



Estado Nutricional e Uso de Medicamentos por Idosos

Marina Q. FARIA ¹, Sylvia C.C. FRANCESCHINI ² & Andréia Q. RIBEIRO ^{*2}

¹ R. Montes Claros, n. 1313/ 302, Anchieta, Belo Horizonte, MG, CEP 30310370, Brasil.

² Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa.
Av. PH Rolfs, Campus da UFV, Viçosa, MG, CEP 36570-000, Brasil.

RESUMO. O aumento da frequência das doenças crônico-degenerativas associadas ao envelhecimento implica, muitas vezes, no uso contínuo de fármacos. Paralelamente, os idosos são mais propensos a alterações nutricionais, devido a distintos fatores. De acordo com a literatura, as alterações nutricionais com influência potencial no efeito de um maior número de fármacos são as mudanças na concentração de proteínas plasmáticas -hipoalbuminemia e alterações na α -glicoproteína ácida e na composição corporal. Tais alterações podem modificar os efeitos de agentes sedativos, cardiovasculares, diuréticos, entre outros. A consideração desses aspectos é fundamental para melhorar o uso de medicamentos entre idosos.

SUMMARY. "Nutritional Status and Use of Drugs by Elders". The frequency increase of chronic degenerative diseases associated with elderly usually implies the continuous use of medicines. Elders are more prone to nutritional changes as a function of different factors. According to the literature, the nutritional changes with potential influence in the effect of most drugs are the modification in the concentration of plasmatic proteins -hypoalbuminemia and acid α -1-glycoprotein-, and in the body composition. Such alterations may modify the effects of sedative, cardiovascular agents, anticonvulsives, and diuretics, among others. Consideration of these aspects is a basic condition to improve the use of medicines among elderly people.

INTRODUÇÃO

O envelhecimento das populações é um fenômeno mundial que delinea um conjunto de desafios para as sociedades. Dentre esses, destaca-se a garantia da saúde e da qualidade de vida da população idosa.

O processo de envelhecimento é frequentemente acompanhado de múltiplas doenças crônico-degenerativas que requerem tratamento específico e implicam, muitas vezes, no uso contínuo de fármacos ¹. Paralelamente, devido a vários fatores que levam a dietas inadequadas, os idosos são muito propensos a alterações nutricionais, que podem propiciar o acometimento de uma ampla variedade de doenças as quais podem agravar seu estado nutricional ^{2,3}. As alterações nutricionais no envelhecimento, associadas às mudanças no metabolismo dos fárma-

cos e alimentos, podem levar a várias complicações como reações adversas, interações fármaco/fármaco e fármaco/nutriente ⁴⁻⁶.

As interações fármaco-nutrientes podem alterar tanto a farmacocinética quanto a farmacodinâmica. Do ponto de vista clínico, podem resultar em dois desfechos principais, quais sejam redução ou aumento da biodisponibilidade do fármaco. No primeiro caso, pode predispor a falha terapêutica, enquanto no segundo há um aumento do risco de eventos adversos ou mesmo toxicidade. Ainda há uma escassez de estudos bem conduzidos acerca das interações fármaco-nutrientes, sobretudo na população idosa. Apesar disso, há evidências de que os principais fármacos envolvidos nessas interações incluem agentes do sistema nervoso (diazepam, midazolam), cardiovasculares (digoxina, β -bloqueado-

PALAVRAS CHAVE: Estado nutricional; Saúde do idoso; Uso de medicamentos.

KEY WORDS: Drug utilization; Elderly health; Nutritional status.

* Autor a quem correspondência deve ser enviada: *E-mail:* andreiaribeiro@hotmail.com

res, diuréticos e bloqueadores dos canais de cálcio), anti-infecciosos (tetraciclina e macrolídeos), antineoplásicos e imunossupressores (com destaque para a ciclosporina) ^{1,4-11}.

INFLUÊNCIA DO ESTADO NUTRICIONAL NA TERAPIA FARMACOLÓGICA

O estado nutricional expressa o grau no qual as necessidades fisiológicas por nutrientes são alcançadas para manter as funções adequadas do organismo, resultando do equilíbrio entre ingestão e necessidade de nutrientes ¹². Ele tem importante papel na resposta apropriada à terapia farmacológica ⁷, podendo influenciar a ação dos fármacos por alterar a absorção, a distribuição, a biotransformação ou excreção dos mesmos ⁵. A distribuição e a depuração de medicamentos são mais comumente influenciadas pelas deficiências nutricionais do que a absorção ⁸.

A ingestão de nutrientes como proteínas, lipídeos, minerais e vitaminas em quantidade e qualidade adequadas é importante para a manutenção do estado nutricional. No idoso, o requerimento nutricional é diferenciado, devido, principalmente, à diminuição do metabolismo basal ⁵. Ademais, os idosos representam um grupo vulnerável ao risco de deficiências nutricionais devido às mudanças na composição corporal, no trato gastrointestinal, funções sensoriais e regulação eletrolítica. Essas mudanças podem ser decorrentes de doenças crônicas, efeitos de medicamentos e hospitalizações e como resultado de fatores psicossociais ^{9,13,14}.

Alterações nutricionais comuns nos idosos e sua influência potencial na ação dos fármacos

Desnutrição

A desnutrição é uma condição clínica em que ocorre desequilíbrio entre ingestão e necessidade nutricional, resultando na perda exagerada de nutrientes. Cerca de 30 a 40% dos homens e mulheres acima de 75 anos apresentam perda ponderal de aproximadamente 10%. A desnutrição ocorre em 2 a 10% dos idosos saudáveis, alcançando prevalências de 30 a 60% naqueles institucionalizados ³.

As causas da deficiência nutricional no idoso são multifatoriais e refletem prejuízos físicos e psicológicos, bem como influências psicossociais ¹³. A principal causa é a anorexia. Os receptores gustativos têm sua função diminuída com o envelhecimento, comprometendo a qualidade estimulante do apetite contida nos ali-

mentos. Também se observa retardo do esvaziamento gástrico, com aumento da saciedade e da saciação. A perda dos dentes e afecções da cavidade oral podem causar dor e dificuldade para mastigar e deglutir, estando associadas à desnutrição ¹².

A desnutrição predispõe a uma série de complicações, incluindo diminuição da síntese de proteínas hepáticas com produção de metabólitos anormais, diminuição da filtração glomerular e da produção de suco gástrico ¹². Estas podem influenciar na distribuição, excreção e absorção de fármacos, respectivamente.

Hipoalbuminemia e alterações da glicoproteína α -1 ácida. Idosos com desnutrição têm suas proteínas plasmáticas reduzidas, especialmente albumina e possivelmente a glicoproteína α -1 ácida, apesar de que processos inflamatórios, freqüentemente presentes em idosos frágeis, são acompanhados pelo aumento de glicoproteína α -1 ácida ⁹. A concentração da albumina plasmática reduz-se de 15% a 20%, em comparação com indivíduos abaixo dos 40 anos ¹⁵. A síntese hepática de proteína pode estar modificada, menor teor de albumina e enzimas pode estar sendo produzido ou albumina com estrutura anormal pode ser sintetizada ⁹.

Além da redução primária da albumina, a hipoalbuminemia nos idosos pode resultar de causas secundárias, como hepatopatia crônica, infecções, infarto miocárdico, redução da síntese e/ou aumento do catabolismo protéico e eliminação excessiva de proteínas ¹⁵. A redução dos níveis plasmáticos de albumina e outras proteínas determina aumento da fração livre do fármaco e, conseqüentemente, efeitos farmacológicos mais intensos para qualquer dose administrada, com mais efeitos colaterais ¹⁵, especialmente para fármacos com baixo índice terapêutico, como digitálicos, anticoagulantes e lítio ⁹. Quando mais de um fármaco de alta ligação a proteínas plasmáticas é utilizado, estes competem pelos sítios de ligação escassos das proteínas, aumentando o risco de toxicidade ¹⁰.

Em teoria, seria de se esperar eliminação mais acelerada, nos idosos, dos agentes com alta ligação protéica, pois os níveis mais elevados da fração livre, em presença de hipoalbuminemia, estão sujeitos a biotransformação e excreção mais intensos. Entretanto, outros fatores devem influir em sentido oposto, pois a depuração desses fármacos não se altera, ou mesmo se reduz ¹⁵.

Alterações na composição corporal. Com o envelhecimento ocorre aumento na gordura corporal total e redução do tecido muscular. A última ocorre, principalmente, em virtude da diminuição da atividade física e da taxa metabólica basal¹⁴. A massa muscular constitui cerca de 82% do peso corpóreo ideal em adultos jovens, porém apenas 64% em idosos. Com o envelhecimento, a proporção de tecido adiposo aumenta de 18% para 36% no homem e de 33% para 45% na mulher. Assim, fármacos altamente lipossolúveis, como diazepam, vitaminas lipossolúveis, barbitúricos e lidocaína apresentam volume de distribuição aumentado, com maior duração da ação e da meia-vida de eliminação^{15,16}.

O envelhecimento acarreta redução de água corpórea total de 10% a 15% e diminuição do volume plasmático¹⁵. A biodisponibilidade de fármacos hidrossolúveis administrados por via oral, tais como cimetidina e digitálicos, pode estar aumentada, devido à redução em seu volume de distribuição, com altas concentrações plasmáticas e efeitos terapêuticos mais intensos^{7,17,18}.

Devido a essas alterações, ajustes de doses podem ser necessários para que esses fármacos sejam efetivos¹⁸.

Deficiência de proteínas e micronutrientes. Os idosos são, com razoável frequência, subnutridos, ingerindo dieta pobre em proteínas, o que pode determinar produção de urina alcalina e favorecer a reabsorção de compostos alcalinos, prolongando a meia-vida destes no organismo¹⁶.

Dietas com alto teor de proteína e baixo teor de carboidratos podem aumentar a velocidade do metabolismo do fármaco, enquanto dietas com baixo teor de proteína e alto teor de carboidratos favorecem o oposto. Proteínas e outros nutrientes podem influenciar na atividade enzimática do citocromo P450. Micronutrientes (zinco, magnésio, ácido ascórbico e riboflavina) são importantes na biotransformação hepática de fármacos. O zinco, por exemplo, é essencial para enzimas específicas associadas às fases I e II no processo de biotransformação⁵.

Alterações da função renal. Os mecanismos de transporte de ácidos e bases orgânicas podem não estar completamente funcionais ou estarem modificados pela desnutrição. A excreção prejudicada dos fármacos pode levar ao aumento da meia vida plasmática com risco de toxicidade⁹.

Desidratação

Idosos gravemente desidratados podem apresentar acentuada redução adicional na depuração renal de fármacos, podendo resultar em importantes reações adversas¹⁶.

Obesidade

A obesidade influencia a distribuição e o efeito dos medicamentos⁸. Com o aumento da gordura corporal, fármacos lipossolúveis, como os benzodiazepínicos, são seqüestrados de forma crescente e o tempo de meia vida, bem como a duração da ação são significativamente aumentados. Fármacos mais hidrofílicos e com menor tempo de meia vida devem ser preferidos no tratamento dos idosos¹¹.

Grupos farmacológicos que podem ter seu efeito alterado pelo estado nutricional

A hipoalbuminemia e as alterações na glicoproteína α -1 ácida são as alterações mais referidas como interferentes na ação dos medicamentos (Tabela 1).

Na seqüência, aparecem as mudanças na composição corporal dos idosos, as quais podem alterar o volume de distribuição de fármacos. Tais alterações podem modificar os efeitos de agentes sedativos, cardiovasculares, anticonvulsivantes, diuréticos, antiinflamatórios não-esteróides (AINE), entre outros. Os mecanismos envolvidos neste tipo de interação são diversos, sendo freqüentes aqueles que modificam a distribuição e eliminação dos fármacos.

Entre os fármacos mais citados destaca-se a varfarina. A desnutrição e a deficiência inesperada de vitamina K podem levar ao aumento ou diminuição do tempo de pró-trombina^{19,20}.

Os digitálicos também estão entre os fármacos amplamente utilizados pelos idosos e que sofrem influência do estado nutricional. A dose de ataque da digoxina no idoso com insuficiência cardíaca deve ser reduzida (ou não utilizada) devido à diminuição do volume aparente de distribuição, causada pela redução da água corpórea total¹⁶.

CONCLUSÃO

Profissionais de saúde exercem papel fundamental na prevenção da morbidade relacionada à farmacoterapia. No entanto, é consenso na literatura de que as interações entre estado nutricional e uso de medicamentos ainda são pouco discutidas.

Pesquisadores apontam, ainda, dificuldade de obtenção de informações sobre essa temáti-

Classe (ATC)	Medicamento	Estado Nutricional	Provável Mecanismo	Conseqüências
Trato Alimentar e Metabolismo	Vitaminas lipossolúveis	↑ gordura corporal	↑ volume de distribuição	Efeito terapêutico prolongado ¹⁶
	Cimetidina	↓ água corpórea total	↓ volume de distribuição. ↑ fração livre de fármaco.	Risco de toxicidade ⁹
	Sulfoniluréias	Hipoalbuminemia	↑ fração livre de fármaco.	Risco de toxicidade ^{9,18}
Sangue e órgãos hematopoiéticos	Varfarina	Hipoalbuminemia	↑ fração livre de fármaco.	Efeitos farmacológicos mais intensos para qualquer dose, ↑ efeitos colaterais ^{9,10,15,16,18-20}
Agentes cardiovasculares	Digoxina, digitoxina, quinidina, hidralazina e prazosina	Hipoalbuminemia	↑ fração livre de fármaco.	Efeitos farmacológicos mais intensos para qualquer dose, ↑ efeitos colaterais ^{9,10,15}
	Digitálicos (digoxina)	↓ água corpórea total	↓ volume de distribuição diminuído. ? fração livre de fármaco.	Risco de toxicidade ^{9,16,18}
	Propranolol	↑ glicoproteína α-1 ácida	↓ fração livre e biologicamente ativa ¹⁸	
Agentes cardiovasculares	Furosemida, clortalidona, espironolactona	Hipoalbuminemia	Aumento da fração livre de fármaco.	Efeitos farmacológicos mais intensos para qualquer dose, ↑ efeitos colaterais ⁹
Sistema músculo-esquelético	AINE	Hipoalbuminemia	↑ fração livre de fármaco.	Efeitos adversos sobre sistema nervoso central e risco elevado de agranulocitose ^{17,18}
Sistema nervoso	Benzodiazepínicos de longa ação (diazepam e flurazepam)	↑ gordura corporal	↑ volume de distribuição.	Meia vida mais longa, podendo levar à sedação diurna e ↑ risco de quedas e fraturas ósseas ^{9,11,17}
	Barbítúricos	↑ gordura corporal	↑ volume de distribuição.	Efeito terapêutico prolongado ¹⁶
	Fenitoína	Hipoalbuminemia	↑ da fração livre de fármaco.	Aumento dos efeitos colaterais: confusão, sonolência, ataxia ¹⁰
	Anestésicos lipofílicos	↑ gordura corporal	↑ volume de distribuição.	Efeito terapêutico prolongado ¹⁶
Sistema nervoso	Lidocaína	↑ gordura corporal	↑ volume de distribuição.	Efeito terapêutico prolongado ⁹
		↑ glicoproteína α-1 ácida	↓ fração livre e biologicamente ativa devido ao aumento desta proteína ¹⁸	
	Morfina e paracetamol	↓ água corpórea total	Volume de distribuição diminuído. Aumento da fração livre de fármaco.	Risco de toxicidade ⁹
	Lítio	Hipoalbuminemia	↑ da fração livre de fármaco.	Risco de toxicidade ⁹
	Flufenazina	Redução de ligação às proteínas plasmáticas.	↑ da fração livre de fármaco ¹⁶	
Sistema respiratório	Teofilina	Hipoalbuminemia	↑ da fração livre de fármaco.	Risco de toxicidade ⁹

Tabela 1. Grupos farmacológicos que podem ter seu efeito alterado pelo estado nutricional. ATC: Anatomical Therapeutic and Chemical Classification; ↓: aumento; ↑ redução; AINE: antiinflamatórios não esteróides.

ca, sobretudo para idosos. Embora a idade seja um dos fatores mais importantes na morbimortalidade, os idosos são geralmente excluídos dos grandes ensaios clínicos terapêuticos. Somente há pouco tempo tem havido maior exigência, por parte das agências regulatórias de medicamentos, para que tal situação seja modificada.

Observa-se que muitos fármacos continuamente usados por idosos podem ter seu efeito modificado pelos distúrbios nutricionais. No entanto, pouco se conhece sobre a magnitude dessas interações, bem como sua relevância na prática da atenção à saúde. Novos estudos são necessários no sentido de se aprofundar esse conhecimento.

Não obstante, a observação dessas interações na prática profissional é fundamental para a adequada atenção aos idosos. Nesse sentido, a abordagem multiprofissional deve ser enfatizada como estratégia relevante. O acompanhamento farmacoterapêutico e nutricional, por exemplo, podem contribuir na identificação de problemas relacionados a medicamentos, de subgrupos com alterações nutricionais significativas e que podem impactar negativamente o sucesso da farmacoterapia.

REFERÊNCIAS

1. Marucci, M.F.N. & M.M.B.C. Gomes (2007) "Interação droga-nutriente em idosos", in "Tratado de Gerontologia", (M.P. Netto, ed.), 2ª ed., Ed. Atheneu, São Paulo, pp. 455-67.
2. Ribeiro, A.Q., S. Rozenfeld, C.H. Klein, C.C. César & F.A. Acurcio (2008) *Rev. Saúde Pública* **42**: 724-32.
3. Rezende, C.H.A. & V.H. Santos (2006) "Nutrição e Envelhecimento", in "Tratado de geriatria e gerontologia", (E.V. Freitas, L. Py, F.A.X. Cançado, J. Doll & M.L. Gorzoni, eds.), 2ª ed., Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, pp. 932-41.
4. Akamine, D., M.K. Filho & C.M. Peres (2007) *Curr. Opin. Clin. Nutr.* **10**: 304-10.
5. Moura, M.R.L. & F.G.R. Reyes (2002) *Rev. Nutr.* **15**: 223-38.
6. Genser, D (2008) *Ann. Nutr. Metab.* **52**: 29-32
7. McCabe, B.J. (2004) *Curr. Opin. Clin. Nutr.* **7**: 21-6.
8. Santos, C.A. & J.I. Boullata (2005) *Pharmacotherapy* **25**: 1789-98.
9. Pickering, G. (2004) *Arch. Gerontol.Geriatr.* **38**: 174-80.
10. Salazar, J.A., I. Poon & M. Nair (2007) *Expert Opin. Drug Saf.* **6**: 695-704.
11. Leibovitch, E.R., R.L. Deamer & L.A. Sanderson (2004) *Geriatrics* **59**: 19-33.
12. Acuña, K. & T. Cruz (2004) *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* **48**: 345-61.
13. Brownie, S. (2006) *Int. J. Nurs. Pract.* **12**: 110-8.
14. Elmadfa, I. & A.A. Meyer (2008) *Ann. Nutr. Metab.* **52**: 2-5.
15. Batlouni, M. & C.F. Gravina (2007) *Rev. Soc. Cardiol. Estado São Paulo.* **17**: 20-33
16. Katzung, B.G. (2005) "Aspectos especiais da farmacologia geriátrica", in "Farmacologia: básica e clínica", (B.G. Katzung, ed.), 9.ed., Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, pp. 844-50.
17. Nóbrega, O.T. & M.G.O. Karnikowski (2005) *Ciênc. Saúde Coletiva* **10**: 309-13.
18. Gorzoni, M.L. & M.C.G. Passarelli (2006) "Farmacologia e terapêutica na velhice", in "Tratado de geriatria e gerontologia", (E.V. Freitas, L. Py, F.A.X. Cançado, J. Doll & M.L. Gorzoni, eds.), 2ª ed., Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, pp.942-9.
19. Lubetsky, A., E. Dekel-Stern, A. Chetrit, F. Lubin & H. Fhalkin (1999) *Thromb. Haemostasis* **81**: 396-9.
20. Sebastian, J.L. & D.D. Tresch (2000) *Drugs Aging* **16**: 409-35.