOS EM CRIANÇAS

Monografia apresentada à Diretoria de Pós-graduação da Universidade do Extremo Sul Catarinense- UNESC, para a obtenção do título de especialista em Análises Clínicas.

Orientador: Prof. (MSc) Cristián Jesus Velásquez Armijo

CRICIÚMA, DEZEMBRO 2011

Dedico este trabalho a minha família e ao meu noivo por sempre estarem ao meu lado me apoiando.

AGRADECIMENTO

Agradeço a Deus, minha família, meu noivo e ao Prof. Cristián Jesus Velásquez Armijo.

“Se seus sonhos são pequenos, sua visão será pequena, suas metas serão limitadas, seus alvos serão diminutos, sua estrada será estreita, sua capacidade de suportar as tormentas será frágil. Os sonhos regam a existência com sentido. Se seus sonhos são frágeis, sua comida não terá sabor, suas primaveras não terão flores, suas manhãs não terão orvalho, sua emoção não terá romance. A presença dos sonhos transforma os miseráveis em reis, faz dos idosos, jovens, e a ausência deles transforma milionários em mendigos faz dos jovens idosos. Os sonhos trazem saúde para a emoção, equipam o frágil para ser autor da sua história, fazem os tímidos terem golpes de ousadia e os derrotados serem construtores de oportunidades”.

Augusto Cury

RESUMO

O sucesso de um tratamento farmacológico depende basicamente de fatores relacionados aos índices farmacocinéticos do paciente, envolvendo os processos de absorção, distribuição, biotransformação e eliminação do fármaco, além da ação farmacológica conhecida em um tecido específico e em determinado receptor. Nas crianças e idosos estas etapas farmacocinéticas diferem em relação à população adulta, devido às alterações fisiológicas relacionadas à idade. A simples extrapolação das doses dos medicamentos utilizados em adultos para crianças, levando em consideração apenas peso corporal, área de superfície corporal ou idade, pode ocasionar consequências drásticas. Evidências sugerem que o decréscimo no metabolismo e eliminação das drogas associado ao envelhecimento, pode contribuir para as diferenças farmacocinéticas. Isso deve gerar um cuidado maior antes da prescrição de medicamentos em idosos. A prescrição racional de medicamentos deve considerar o emprego de dose capaz de gerar efeito farmacológico (eficácia) com mínimos efeitos tóxicos (segurança). Contudo, a monitorização terapêutica do fármaco de drogas psicotrópicas é uma ferramenta fundamental para otimizar a posologia destes medicamentos, especialmente aqueles que possuem estreita janela terapêutica, permitindo o ajuste da dosagem do medicamento conforme cada paciente, assim como o controle do efeito terapêutico e a minimização dos efeitos tóxicos.

Palavras-chave: Absorção, Metabolização, Distribuição, Excreção, Monitoramento de fármacos, Crianças, Idosos.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Comparação das meias-vidas de eliminação de alguns fármacos em recém-nascidos e adultos.....	28
Tabela 2. Algumas alterações relacionadas com o envelhecimento que afetam a farmacocinética dos fármacos.....	36
Tabela 3. Efeitos da idade sobre a depuração hepática de fármacos psicotrópicos.....	38

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	14
2.1 Objetivos Gerais	14
2.2 Objetivos Específicos	14
3 METODOLOGIA	15
4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
4.1 Processos Farmacocinticos.....	16
4.1.1 Absorção	16
4.1.2 Distribuição.....	17
4.1.3 Metabolização	18
4.1.4 Excreção	20
4.2 Aspectos farmacocineticos em crianças e idosos	21
4.2.1 Crianças	21
4.2.1.1 Prematuro.....	22
4.2.1.2 Recém-nascido	24
4.2.1.3 Nascido a termo	29
4.2.1.4 Bebê	31
4.2.1.5 Criança	32
4.3 Aspectos farmacocinéticos em idosos.....	34
4.3.1 Absorção	35
4.3.2 Distribuição.....	35
4.3.3 Biotransformação	38
4.3.4 Excreção	41
4.4 Monitoramento de fármacos.....	42
5 CONCLUSÃO	47
REFERÊNCIAS	48

1 INTRODUÇÃO

O sucesso de um tratamento farmacológico depende basicamente de fatores relacionados aos índices farmacocinéticos do paciente, envolvendo os processos de absorção, distribuição, biotransformação e eliminação do fármaco, além da ação farmacológica conhecida em um tecido específico e em determinado receptor (BUXTON, 2010).

Os mecanismos pelos quais os fármacos atravessam as membranas e as propriedades físico-químicas das moléculas e membranas que influenciam essa transferência são essenciais ao entendimento da disposição dos fármacos no corpo humano (BUXTON, 2010).

Nas crianças e idosos, a absorção, distribuição, metabolismo e excreção de fármacos e, portanto, seus parâmetros farmacocinéticos, tais como, meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$), pico de concentração plasmática (C_{max}), área sob a curva, relação de concentração depuração (CL) e tempo para chegar ao nível sanguíneo máximo (T_{max}) são diferentes em relação à população adulta (BIGOS et al., 2008; PICHINI et al., 2009).

Nos pacientes pediátricos as características fisiológicas são variáveis, principalmente na primeira década de vida, acarretando mudanças na funcionalidade de cada órgão (KEARNS et al., 2003), sendo que durante as fases de crescimento, as crianças estão em contínuo desenvolvimento (SILVA, 2006).

A simples extrapolação das doses dos medicamentos utilizados em adultos para crianças, levando em consideração apenas peso corporal, área de superfície corporal ou idade, pode ocasionar consequências drásticas. Assim, a

eficácia e segurança da farmacoterapia nesta fase inicial da vida requerem compreensão completa do desenvolvimento biológico humano e dos processos farmacocinéticos (JOHNSON, 2003).

A maioria das crianças está relativamente protegida pelos mecanismos potentes de depuração metabólica hepática, que eliminam rapidamente muitos fármacos. No entanto, para a obtenção de doses terapêuticas semelhantes às detectadas em adultos, é necessário administrar doses maiores destes medicamentos para alcançar o efeito terapêutico, como, por exemplo, para a desipramina (WILES et al., 1992), utilizada no tratamento de transtornos afetivos (PRINGSHEIM & STEEVES, 2011), pode ser necessário administrar doses de 5 mg/Kg de peso corporal, comparando-se com apenas 2 a 3 mg/Kg em adultos (WILES et al., 1992). Sendo que existem relatos de morte de crianças depois de superdosagem acidental ou intencional na utilização deste medicamento (BIEDERMAN et al., 1995).

Diversos estudos demonstram também que crianças são susceptíveis a efeitos cardiotoxicos e epileptogênicos quando administradas doses altas de antidepressivos tricíclicos (GOODMAN et al., 2010).

O tempo necessário para alcançar o estado de equilíbrio dos níveis terapêuticos ou para a eliminação da maioria dos fármacos é substancialmente mais longa em idosos (TIERNEY, 1999).

Evidências sugerem que o decréscimo no metabolismo e eliminação dos fármacos associado ao envelhecimento, pode contribuir para as diferenças farmacocinéticas (BIGOS et al., 2008). Isso deve gerar um cuidado maior antes da prescrição de medicamentos em idosos, especialmente em caso de politerapia, isto

é, vários fármacos sendo empregados de forma simultânea no mesmo paciente (CATTERSON et al., 1997).

Entre os pacientes geriátricos, os antidepressivos tricíclicos comumente causam tontura, hipotensão postural, prisão de ventre, dificuldade de urinar, edema e tremores. Esses pacientes são muito suscetíveis ao desenvolvimento da tolerância aos *inibidores seletivos da recaptação da serotonina* (ISRS) e a outros antidepressivos modernos. Nessa faixa etária, os riscos são maiores porque a depuração metabólica dos antidepressivos é mais lenta e eles têm menos capacidade de tolerar os efeitos adversos destes fármacos (GOODMAN et al. 2010)

Na prática clínica, a prescrição racional de medicamentos deve considerar o emprego de dose capaz de gerar efeito farmacológico (eficácia) com mínimos efeitos tóxicos (segurança) (BARTELINK et al., 2006). Assim, surge a necessidade de se considerarem características fisiológicas do paciente, de acordo com a sua idade, e parâmetros farmacocinéticos do fármaco (BARTELINK et al., 2006).

Contudo, a monitorização terapêutica (TDM) de fármacos psicotrópicos é uma ferramenta fundamental para otimizar a posologia destes medicamentos, especialmente aqueles que possuem estreita janela terapêutica (FRAHNERT et al., 2003), permitindo o ajuste da dosagem do medicamento, conforme cada paciente (BAUMANN et al., 2004), assim como o controle do efeito terapêutico e a minimização dos efeitos tóxicos. Este controle é realizado, principalmente, através da avaliação dos níveis plasmáticos do medicamento (THORMANN et al., 2001).

Portanto, este estudo foi realizado com o intuito de demonstrar a importância da utilização do monitoramento de fármacos (TDM) no tratamento de crianças e idosos com medicamentos psicotrópicos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos Gerais

Realizar uma revisão bibliográfica sobre as alterações farmacocinéticas em crianças e idosos e verificar a importância do acompanhamento destes fatores, através do monitoramento de fármacos, no tratamento de doenças psiquiátricas para a sua otimização.

2.2 Objetivos Específicos

Verificar as alterações fisiológicas decorrentes da idade em crianças e idosos e quais as decorrências em relação à absorção, distribuição, metabolização e excreção dos medicamentos.

3 METODOLOGIA

Realizou-se uma busca em bases de dados, tais como Medline, Scielo e Bireme, com as seguintes palavras-chave: Therapeutic Drug Monitoring, Psychotropic, Elderly Patients, Pediatric Patients, relacionando as palavras-chave entre si.

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Conforme os princípios básicos de farmacologia, as moléculas de determinado fármaco devem exercer alguma influência química em um ou mais constituintes das células para produzir uma resposta farmacológica. Portanto, é necessário que as moléculas dos fármacos fiquem tão próximas às estruturas celulares a ponto de alterar a sua função (RANG et al., 2004).

Os fármacos interagem com o organismo, uma atuação pela qual o conceito de receptor é fundamental, pois este é responsável pela seletividade da ação farmacológica e pela relação quantitativa entre o fármaco e seu efeito (GOODMAN et al., 2010).

A partir do momento que o fármaco entra no organismo, o mesmo começa imediatamente a processá-lo através dos processos de absorção, distribuição, biotransformação e excreção (BUXTON, 2010).

4.1 Processos Farmacocinéticos

4.1.1 Absorção

Este processo consiste na transferência de uma substância do seu local de administração para o compartimento central, sendo que deve atravessar diversas barreiras até chegar ao seu local de ação, exceto quando esta substância for administrada por via intravenosa (ROBERTS & BUCKLEY, 2007).

O grau de biodisponibilidade é expresso em forma de percentual da dose administrada. Esse valor representa o percentual da dose administrada disponível na circulação sistêmica – a fração da dose oral que atinge o sangue arterial na forma ativa ou na forma de pró-fármaco (GOODMAN et al., 2010).

Contudo, características como tamanho molecular, lipossolubilidade, pka e ionização da molécula são importantes para auxiliar neste processo e devem ser conhecidas para que se compreenda como esta substância será absorvida pelo organismo (RANG et al., 2004).

Em relação à lipossolubilidade, a substância deve possuir valores elevados deste parâmetro para atravessar os tecidos, mas esta característica não deve interferir na dissolução do fármaco nos líquidos corporais. Substâncias que possuem um tamanho molecular pequeno são melhores absorvidas do que àquelas que possuem maior tamanho molecular (BUXTON, 2010).

O pka e a ionização da molécula são dois parâmetros também importantes, pois influenciam diretamente na passagem das substâncias através das membranas biológicas, sendo que auxiliam além da absorção, também no transporte e excreção (FUCHS & WANNMACHER, 2010).

4.1.2 Distribuição

Refere-se à transferência do fármaco da corrente sanguínea para o líquido intersticial e intracelular. O processo de distribuição de um fármaco pode ser quantificado através do seu volume de distribuição (V), que relaciona a quantidade do fármaco no organismo à sua concentração (C) no sangue ou plasma, dependendo do líquido dosado. Esse volume não se refere necessariamente a um

volume fisiológico determinável, mas simplesmente ao volume de líquido que seria necessário para conter todo o fármaco presente no corpo na mesma concentração dosada no sangue ou plasma ($V = \text{quantidade do fármaco no corpo}/C$) (GOODMAN et al., 2010). Através do conhecimento do volume de distribuição de uma substância pode-se determinar se a mesma será bem distribuída pelo organismo (KATZUNG, 2005).

Fatores podem influenciar no volume de distribuição, tais como, a afinidade que o fármaco possui pelas proteínas plasmáticas, condições mórbidas (como hepatopatia ou doenças inflamatórias), que alteram a concentração de albumina, de alfa-1-glicoproteína ácida e de outras proteínas no plasma que se ligam aos fármacos (GOODMAN et al., 2006). A porção que não está ligada as proteínas plasmáticas estará livre para a ação farmacológica. Esta ligação também influencia na excreção do fármaco (OTAGIRI, 2005).

Como muitos fármacos distribuem-se através do espaço da água extracelular, o conhecimento do volume deste compartimento pode ser importante para determinar a concentração do fármaco nos locais receptores. Esse aspecto é particularmente importante para os fármacos hidrossolúveis, porém menos crucial para os agentes lipossolúveis (KATZUNG, 2010).

A distribuição dos fármacos ocorre para diferentes tecidos do organismo, classificados funcionalmente em: a) suscetíveis (sofrem a ação farmacológica); b) ativos (metabolizam o fármaco); c) indiferentes (reservatório temporário do fármaco); e d) emunctórios (encarregados da eliminação do fármaco) (FUCHS & WANNMACHER, 2010).

4.1.3 Metabolização

A metabolização consiste na biotransformação do fármaco. Este processo submete o mesmo a reações químicas, geralmente mediadas por enzimas, que convertem em um composto diferente do originalmente administrado. A biotransformação ocorre, sobretudo, no fígado, também ocorrendo em outros órgãos e tecidos, tais como no pulmão, músculo, mucosa intestinal, pele e placenta (GOODMAN et al., 2010).

A substância administrada oralmente deve possuir característica lipofílica que auxilia na passagem pelas membranas do corpo. No entanto, esta característica também dificulta na sua eliminação. Portanto, a metabolização é muito importante, pois modifica a molécula deixando-a mais hidrossolúvel (TOMPKINS & WALLACE, 2007).

É importante que o fármaco, após ser absorvido, não seja totalmente metabolizado, pois levaria à inativação total da substância, impedindo que esta chegue a uma concentração adequada no local de ação. Nestes casos de metabolização total, a substância pode ser administrada em outro local, impedindo esta inativação ou pode ser produzida na forma de um pró-fármaco, onde a metabolização auxiliará na transformação desta substância, inicialmente inativa (pró-fármaco), em sua forma ativa (RANG et al., 2004).

No caso de fármacos com extenso metabolismo de primeira passagem, a presença de hepatopatia pode causar aumento da biodisponibilidade oral, devido à redução da capacidade metabólica hepática e/ou ao desenvolvimento de derivações vasculares ao redor do fígado (GOODMAN et al., 2006).

Glicuronidação é a maior reação de metabolização de fármacos em humanos e representa cerca de aproximadamente 40-70% de eliminação de xenobióticos (WELLS et al., 2004).

4.1.4 Excreção

Fármacos são eliminados do organismo sem alteração ou através de seus metabólitos. Os órgãos excretórios, exceto pulmão, eliminam melhor componentes polares ao invés de substâncias com alta lipossolubilidade. Estas substâncias devem passar pelo processo de metabolização para tornarem-se componentes mais hidrossolúveis (FUCHS & WANNMACHER, 2010).

O rim é o órgão mais importante na excreção de fármacos e seus metabólitos, sendo que a medida da eficiência de eliminação destes compostos é denominada de *clearance* ou depuração. Quando o *clearance* de um fármaco diminui, devido a um processo de doença, por exemplo, é esperado um aumento no tempo de meia vida, enquanto o volume de distribuição permanece inalterado (FAGERHOLM, 2007).

A depuração é o conceito mais importante a ser considerado durante o planejamento de um esquema racional de administração prolongada de um fármaco. Geralmente, o médico deseja manter as concentrações de um fármaco em equilíbrio dentro da janela terapêutica associada à eficácia e ao mínimo de efeitos tóxicos de uma determinada substância (GOODMAN et al., 2010).

O tempo de meia vida ($t_{1/2}$) é definido como o tempo necessário para que as concentrações plasmáticas ou a quantidade do fármaco presente no organismo sejam reduzidas em 50% (GOODMAN et al., 2010). Este é um importante parâmetro farmacocinético, pois possibilita uma estimativa da rapidez com que o processo ocorre, originando dados importantes para interpretação dos efeitos terapêuticos ou tóxicos do fármaco, da duração do efeito farmacológico e do regime posológico adequado. O tempo de meia vida fornece uma boa indicação do tempo necessário

para atingir o estado estacionário quando um regime de dosagem é iniciado ou alterado, ou seja, quatro tempos de meia-vida para atingir aproximadamente 94% de um novo estado estável (concentração plasmática adequada após doses repetidas). Tal repetição permite a manutenção do platô (concentração média de equilíbrio) de concentração constante, por reposição de parte do fármaco que está sendo eliminado (RANG et al., 2004).

A doença renal constitui o fator primário que provoca alterações na excreção urinária dos fármacos (GOODMAN et al., 2010).

4.2 Aspectos Farmacocinéticos em Crianças e Idosos

O principal fator para a idade afetar a ação de um fármaco é a sua eliminação do organismo, pois a mesma é, geralmente, menos eficiente em recém-nascidos e em pessoas idosas, de modo que os fármacos comumente produzem efeitos maiores e mais prolongados nos extremos da vida (RANG et al., 2004).

Fatores fisiológicos (p. ex., reflexos cardiovasculares alterados, composição corporal de gordura) e fatores patológicos (p.ex., hipotermia) também influenciam nos efeitos dos fármacos (GOODMAN et al., 2010).

4.2.1 Crianças

Conforme o FDA, a população pediátrica divide-se em cinco faixas etárias: recém nascidos prematuros, recém-nascidos a termo ou recém nascidos (0-27 dias de idade), bebês (28 dias até 23 meses), crianças (2-11 anos de idade) e adolescentes (12-16 ou 18 anos de idade) (KAUFFMAN, 2005).

4.2.1.1 Prematuro

A secreção de ácido gástrico ocorre mais lentamente nos prematuros, sendo as concentrações mais altas observadas no quarto dia de vida. Por conseguinte, recomenda-se que os fármacos que sofrem inativação parcial ou total pelo pH baixo do conteúdo gástrico não sejam administrados por via oral (KATZUNG, 2010).

Os prematuros possuem uma quantidade muito menor de gordura do que os recém-nascidos a termo. A gordura corporal total dos prematuros corresponde a cerca de 1% do peso corporal total, em comparação a 15% nos recém-nascidos a termo. Então, os órgãos que geralmente acumulam altas concentrações de fármacos lipossolúveis em adultos e crianças de mais idade podem acumular menores quantidades desses agentes nos lactentes mais imaturos (MORSELLI, 1989; KEARNS & REED, 1989; MCLEOD & EVANS, 1992).

Diversas enzimas são importantes para o metabolismo dos fármacos, como por exemplo, a oxidase microssomal, glicorunil transferase, acetil transferase hepáticas e as esterases plasmáticas possuem baixa atividade em recém-nascidos, sobretudo nos prematuros. Essas enzimas levam 8 semanas ou mais para alcançarem o nível de atividade do adulto (RANG et al., 2004).

Portanto, o metabolismo hepático de xenobióticos é especialmente reduzido durante o primeiro mês de vida (a concentração de hepatócitos em neonatos corresponde a menos de 20% da dos adultos) (PIÑEIRO-CARRERO & PIÑEIRO, 2004). Como consequência, a imaturidade hepática traduz-se por toxicidade marcante de alguns fármacos em recém-nascidos prematuros ou de baixo peso, como, por exemplo, a síndrome cinzenta associada ao uso de cloranfenicol

(KEARNS et al., 2003). Após a maturação das enzimas, o fluxo sanguíneo hepático, os sistemas de transporte hepático e a capacidade funcional do fígado são fatores importantes para a determinação da posologia (BARTELINK et al., 2006).

A fenitoína é biotransformada por CYP2C9 e CYP2C19 e tem uma longa meia vida (aproximadamente 75 horas) em prematuros, mas isto é diminuído para aproximadamente 20 horas em nascidos a termo durante o primeiro mês de vida e para aproximadamente 8 horas depois do segunda semana de vida (KEARNS et al., 2003).

A absorção cutânea de fármacos administrados topicamente aumenta na presença de estrato córneo menos espesso, especialmente em bebês prematuros, maior perfusão cutânea, epiderme mais hidratada e maior relação entre superfície corporal total e peso corpóreo (KEARNS et al., 2003).

O aumento da função renal ocorre mais lentamente em crianças prematuras. Esta imaturidade renal pode ter um efeito muito grande sobre a eliminação dos fármacos (RANG et al., 2004).

Em prematuros, há valores mais baixos de filtração glomerular, sendo que é mais lento o desenvolvimento durante as primeiras duas semanas pós-parto, em comparação a crianças a termo, assim permanecendo até a quinta semana de vida. Isso é importante para a estimativa da capacidade de eliminação renal em prematuros (ALCORN & MCNAMARA, 2003).

A reabsorção tubular e os processos ativos de secreção e reabsorção tubular podem estar comprometidos pelo tamanho e função limitados dos túbulos renais, principalmente em prematuros (ALCORN & MCNAMARA, 2003). A maturação desta função leva aproximadamente um ano, e o desenvolvimento completo se dá em torno de três anos de idade. A excreção de sódio em neonatos

prematturos parece ser inversa à idade gestacional, possivelmente devido à imaturidade tubular (BARTELINK et al., 2006).

4.2.1.2 Recém-nascido

Após o nascimento, ocorrem mudanças bioquímicas e fisiológicas significativas no trato gastrintestinal do recém-nascido (SILVA, 2006).

Primeiramente o recém-nascido apresenta relativa acloridria; o pH do estômago, praticamente neutro após o parto, decresce para três dentro de quarenta e oito horas e nas vinte e quatro horas seguintes volta a ser neutro, permanecendo assim nos dez dias subseqüentes. A partir de então, há um decréscimo lento e gradual até alcançar valores do adulto por volta dos dois anos de idade. Estas variações de pH não são observadas em prematturos. Eles parecem ter pouco ou nenhum ácido livre durante os primeiros quatorze dias de vida (BARTELINK et al., 2006). O pH intraluminal pode afetar diretamente a estabilidade e o grau de ionização de um fármaco administrado oralmente, influenciando sua absorção (KEARNS et al., 2003).

O tempo de esvaziamento gástrico apresenta-se prolongado (até 6 ou 8 horas) no primeiro ou segundo dia. Por conseguinte, os fármacos absorvidos primariamente no estômago podem sofrer absorção mais completa do que o previsto (KATZUNG, 2010). O tempo de esvaziamento gástrico se aproxima dos valores dos adultos a partir dos primeiros 6-8 meses de vida (BARTELINK et al., 2006).

O peristaltismo no recém-nascido é irregular e pode ser lento. Em consequência, a quantidade de fármaco absorvido no intestino delgado pode ser imprevisível. Se o peristaltismo for lento pode ocorrer absorção de uma quantidade

maior do que o habitual, resultando em toxicidade potencial com doses que, de outro modo, seriam normais (MCLEOD & EVANS, 1992).

As atividades das enzimas gastrintestinais tendem a ser mais baixas nos recém-nascidos do que em adultos. Os recém-nascidos apresentam baixas concentrações de ácidos biliares e lipase, o que pode diminuir a absorção dos fármacos lipossolúveis. No entanto, as atividades da alfa-amilase e de outras enzimas pancreáticas, exceto a lipase, no duodeno apresentam-se baixas nos lactentes de até 4 meses de idade (KATZUNG, 2010).

A biodisponibilidade de alguns fármacos encontra-se diminuída no recém-nascido quando comparado a crianças de mais idade e adultos, como, por exemplo, o fenobarbital e a fenitoína que possuem uma absorção oral diminuída, alterando sua biodisponibilidade no organismo (KEARNS & REED, 1989).

A absorção de fármacos administrados por via intramuscular é afetada pelo reduzido fluxo sanguíneo no músculo esquelético e pelas contrações musculares ineficientes, sobretudo em recém-nascidos (BARTELINK et al., 2006).

Absorção percutânea é acentuada em recém-nascidos, bebês, e crianças, facilitando a absorção de glicocorticóides e etanol. Absorção retal é irregular mas suficientemente eficiente com formulações apropriadas e tem sido usada por fármacos como o ácido valpróico para convulsões ou diazepam e fenobarbital para convulsão, sedação e pré-anestesia (MORSELLI, 1989; KEARNS & REED, 1989; MCLEOD & EVANS, 1992).

A via intramuscular ou subcutânea tende a produzir concentrações plasmáticas imprevisíveis por causa da proporção relativamente baixa do músculo e gordura em prematuros e recém-nascidos. Em relação ao diazepam e à fenitoína, observou-se que após injeção intramuscular destes compostos não ocorreu

absorção de forma regular. Além do mais, a fenitoína forma cristais insolúveis no local da injeção associada com necrose muscular, hemorragia local, e mínima absorção sistêmica (KEARNS & REED, 1989).

À medida que a composição corporal se modifica com o desenvolvimento, o volume de distribuição dos fármacos também sofre mudanças. O peso corporal do recém-nascido é constituído por maior porcentagem de água (70 a 75%) em comparação ao adulto (50 a 60%). Além disso, podem ser observadas diferenças entre os recém-nascidos a termo (70% do peso corporal representados por água) e o prematuro pequeno (85% do peso corporal na forma de água). Similarmente, a água extracelular corresponde a 40% do peso corporal do recém-nascido, em comparação com 20% do adulto (MORSELLI, 1989; KEARNS & REED, 1989; MCLEOD & EVANS, 1992).

Em geral, a ligação dos fármacos às proteínas plasmáticas encontra-se reduzida no recém-nascido, sendo que a albumina é a proteína com maior capacidade de ligação. Essa redução tem sido observada com diazepam, fenitoína e fenobarbital. Por conseguinte, a concentração do fármaco livre (não-ligado) no plasma apresenta-se inicialmente aumentada. Como a porção livre é responsável pelo efeito farmacológico, essa situação pode resultar em maior efeito ou toxicidade do fármaco (KATZUNG, 2010).

Alguns fármacos competem com a bilirrubina sérica pela ligação à albumina. Portanto, os fármacos administrados a um recém-nascido com icterícia podem deslocar a bilirrubina da albumina. Em virtude da maior permeabilidade da barreira hemato-encefálica no recém-nascido, quantidades consideráveis de bilirrubina podem penetrar no cérebro e causar kernicterus (encefalopatia bilirrubínica). No sentido inverso, a bilirrubina pode substituir o fármaco na albumina

e aumentar substancialmente a concentração do fármaco livre (p.ex. fenitoína) (MORSELLI, 1989; KEARNS & REED, 1989; MCLEOD & EVANS, 1992).

A penetração de fármacos no sistema nervoso central é maior no recém-nascido, pois a barreira hemato-encefálica é incompleta e facilita, conseqüentemente, maior permeabilidade a fármacos mais lipossolúveis (SILVA, 2006), gerando preocupação com a maior suscetibilidade dessa faixa etária a fármacos que atuam no sistema nervoso central (SIMONS & TIBBOEL, 2006).

O metabolismo da maioria dos fármacos no recém-nascido ocorre no fígado. Horas depois do nascimento, a atividade de CYP2E1 aparece e CYP2D6 torna-se detectável logo depois deste período, atividade de CYP3A4 e CYP2C (CYP2C9 e CYP2C19) aparece durante o primeiro mês de vida, enquanto que CYP1A2 aparece depois de 1-3 meses de vida (KEARNS et al., 2003).

As atividades das oxidases de função mista dependentes do citocromo P450 e das enzimas de conjugação envolvidas no metabolismo do fármaco são consideravelmente mais baixas (50 a 70% dos valores do adulto) no início da vida neonatal do que posteriormente (RANG et al., 2004).

Devido à capacidade reduzida do recém-nascido de metabolizar os fármacos, muitos deles apresentam taxas de depuração lentas e meias-vidas de eliminação prolongadas. Se as doses dos fármacos e os esquemas posológicos não forem modificados de modo apropriado, essa imaturidade predispõe o recém-nascido aos efeitos adversos dos fármacos que são metabolizados pelo fígado. A tabela abaixo mostra de que maneira as meias-vidas de eliminação dos fármacos no período neonatal e no adulto podem diferir e como as meias-vidas do fenobarbital e da fenitoína diminuem à medida que o recém-nascido cresce (KATZUNG, 2010).

Tabela 1. Comparação das meias-vidas de eliminação de alguns fármacos em recém-nascidos e adultos.

Fármaco	Idade neonatal	t_{1/2} em recém-nascidos (horas)	t_{1/2} em adultos (horas)
Diazepam	-	25 a 100	40 a 50
Fenitoína	0 a 2 dias 3 a 14 dias 14 a 50 dias	80 18 6	12 a 18
Fenobarbital	0 a 5 dias 5 a 15 dias 1 a 30 meses	200 100 50	64 a 140

Fonte: adaptado de KATZUNG, 2010.

Deve-se considerar o processo de maturação quando se administram fármacos a esse grupo etário, particularmente no caso de fármacos administrados durante longos períodos de tempo. Outro aspecto a ser considerado no recém-nascido é verificar se a mãe estava ou não recebendo fármacos (p. ex., fenobarbital) capazes de induzir uma maturação precoce das enzimáticas hepáticas fetais. Nesse caso, a capacidade do recém-nascido de metabolizar certos fármacos será maior do

que o esperado, podendo-se observar um efeito terapêutico menor e concentrações plasmáticas mais baixas do fármaco quando se administra a dose neonatal habitual (KATZUNG, 2010).

Ao nascimento, os mecanismos de depuração renal estão comprometidos (ALCORN & MCNAMARA, 2003). A maturação da função renal começa durante a organogênese fetal e se completa no início da infância. A nefrogênese ocorre a partir de nove semanas de gravidez e se completa na trigésima-sexta semana de gravidez, seguida de mudanças pós-natais no fluxo sanguíneo renal e intra-renal. Em prematuros, a nefrogênese incompleta compromete as funções tubular e glomerular dos rins (KEARNS et al., 2003).

Os rins dos recém-nascidos apresentam capacidade reduzida de excretar ácidos orgânicos fracos como penicilinas, sulfonamidas e cefalosporinas. Valores baixos do pH da urina, em relação aos do adulto, podem aumentar a reabsorção de ácidos orgânicos (ALCORN & MCNAMARA, 2003).

A taxa de filtração glomerular é muito mais alta em recém-nascidos que em bebês mais velhos, crianças e adultos. Nos primeiros dias de vida, isso é somente 30-40% dos valores adultos (10-15 mL/min/m), mas isso aumenta substancialmente durante a primeira semana de vida (50%), e pelo final da terceira semana, a taxa de filtração glomerular é de 50-60% do valor de adulto. Por 6-12 meses, isso chega a valores de um adulto. Drogas que dependem da função renal para eliminação são depuradas pelo corpo muito devagar nas primeiras semanas de vida (KEARNS *et al.*, 2003).

4.2.1.3 Nascido a Termo

Os processos fisiológicos que influenciam as variáveis farmacocinéticas no lactente modificam-se significativamente durante o primeiro ano de vida, principalmente nos primeiros meses. Por conseguinte, é necessário dedicar uma atenção especial para a farmacocinética nesse grupo etário (KEARNS et al., 2003).

Nos lactentes a termo, a secreção de ácido gástrico começa pouco depois do nascimento e aumenta de modo gradual no decorrer de várias horas (KATZUNG, 2010).

Em crianças nascidas a termo, a função renal aumenta, atingindo valores semelhantes aos dos adultos jovens em menos de uma semana e pode continuar aumentando a aproximadamente duas vezes o valor do adulto em 6 meses de idade (RANG et al., 2004).

A taxa de filtração glomerular é menor que 30 a 40 % em neonatos que nasceram antes de 34 semanas de gestação (KATZUNG, 2010).

A atividade metabolizante de drogas do citocromo P450 oxidases (CYP, enzimas de fase I) e enzimas de conjugação (enzimas de fase II) são consideravelmente mais altas no início da fase neonatal (50-70% dos valores de adultos). A isoforma predominante de CYP expressa no fígado fetal é CYP3A7, a qual gradualmente muda para expressão de CYP3A4 durante toda a infância (STEVENS, 2006).

A distribuição de fármacos com alta ligação a proteínas plasmáticas pode ser influenciada por mudanças em sua concentração. No recém-nascido a termo, a porcentagem de proteína total em relação à massa corpórea total é de 11%, aos quatro meses aumenta para 11,5% e com um ano de idade fica em torno de 15% (ALCORN & MCNAMARA, 2003). O nível reduzido de proteínas totais do plasma, especialmente de albumina, promove aumento das frações livres de fármacos.

Durante o período neonatal, presença da albumina fetal (com reduzida afinidade de ligação para ácidos fracos) e aumento em bilirrubina e ácidos graxos livres endógenos são capazes de deslocar um fármaco do sítio de ligação na albumina, elevando as frações livres de fármacos, o que aumenta o efeito e acelera a eliminação (KEARNS et al., 2003).

4.2.1.4 Bebê

Devido a diferenças observadas na farmacocinética nos lactantes e nas crianças, a simples redução proporcional da dose do adulto pode não ser adequada para estabelecer uma dose pediátrica segura e efetiva (JOHNSON, 2003).

A absorção retal não é tão acentuada. Há maior número de contrações pulsáteis de elevada amplitude no reto dos bebês, podendo haver expulsão de fórmulas sólidas de fármacos, diminuindo efetivamente a absorção (KEARNS et al., 2003). Além disso, o pH local é mais alcalino na maioria das crianças (BARTELINK et al., 2006).

Prematuros, recém-nascidos a termo, lactentes de quadro meses e crianças com um ano de idade têm proporção variável de gordura: cerca de 1, 14, 27 e 24,5% do peso corporal, respectivamente (KATZUNG, 2005; ALCORN & MCNAMARA, 2003). Essa variação pode comprometer diretamente a distribuição de medicamentos lipossolúveis.

A atividade enzimática do fígado é importante para muitos fármacos de uso oral, cuja biodisponibilidade depende do metabolismo de primeira passagem. Há relato de baixos níveis de atividade enzimática (CYP3A4) observada em crianças até

três meses de idade. Quanto às enzimas da fase II, a expressão da beta-glicuronidase aumenta até três anos de idade (KEARNS et al., 2003).

A filtração glomerular aos 6 a 12 meses atinge os valores do adulto (por unidade de área de superfície). Por conseguinte, os fármacos que dependem da função renal para a sua eliminação são depurados do organismo muito lentamente nas primeiras semanas de vida (KATZUNG, 2010).

Em relação ao lactente enfermo e a taxa de filtração glomerular prevista durante as primeiras semanas e meses de vida estar alterada, pode ser muito difícil efetuar ajustes apropriados nas doses e nos esquemas de dosagem dos medicamentos administrados. Nessa situação, é melhor fazer o ajuste com base nas concentrações plasmáticas do fármaco determinadas a certos intervalos durante todo o curso da terapia (GINSBERG et al., 2002).

4.2.1.5 Criança

Absorção de drogas em crianças e adolescentes segue os mesmos princípios gerais de adultos (MORSELLI, 1989; KEARNS & REED, 1989; MCLEOD & EVANS, 1992).

O momento no estágio de desenvolvimento em que a atividade enzimática torna-se máxima depende do sistema enzimático específico em questão. A formação de glicuronídeo alcança os valores do adulto (por quilograma de peso corporal) entre o terceiro e o quarto ano de vida (KATZUNG, 2010).

O metabolismo hepático sofre alterações de acordo com a idade da criança. As isoformas enzimáticas envolvidas na biotransformação de fármacos (fases I e II) sofrem mudanças específicas (KEARNS et al., 2003). As isoformas do

citocromo *P.450* (CYP) seguem três padrões gerais: expressa pelo fígado fetal e ativa para substratos endógenos (CYP3A7); expressas horas após o nascimento (CYP2D6 e CYP2E1); expressas mais tarde no desenvolvimento neonatal (CYP1A2, CYP2C e CYP3A4). CYP1A2 é a última isoforma a ser expressa no fígado humano. A CYP3A4 parece ter regulação tanto no fígado como nos enterócitos. Outras enzimas também demonstram possuir padrões específicos de regulação durante o desenvolvimento (JOHNSON, 2003).

A metabolização do midazolam, o qual é uma função da atividade de CYP3A4 a CYP3A5, aumenta durante os primeiros 3 meses de vida de 1,2 para 9 mL/min/Kg. Por outro lado, a metabolização da carbamazepina depende da atividade CYP3A4, o qual é melhor em crianças que em adultos, doses da droga mais altas ajustadas com peso são necessárias para alcançar níveis plasmáticos terapêuticos (KEARNS et al., 2003).

Em resumo, depois das primeiras semanas de vida, a capacidade de metabolizar drogas aumenta rapidamente e crianças jovens podem requerer uma dose mais elevada relacionada ao peso que adultos (MORSELLI, 1989; KEARNS & REED, 1989; MCLEOD & EVANS, 1992).

A distribuição de fármacos em espaços fisiológicos é dependente de idade e composição corpórea (KEARNS et al., 2003). Na criança, a quantidade total de água está em torno de 60% do peso corporal, a água extracelular é de 27%, e a intracelular corresponde a 35%. Como muitos fármacos se distribuem através do espaço extracelular, o volume deste compartimento pode ser importante para determinar a concentração do fármaco no seu sítio ativo, sendo mais significativa para compostos hidrossolúveis do que para os lipossolúveis (KATZUNG, 2005).

Em relação aos aspectos farmacodinâmicos não há consenso relativo à determinação da posologia de medicamentos em crianças. Em geral, os cálculos usam peso, superfície corporal e idade (BARTELINK et al., 2006).

A utilização da superfície corporal baseia-se no fato de que, na criança, ela é maior em relação ao peso do que nos adultos. A razão superfície corporal/peso varia inversamente com a altura. Prefere-se a utilização da superfície corporal quando o peso da criança for superior a 10 kg. Quando for inferior a esse valor, o próprio peso é utilizado. Assim, a dose do medicamento é apresentada em mg/kg/dia ou mg/m²/dia (MELLO, 2004).

4.3 Aspectos Farmacocinéticos em Idosos

O envelhecimento é um processo biológico natural, no qual as funções de diferentes órgãos tornam-se deficientes, alterando a atividade dos medicamentos. A presença de diversas patologias concomitantes também é comum, o que facilita a polifarmácia (SOUZA et al., 2008), e, assim, o potencial para interações medicamentosas aumenta (RANG et al., 2004).

Peculiaridades na fisiologia do paciente geriátrico podem interferir sobre características farmacodinâmicas e farmacocinéticas dos medicamentos prescritos, aumentando o risco de desenvolvimento de reações adversas. Aspectos farmacodinâmicos: maior sensibilidade a agentes que deprimem o sistema nervoso central (como analgésicos opióides, hipnóticos e sedativos), modificação do número ou afinidade dos receptores, especialmente no sistema nervoso central (FUCHS & WANNMACHER, 2010).

Apesar de modesta eficácia e alta frequência de efeitos adversos, antipsicóticos são fármacos comumente prescritos para tratar manifestações comportamentais (agressão, agitação grave ou psicose) em pacientes idosos (FUCHS & WANNMACHER, 2010).

Na população geral as determinações da capacidade funcional da maioria dos principais sistemas orgânicos exibem declínio que começa no início da vida adulta e prossegue durante todo o restante da vida do indivíduo (KATZUNG, 2010).

O declínio de funções fisiológicas se traduz por alterações em alguns parâmetros farmacocinéticos (SOUZA et al., 2008).

4.3.1 Absorção

As mudanças fisiológicas incluem diminuição da superfície de absorção, diminuição do volume sanguíneo esplênico, aumento do pH gástrico e alterações da motilidade do trato gastrintestinal. Observam-se diminuição do pico de concentração sérica e demora no início do efeito (aumento de latência) (SOUZA et al., 2008).

Existem poucas provas de qualquer alteração significativa na absorção de fármacos com o envelhecimento. No entanto, as condições associadas à idade podem modificar a taxa de absorção de alguns fármacos. Essas condições incluem alterações dos hábitos nutricionais, maior consumo de medicamentos sem prescrição médica (p. ex., antiácidos, laxativos) e alterações no esvaziamento gástrico, que é frequentemente mais lento nos indivíduos idosos, sobretudo em diabéticos idosos (KATZUNG, 2010).

4.3.2 Distribuição

Em comparação com adultos jovens, os indivíduos idosos apresentam uma redução da massa corporal magra, diminuição da água corporal e aumento da gordura como porcentagem da massa corporal, dentre outras (conforme tabela 2).

Tabela 2. Algumas alterações relacionadas com o envelhecimento que afetam a farmacocinética dos fármacos.

Variável	Adultos jovens (20 a 30 anos)	Adultos de idade mais avançada (60 a 80 anos)
Água corporal (% de peso corporal)	61	53
Massa corporal magra (% de peso corporal)	19	12
Gordura corporal (% de peso corporal)	26 a 33 (mulheres) 18 a 20 (homens)	38 a 45 36 a 38
Albumina sérica (g/dl)	4,7	3,8

Peso renal (% do adulto jovem)	100	80
Fluxo sanguíneo hepático (% do adulto jovem)	100	55 a 60

Fonte: Adaptado de KATZUNG, 2010.

Em geral, com uma diminuição da albumina sérica pode ocorrer um aumento concomitante da alfa 1-glicoproteína ácida sérica. Por conseguinte, a relação entre fármaco ligado e fármaco livre pode estar significativamente alterada. Todavia, como tanto a depuração quanto os efeitos dos fármacos estão relacionados com a sua concentração livre, os efeitos de um esquema de dosagem de manutenção no estado de equilíbrio dinâmico não devem ser alterados apenas por esses fatores (KATZUNG, 2010).

A quantidade de albumina diminui devido à debilidade, patologias de características catabólicas e com a imobilidade verificada em muitos idosos. Há também evidência de que o idoso pode ter um maior potencial para interações farmacológicas resultantes da competição dos fármacos em se ligar à albumina (HANLON et al., 2009).

Reduz-se também a concentração plasmática protéica em pacientes debilitados ou desnutridos, reduzindo a forma conjugada e permitindo que a forma livre atue mais agilmente no sítio-alvo e tecidos excretórios. Conseqüentemente, o efeito do fármaco aumenta em intensidade (intoxicação), e diminui sua duração (SOUZA et al., 2008).

A diminuição da água e da massa total corpórea, e o aumento da gordura aumenta em relação ao peso total podem alterar o volume de distribuição dos medicamentos. Há evidência de que o sangue é preferencialmente desviado do fígado e rins para o cérebro, coração e músculos. Estas mudanças podem explicar a eliminação diminuída de algumas drogas e a sensibilidade aumentada para outras (CENTRO DE INFORMAÇÕES SOBRE MEDICAMENTO, 2003).

4.3.3 Biotransformação

A capacidade do fígado de metabolizar fármacos não parece declinar compativelmente com a idade para todos os fármacos. Alguns destes estão relacionados na tabela 3 abaixo.

Tabela 3. Efeitos da idade sobre a depuração hepática de fármacos psicotrópicos.

Diminuição da depuração hepática relacionada com a idade	Nenhuma diferença observada relacionada com a idade
Alprazolam	Lorazepam
Barbitúricos	Nitrazepam
Clobazam	Oxazepam
Clordiazepóxido	
Clormetiazol	
Diazepam	
Flurazepam	
Imipramina	

Nortriptilina	
---------------	--

Fonte: Adaptado de KATZUNG, 2010.

Com a idade, há uma redução no tamanho do fígado (44% e 28% em mulheres e homens idosos, respectivamente), no fluxo sanguíneo hepático, em cerca de 35%, e na taxa de metabolismo das drogas pelo citocromo P450, em cerca de 40%, quando comparado a indivíduos jovens (KATZUNG, 2010).

Diminuição de fluxo sanguíneo hepático a partir dos 65 anos acarreta alterações nas fases I e II do metabolismo de fármacos. Há conseqüências clínicas quando o metabolismo de fase II resulta em metabólitos ativos que se acumulam, como diazepam. Se os metabólitos são inativos, não há problemas (CHUTKA et al., 1995).

Alterações no metabolismo acarretam prolongamento da meia-vida de alguns fármacos e podem alterar a biodisponibilidade daqueles que sofrem metabolismo de primeira passagem (SOUZA et al., 2008).

Além disso, com a idade, verifica-se um declínio da capacidade do fígado de se recuperar de alguma lesão, como, por exemplo, a lesão causada pelo álcool ou pela hepatite viral. Portanto, uma história de hepatopatia recente em uma pessoa idosa exige cautela na dosagem de fármacos que são depurados principalmente pelo fígado, mesmo após a recuperação aparentemente completa da agressão hepática (ROBERTS & BUCKLEY, 2007).

Por fim, a desnutrição e as doenças que afetam a função hepática, por exemplo, a insuficiência cardíaca, são mais comuns aos indivíduos idosos. A insuficiência cardíaca pode alterar radicalmente a capacidade do fígado de metabolizar os fármacos e também pode diminuir o fluxo sanguíneo hepático. De maneira semelhante, as deficiências nutricionais graves, que ocorrem mais

frequentemente na idade avançada, podem comprometer a função hepática (KATZUNG, 2010).

A atividade das enzimas microsossomais hepáticas declina lentamente (e de modo muito variável) com a idade, e o volume de distribuição dos fármacos lipossolúveis aumenta, pois o percentual de gordura corpórea aumenta proporcionalmente com a idade. A meia-vida aumentada do fármaco ansiolítico diazepam com a idade avançada é uma conseqüência disso. Alguns outros benzodiazepínicos e seus metabólitos ativos mostram ainda aumentos maiores na meia-vida relacionados com a idade. Como a meia-vida determina o curso temporal do acúmulo do fármaco durante a repetição da dose, efeitos insidiosos, desenvolvendo-se por dias ou meses, podem ocorrer em pessoas idosas e serem atribuídos erroneamente ao prejuízo da memória relacionado à idade, e não ao acúmulo do fármaco (GOODMAN et al., 2010).

A mesma concentração plasmática de um fármaco pode causar efeitos diferentes em jovens e idosos. Os benzodiazepínicos enfatizam isso, produzindo mais confusão e menos sedação em idosos do que em jovens (RANG et al., 2004).

O efeito da idade é menos marcante para muitos outros fármacos, mas, embora a meia-vida possa não se modificar acentuadamente, há, com freqüência, um aumento notável na variabilidade da meia-vida entre indivíduos com o aumento da idade. Isso é importante porque uma população de pessoas idosas incluirá alguns indivíduos com taxas inteiramente reduzidas do metabolismo de fármacos, enquanto tais extremos não ocorrem em populações de adultos jovens. Portanto, as autoridades reguladoras dos fármacos geralmente solicitam estudos em pacientes idosos como parte da avaliação desses indivíduos (RANG et al., 2004).

4.3.4 Excreção

Como o rim é o principal órgão de depuração dos fármacos do corpo, o declínio da capacidade funcional dos rins relacionado com a idade é muito importante, sendo que ocorre redução da depuração da creatinina em cerca de 66% da população. É importante assinalar que esse declínio não reflete uma elevação equivalente da creatinina sérica, visto que a produção de creatinina também diminui à medida que a massa muscular diminui com a idade. O resultado prático dessa alteração consiste em um acentuado prolongamento da meia-vida de muitos fármacos e na possibilidade de acúmulo em níveis tóxicos se nenhuma redução do tamanho ou da frequência das doses for efetuada (KATZUNG, 2010; HANLON et al., 2009).

O ritmo de filtração glomerular declina lentamente por volta dos 20 anos de idade, caindo cerca de 25% aos 50 anos e 50% aos 75 anos. A falha para reconhecer isso e reduzir a dose dos fármacos que são eliminados por excreção renal pode levar à toxicidade do fármaco (RANG et al., 2004).

Com o envelhecimento, ocorre diminuição do tamanho dos rins, da capacidade de eliminação renal de fármacos e metabólicos, do fluxo plasmático renal. Todos estes fatores contribuem para a manutenção de elevados níveis séricos dos medicamentos, o que pode ocasionar o aparecimento de efeitos secundários (CENTRO DE INFORMAÇÕES SOBRE MEDICAMENTO, 2003).

Dos 30 aos 80 anos de idade, o córtex dos rins decresce 25-30%. Após a quarta década da vida, o fluxo sanguíneo renal cai em 10% a cada 10 anos. A taxa de filtração glomerular diminui aproximadamente 8ml/minuto a cada década da vida, após os 40 anos (FUCHS & WANNMACHER, 2010).

Conseqüentemente, 7% dos indivíduos com 60 a 69 anos e pelo menos 26% daqueles com 70 anos ou mais apresentam doença renal crônica, definida como taxa de filtração glomerular inferior a 60 ml/minuto. Esse prejuízo funcional comumente não é reconhecido em idosos, pois a creatinina sérica pode ter valor laboratorial normal, já que sua produção diminui por perda de massa muscular associada ao envelhecimento (ROBERTS & BUCKLEY, 2007).

4.4 Monitoramento de fármacos

Na prática clínica, a prescrição racional de medicamentos deve considerar o emprego de dose capaz de gerar efeito farmacológico (eficácia) com mínimos efeitos tóxicos (segurança). Assim, surge a necessidade de se considerarem características fisiológicas das crianças e idosos, de acordo com sua idade, e parâmetros farmacocinéticos do fármaco (BARTELINK et al., 2006).

O monitoramento de fármacos na pediatria e em idosos é especialmente importante porque a absorção, distribuição, metabolismo e excreção de drogas são diferentes em relação a população adulta, causando uma mudança na farmacocinética das drogas estabelecidas na população adulta (FUCHS & WANNMACHER, 2010).

Este monitoramento na população pediátrica é mais difícil de desempenhar que na população adulta porque alguns procedimentos de amostragem são invasivos e causam desconforto na criança, e eles requerem cooperação do paciente em adição a cooperação dos pais. Esta pode ser a razão da limitação do monitoramento de fármacos na população pediátrica (GINSBERG et al., 2002).

Alguns fármacos, mais que outros, devem ser monitorados porque as conseqüências farmacológicas e clínicas da dosagem inadequada e/ou overdose com conseqüentes efeitos potencialmente tóxicos. Entre aqueles, existem os fármacos psicotrópicos que agem primariamente sobre o sistema nervoso central, alterando a função cerebral (PICHINI et al., 2009).

O monitoramento terapêutico de fármacos (TDM) é utilizado para obter informações sobre o regime de dose adequado ou a probabilidade de toxicidade associada a droga. Situações em que o monitoramento de fármacos é aplicado: (a) estreito intervalo terapêutico, sintomas tóxicos expressivos ou sinais são observados em concentrações do fármaco próximos aos associados com o completo efeito terapêutico; (b) grande variabilidades farmacocinéticas intra- e interindividual; (c) presença de fatores interagindo com a farmacocinética ou farmacodinâmica os fármacos; (d) falha terapêutica na dosagem padrão; dentre outros (LINDHOLM & SAWE, 1995; JOHNSTON & HOLT, 2001.)

Esta metodologia de monitorização proporcionou uma contribuição significativa para o uso de anticonvulsivantes na epilepsia em paciente pediátricos (JOHANNESSEN et al., 2003). O tratamento da epilepsia é profilático e apreensões ocorrem em intervalos irregulares. Além disso, os sintomas clínicos da epilepsia e sinais de toxicidade de medicamentos administrados podem ser difíceis de detectar e interpretar (JOHANNESSEN et al., 2003; HARTLEY et al., 1991). Para o controle ideal das crises, é importante encontrar o esquema de dose para cada paciente que se obtém melhor resposta com o menor número de efeitos adversos. A medição das concentrações de soro pode ser uma ferramenta útil na otimização da dose, enquanto os resultados de laboratório são interpretados em relação ao comportamento farmacocinético específico da droga (BEARDSLEY, 1983).

Os objetivos do monitoramento de fármacos são: a) seleção adequada do fármaco; b) regime de dosagem; c) avaliação da resposta do paciente ao tratamento medicamentoso; d) determinação da necessidade de medição das concentrações séricas; e) realização da avaliação farmacocinética dos níveis do fármaco; f) reajuste no regime de dosagem dos medicamentos utilizados no tratamento do paciente; e) monitoramento das concentrações séricas dos fármacos; e f) melhoria na eficácia clínica do tratamento podendo diminuir o custo dos cuidados médicos, evitando indesejáveis efeitos adversos dos medicamentos empregados (BAUMANN et al., 2004).

A abordagem do monitoramento de fármacos é feita através da medição do nível sanguíneo dos mesmos. Nem todos os fármacos possuem características para a realização do monitoramento. A principal característica que o fármaco deve possuir: um intervalo terapêutico estreito e variabilidade farmacocinética interindividual considerável (WIDMER et al., 2008).

As concentrações de um fármaco no sangue, resultante após a administração de uma dose, diferem por dez vezes ou mais entre pacientes. De drogas psicoativas, estudos com animais demonstraram que as concentrações plasmáticas destas substâncias correlacionam bem com concentrações no órgão-alvo, o cérebro (HIEMKE, 2008).

No cérebro dos pacientes tratados com antipsicóticos ou antidepressivos relações claras foram encontradas entre as concentrações plasmáticas do composto e de ocupação dos receptores de dopamina ou sítios de recaptação da serotonina verificadas por tomografia por emissão de pósitrons (THORMANN et al., 2001).

A monitorização terapêutica das concentrações de fármacos psicoativos no plasma de pacientes é, portanto, útil para ajustar a dosagem ideal para o

bloqueio do "receptor". O monitoramento de fármacos é bem estabelecido para estabilizadores de humor e anticonvulsivantes. No entanto, para outros fármacos neuropsiquiátricos, a "rotina" de monitoramento é rara. Concentrações alvo ideal não são claras para muitas drogas, e o número de laboratórios que utilizam métodos confiáveis para medir as concentrações baixas de drogas dentro de um único dia é bastante limitado. Além disso, o uso de TDM na prática está longe de ser ideal (PICHINI et al., 2009).

O monitoramento pode ser mais informativo para resolver os problemas subjacentes ao tratamento de um paciente individual. Ele pode ser utilizado se sugerir incumprimento ou resposta insuficiente. Além disso, muitas interações com drogas foram detectadas usando o monitoramento de fármacos (HIEMKE, 2008).

7 CONCLUSÃO

Os pacientes pediátricos e idosos possuem diversas alterações fisiológicas relacionadas à idade que interferem na absorção, distribuição, metabolização e excreção dos diversos medicamentos, assim como de fármacos psicotrópicos. A dosagem destes medicamentos utilizada nos extremos da vida não é a mesma utilizada em adultos. Assim, é importante o estudo e o monitoramento adequado na utilização destes medicamentos para que não ocorra ineficiência terapêutica ou efeitos tóxicos.

O monitoramento de fármacos possui esta habilidade de acompanhar, através da dosagem sanguínea, as concentrações séricas do fármaco e é uma ferramenta confiável para otimizar a psicofarmacoterapia.

REFERÊNCIAS

ALCORN J., MCNAMARA P.J. Pharmacokinetics in the newborn. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.55, p.667–686, 2003.

BARTELINK I.H., RADEMAKER C.M., SCHOBEN A.F., VAN DEN ANKER J.N. Guidelines on pediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. **Clinical Pharmacokinetics**, v.45, n.11, p.1077-1097, 2006.

BAUMANN P., HIEMKE C., ULRICH S., ECHERMANN G., GAERTHER I., GERLACH M., KUSS HJ., LAUX G., MÜLLER-OERLINGHAUSEN B., RAO ML., RIEDERER P., ZERNIG G. The AGNP-TDM Expert Group Consensus Guidelines: Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry. **Pharmacopsychiatry**, v.37, n.6, p.243-265, nov. 2004.

BIEDERMAN J., THISTED R.A., GREENHILL L.L, RYAN N.D. Estimation of the association between desipramine and the risk for sudden death in 5- to 14-year-old children. **Journal of Clinical Psychiatry**, v.56, n.3, p.87-93, mar. 1995.

BIGOS K.L, CHEW M.L., BIES R.R. Pharmacokinetics in geriatric psychiatry. **Current Psychiatry Reports**, v.10, n.1, p.30-36, feb. 2008.

BOTELHO MA. Idade avançada – características biológicas e multimorbilidade. **Revista Portuguesa de Clínica Geral**, v.23, p.191-195, 2007.

BUXTON I.L.O. Farmacocinética e Farmacodinâmica: a dinâmica da absorção, distribuição, ação e eliminação dos fármacos. In: Goodman L.S.; Gilman A.G.; Brunton L.L. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 11. ed. Porto Alegre: AMGH, 2010,1821p.

CARLSSON K.C., HOEM N.O, GLAUSER T., VINKS A.A. Development of a Population Pharmacokinetic Model for Carbamazepine Based on Sparse Therapeutic Monitoring Data from Pediatric Patients with Epilepsy. **Clinical Therapeutics**, v. 27, n.5, p.618-626, 2005.

CATTERSON M.L., PRESKORN S.H., MARTIN R.L. Pharmacodynamic and pharmacokinetic considerations in geriatric psychopharmacology. **Psychiatric Clinics North America**, v.20, n.1, p.205-218, mar. 2007.

CENTRO DE INFORMAÇÕES SOBRE MEDICAMENTO. **Uso de medicamentos pelo idoso**. n.1, São Paulo, fev/mar 2003.

CHUTKA D.S., EVANS J.M., FLEMING K.C., MIKKELSON K.G. Symposium on geriatrics--Part I: Drug prescribing for elderly patients. **Mayo Clinic Proceeding**, v.70, n.7, p.685-93, 1995.

- FAGERHOLM U. Prediction of human pharmacokinetics – renal metabolic and excretion clearance. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v.59, n.11, p.1463-1471, 2007.
- FRAHNERT C., RAO M.L., GRASMÄDER K. Analysis of eighteen antidepressants, four atypical antipsychotics and active metabolites in serum by liquid chromatography: a simple tool for therapeutic drug monitoring. **Journal of Chromatography B**, v.25, n.1, p.35–47, aug. 2003.
- FUCHS, F.D., WANNMACHER, L. **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 4. ed. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan, 2010,1261p.
- GINSBERG G., HATTIS D., SONAWANE B., RUSS A., BANATI P., KOZLACK M., SMOLENSKI S., GOBLE R. Evaluation of child/adult pharmacokinetic differences from a database derived from the therapeutic drug literature. **Toxicological Sciences**, v.66, n.2, p.185–200, apr. 2002.
- GOODMAN, L.S., GILMAN, A.G., BRUNTON, L.L. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 11. ed. Porto Alegre: AMGH, 2010,1821p.
- HANLON J.T., ASPINALL S.L., SEMLA T.P., WEISBORD S.D., FRIED L.F., GOOD C.B. Consensus guidelines for oral dosing of primarily renally cleared medications in older adults. **Journal of the American Geriatrics Society**, v.57, p.335-340, 2009.
- HARTLEY R., FORSYTHE W.I., MCLAIN B., NG P.C., LICOCK M.D. Daily variations in steady-state plasma concentrations of carbamazepine and its metabolites in epileptic children. **Clinical Pharmacokinetics**, v.20, n.3, p.237-246, mar 1991.
- HIEMKE C. Therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: does it hold its promises? **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci**, v.258, s.1, p.21-27, mar 2008.
- JOHANNESSEN S.I., BATTINO D., BERRY D.J., BIALER M., KRAMER G., TOMSON T., PATSALOS P.N. Therapeutic drug monitoring of the newer antiepileptic drugs. **Therapeutic Drug Monitoring**, v.25, n.3, p.347-363, jun 2003.
- JOHNSON T.N. The development of drug metabolizing enzymes and their influence on the susceptibility to adverse drug reactions in children. **Toxicology**, v.192, n.1, p.37-48, oct. 2003.
- JOHNSTON A., HOLT D.W. Immunosuppressant drugs—the role of therapeutic drug monitoring. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v.52, s.1, p.61–71, 2001.
- KATZUNG, B.G. **Farmacologia básica e clínica**. 10ª ed. Porto Alegre: AMGH, 2010. 1060 p.
- KAUFFMAN RE. Drug metabolism and disposition in the infant and child. In: Yaffa SJ, Aranda JV, eds. **Neonatal and Pediatric Pharmacology**. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2005:20–31.

KEARNS G.L., ABDEL-RAHMAN S.M., ALANDER S.W., BLOWEY D.L., LEEDER J.S., KAUFFMAN R.E. Developmental pharmacology: drug disposition, action, and therapy in infants and children. **New England Journal of Medicine**, v.349, n.12, p.1157-1167, sep. 2003.

KEARNS G.L., REED M.D. Clinical pharmacokinetics in infants and children. A reappraisal. **Clinical Pharmacokinetics**, v.17, n.1, p.29–67, 1989.

KEARNS G.L.; ABDEL-RAHMAN S.M.; ALANDER S.W.; BLOWEY D.L.; LEEDER J.S.; KAUFFMAN R.E. Developmental pharmacology: drug disposition, action, and therapy in infants and children. **New England Journal of Medicine**, v.349, p.1157-1167, 2003.

LIBERATO E.; SOUZA P.M.; SILVEIRA C.A.N.; LOPES L.C. **Fármacos em crianças**. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos estratégicos/MS – FTN, 2009, 8 p.

LINDHOLM A., SÄWE J. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring in immunosuppressants. **Therapeutic Drug Monitoring**, v.17, n.6, p.570–573, dec. 1995.

MCLEOD H.L., EVANS W.E. Pediatric pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring. **Pediatric in Review**, v.13, n.11, p.413–421, nov. 1992.

MELLO E.D. Prescrição de medicamentos em pediatria. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC, eds. **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 3a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 942-948, 2004 p.

MORSELLI PL. Clinical pharmacology of the perinatal period and early infancy. **Clinical Pharmacokinetics**, v.17, s.1, p.13–28, 1989.

OTAGIRI M. A molecular functional study on the interactions of drugs with plasma proteins. **Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, v.20, n.5, p.309-323, 2005.

PICHINI s., PAPASEIT E., JOYA X., VALL O., FARRÉ M., GARCIA-ALGAR O., DE LATORRE R. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of psychotropic drugs in pediatrics. **Therapeutic Drug Monitoring**, v.31, n.3, p.283-318, jun. 2009.

PIÑEIRO-CARRERO V.M.; PIÑEIRO E.O. Liver. **Pediatrics**, v.113, p.1097-1106, 2004.

PRINGSHEIM T., STEEVES T. Pharmacological treatment for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children with comorbid tic disorders. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v.13, n.4, apr. 2011.

RANG *et al.* **Farmacologia**. 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. 904 p.

ROBERTS M.K., BUCKLEY N.A. Pharmacokinetics considerations in clinical toxicology: clinical applications. **Clinical Pharmacokinetics**, v.46, n.11, p.897-939, 2007.

SILVA P. **Farmacologia básica e clínica**. 6a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006, 1186-1196 p.

SIMONS A.B.; TIBBOEL D. Pain perception development and maturation. **Seminars in Fetal & Neonatal Medicine**, v.11, p.227-231, 2006.

SOUZA P.M.; SANTOS L.L.; SILVEIRA C.A.N. **Fármacos em idosos**. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/MS – FTN, 2008, 4 p.

STEVENS J.C. New perspectives on the impact of cytochrome P450 3A expression for pediatric pharmacology. **Drug Discovery Today**, v.11, n.9-10, p.440–445, may 2006.

THORMANN *et al.* Therapeutic drug monitoring of antiepileptics by capillary electrophoresis Characterization of assays via analysis of quality control sera containing 14 analytes. **Journal of Chromatography A**. 924, p.429–437, 2001.

TIERNEY J. Practical issues in geriatric psychopharmacology. **Journal of the Indian Medical Association**, v.97, n.4, p.145-147, apr. 1999.

TOMPKINS L.M., WALLACE A.D. Mechanisms of cytochrome P450 induction. **Journal of Biochemical and Molecular Toxicology**, v.21, n.4, p.176-181, 2007.

WELLS P.G., MACKENZIE P.I., CHOWDHURY J.R., GUILLEMETTE C., GREGORY P.A., ISHII Y., HANSEN A.J., KESSLER F.K., KIM P.M., CHOWDHURY N.R., RITTER J.K. Glucuronidation and the UDP-glucuronosyltransferases in health and disease. **Drug Metabolism and Disposition**, v.32, n.3, p.281–290, mar. 2004.

WHO. **Definition of an older or elderly person**. Disponível em: <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/em/index.html>. Acessado em 25/10/2011.

WIDMER N., CSAJKA C., WERNER D., GROUZMANN E., DECOSTERD L.A., EAP C.B., BIOLLAZ J., BUCLIN T. Principles of therapeutic drug monitoring. **Revue Médicale Suisse**, v.16, n.4, p.1644-1648, jul 2008.

WILENS T.E., BIEDERMAN J., BALDESSARINI R.J., PUOPOLO P.R., FLOOD J.G. Developmental changes in serum concentrations of desipramine and 2-hydroxydesipramine during treatment with desipramine. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v.31, n.4, p.691-698, jul. 1992.