

Tatiane Heldt<sup>1,2</sup>, Sergio Henrique Loss<sup>2</sup>

# Interação fármaco-nutriente em unidade de terapia intensiva: revisão da literatura e recomendações atuais

*Drug-nutrient interactions in the intensive care unit: literature review and current recommendations*

1. Programa de Residência Integrada Multiprofissional em Saúde com ênfase em Adulto Crítico, Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Porto Alegre (RS), Brasil.

2. Serviço de Medicina Intensiva, Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Porto Alegre (RS), Brasil.

## RESUMO

**Objetivo:** Descrever as interações entre fármacos e nutriente e sua frequência nas unidades de terapia intensiva bem como avaliar o grau de consciência a esse respeito por parte da equipe de profissionais.

**Métodos:** Foram revisados, na base de dados eletrônica PubMed, especificamente no MeSH, os unitermos: “drug interactions” e “nutrition therapy”. Os estudos foram sistematicamente revisados para a descrição de tipos de interações entre fármacos e nutrientes, suas frequências e consequências.

**Resultados:** Foram encontrados 67 artigos. Dentre estes, 20 artigos estavam adequados à metodologia adotada e atingiram

os objetivos do estudo. Destes, 14 artigos descreviam interações entre fármacos e nutrição enteral, 3 descreviam interações entre fármacos e nutrição parenteral, e 3 descreviam a importância e os cuidados para evitar tais interações.

**Conclusão:** A literatura referente a interações entre fármacos e nutrientes é escassa e sugere a fragilidade das equipes assistenciais em reconhecer o potencial para interações. Possivelmente a construção de um protocolo para avaliação de interação fármaco-nutriente aumente a segurança e eficácia dos processos terapêuticos.

**Descritores:** Preparações farmacêuticas; Nutrientes; Terapia nutricional; Terapia intensiva; Cuidados críticos; Interações de medicamentos

## INTRODUÇÃO

Interação entre fármaco e nutrientes é uma constante na evolução de doentes hospitalizados, sobretudo nas áreas em que normalmente há maior número de medicamentos prescritos, como unidade de terapia intensiva (UTI). As interações são, eventualmente, desejadas, mas, como regra, ocorrem sem a devida ciência da equipe assistente e podem colocar o paciente em risco. As interações podem ocorrer durante a administração do medicamento e alimento, durante o processo digestivo ou, mais tardiamente, na distribuição ou eliminação do fármaco.<sup>(1,2)</sup>

Esta revisão abordou sistematicamente essas interações, visando trazer maior esclarecimento à equipe assistente e melhorar os processos terapêuticos de doentes graves. Concomitantemente, avaliou o conhecimento dos profissionais que atuam com pacientes graves a respeito dessas interações.

## MÉTODOS

Foram revisados, na base de dados eletrônica Pubmed, os unitermos MESH: “drug interactions” e “nutrition therapy”. A busca limitou-se aos artigos publicados nos 10 anos precedentes (entre agosto de 2002 e agosto de 2012), publicados em inglês e português, realizados em seres humanos.

**Conflitos de interesse:** Nenhum.

Submetido em 30 de janeiro de 2013

Aceito em 14 de maio de 2013

**Autor correspondente:**

Tatiane Heldt

Rua Ramiro Barcelos, 2.350 - Santa Cecília

CEP: 90035-903 - Porto Alegre (RS), Brasil

E-mail: tatiheldt@hotmail.com

DOI: 10.5935/0103-507X.20130028

Em um primeiro momento, foram avaliados títulos e resumos, sendo excluídos artigos que descreviam intervenções nutricionais ou farmacológicas sem, contudo, discutirem as interações entre as duas intervenções. Posteriormente, foi realizada uma leitura crítica dos estudos remanescentes, sendo selecionados os que preencheram os critérios predefinidos de qualidade, como clareza nas informações, metodologia adequada e relevância clínica.

## RESULTADOS

Foram encontrados 67 artigos utilizando-se as palavras-chave selecionadas. Após a seleção por título e resumo, foram excluídos 12 artigos que não estavam disponíveis integralmente; 35 artigos não atingiram os critérios relacionados com a discussão sobre interações entre fármacos e nutrientes. Atingiram os objetivos do trabalho 20 estudos, que foram selecionados para discussão no decorrer do artigo. Destes, 14 descreviam interações entre fármacos e nutrição enteral, 3 versavam sobre interações entre fármacos e nutrição parenteral (NP), e 3 revisavam a importância e os cuidados para evitar tais interações. O quadro 1 resume esses artigos.

## DISCUSSÃO

Durante a internação hospitalar, principalmente em UTI, é frequente a combinação de múltiplos fármacos. Trata-se de uma

estratégia útil, que visa potencializar os efeitos terapêuticos dos agentes combinados em relação ao uso isolado do fármaco. A avaliação de todos os fatores que podem modificar a resposta farmacológica esperada exige conhecimento das fontes de variabilidade, para que as interações entre fármacos e nutrientes sejam identificadas.<sup>(23)</sup> Infelizmente, a literatura que aborda esse tema não é ampla, e as recomendações derivadas de estudos prospectivos ainda são escassas, visto a ausência de estudos com desenho ideal (estudos prospectivos, controlados e cegos).<sup>(17,18)</sup>

A interação fármaco-nutriente é definida como uma alteração da cinética ou dinâmica de um medicamento ou nutriente, ou, ainda, o comprometimento do estado nutricional como resultado de administração de um medicamento. Cinética refere-se à descrição quantitativa de um medicamento ou de sua disposição, o que inclui a absorção, a distribuição, o metabolismo e a excreção. Dinâmica caracteriza o efeito clínico ou fisiológico do medicamento.<sup>(24)</sup> Assim, a disponibilidade do nutriente poderá ser afetada pelo medicamento, ou o efeito do medicamento poderá ser alterado pelo nutriente, havendo, inclusive, o risco de efeito adverso.<sup>(25)</sup> A via de administração, a dose e o tempo de administração dos medicamentos em relação à nutrição, assim como suas características físico-químicas e a forma de apresentação podem ser determinantes da interação.<sup>(26)</sup>

O quadro 2 resume os possíveis mecanismos de interação entre medicamentos e nutrientes.

**Quadro 1** - Resumo dos artigos encontrados no MEDLINE que estudaram interações entre medicamentos e nutrientes

Referência	Tipo de estudo	Comentário
Mink et al. <sup>(3)</sup>	Coorte prospectiva	Estudo não cego; objetivo primário do estudo não era o estudo de interações nutriente-fármaco; administração enteral se associou com menor nível sérico de levetiracetam
Bacopoulou et al. <sup>(4)</sup>	Coorte prospectiva	Estudo não cego; não houve interação significativa entre netilmicina e nutrição parenteral em neonatos
Manessis et al. <sup>(5)</sup>	Coorte prospectiva	Estudo não cego; levotiroxina teve seu nível sérico reduzido em concomitância a nutrição enteral por mecanismo não relacionado a adsorção das paredes da sonda de alimentação
Matsuba et al. <sup>(6)</sup>	Coorte prospectiva com controle histórico	Avaliou a introdução de um protocolo para evitar obstrução da sonda de alimentação quando da administração concomitante de dieta e medicamentos
Barichella et al. <sup>(7)</sup>	Coorte prospectiva e randomizada	Estudo não cego; redução do aporte proteico na nutrição enteral evitou redução no nível sérico de levodopa
Fay et al. <sup>(8)</sup>	Coorte prospectiva	Estudo não cego; não houve interação significativa entre levetiracetam e nutrição enteral
Kanji et al. <sup>(9)</sup>	Coorte prospectiva	Estudo não cego; não houve interação significativa entre gatifloxacina e nutrição enteral no ambiente da terapia intensiva
Bailey & Briggs <sup>(10)</sup>	Estudo transversal	Avaliou alterações nos níveis séricos de vários fármacos em concomitância com nutrição parenteral
Dickerson et al. <sup>(11)</sup>	Série de casos retrospectiva	Nutrição enteral reduziu efeito terapêutico da varfarina
Williams <sup>(12)</sup>	Relato de caso	Voriconazol teve sua absorção reduzida em concomitância com nutrição enteral
Bonnici et al. <sup>(13)</sup>	Relato de caso	Associação entre levodopa e dieta enteral hiperproteica favoreceu a ocorrência de síndrome neuroléptica maligna
Cooper et al. <sup>(14)</sup>	Relato de caso	Nutrição enteral hiperproteica reduziu absorção de levodopa
Krajewski & Butterfoss <sup>(15)</sup>	Revisão sistemática	Houve importante interação entre varfarina e componentes da nutrição enteral
Salih et al. <sup>(16)</sup>	Revisão sistemática	Não houve interação significativa entre anticonvulsivantes e nutrição parenteral
Wohlt et al. <sup>(17)</sup>	Revisão sistemática	Houve poucas publicações sobre interações entre fármacos e nutrientes
Phillips & Nay <sup>(18)</sup>	Revisão sistemática	Faltaram estudos de alta qualidade na área, e as recomendações tiveram fracos níveis de evidência
Dickerson <sup>(19)</sup>	Revisão sistemática	Mecanismo de interação entre varfarina e nutrição enteral
Williams <sup>(20)</sup>	Revisão da literatura	Recomendações sobre administração enteral de nutrientes e medicamentos minimizando interações
Magnuson et al. <sup>(21)</sup>	Revisão da literatura	Mecanismos de interações e sugestões para redução
Harrington & Gonzalez <sup>(22)</sup>	Revisão da literatura	Revisão sobre mecanismos de interações entre nutrientes e fármacos

**Quadro 2** - Tipos de interações entre medicamentos e nutrientes

Tipo de interação	Comentário	Exemplos
Absorção	Podem ocorrer interações com medicamentos e nutrientes que são apenas administrados por via oral ou por sistemas de distribuição de alimentação enteral. A biodisponibilidade oral do fármaco ativo pode aumentar ou diminuir como um resultado dessas interações	Tetraciclina, alendronato, fenitoína e levodopa têm reduzida absorção com alimentos; suco de uva reduz a absorção de carbamazepina
Pós-absortivo	Ocorre após a molécula de fármaco ou o constituinte nutricional atingir a circulação sistêmica. Pode resultar em alteração da distribuição para diferentes tecidos, no metabolismo sistêmico, ou na penetração em um local específico	Alimentos ricos em vitamina K (ou sua suplementação) alteram a farmacodinâmica do varfarina
Eliminação	Numerosas vias podem estar envolvidas, como o antagonismo, modulação, ou diminuição do transporte renal ou entero-hepático	Dietas hiperpoteicas aumentam eliminação do propranolol; dietas mais alcalinas aumentam a excreção de barbitúricos, diuréticos, sulfonamidas, ácido acetilsalicílico aminoglicosídeos e penicilinas, e diminuem a de anfetaminas

Administração de nutrição enteral através de um tubo de alimentação é o método preferido para suporte nutricional em pacientes que têm o trato gastrointestinal (TGI) funcional e que são incapazes de se alimentar por via oral,<sup>(20)</sup> sendo muito utilizado em unidades de terapia intensiva para manter uma oferta adequada de nutrientes.<sup>(6)</sup> Tubos de alimentação entérica são classificados por local de inserção e localização distal da sonda.<sup>(20)</sup> A alimentação enteral pode ser realizada por meio de vários métodos: contínuo, cíclico, em bólus e intermitente. Há diferentes possibilidades de acesso ao trato digestório, classificando o método pela combinação de duas variáveis: o acesso e a localização da extremidade distal. Assim, as sondas inseridas através das cavidades oral ou nasal podem ser gástricas (60% das ocorrências) ou duodenais (40% das ocorrências). Podem ainda ser colocadas através da introdução intragástrica por acesso transcutâneo de um trocar com a ajuda de endoscopia (muito conhecidas como PEG, do inglês *percutany endoscopic gastrotomy*). Finalmente, o acesso ao trato digestório pode ser feito através da realização de gastrostomia ou jejunostomia cirúrgicas.<sup>(27-29)</sup> É importante o conhecimento da posição da sonda no TGI quando são prescritos medicamentos por essa via. A posição pré ou pós-pilórica da sonda de alimentação, preferida em alguns cenários, como no caso de doentes críticos e com pancreatite grave, não traz evidente benefício para a terapia nutricional e nem proteção para pneumonia de aspiração.<sup>(30)</sup> Contudo, em função da região do TGI em que será administrado determinado medicamento, o conhecimento da localização da sonda é importante, para que sejam antecipadas possíveis alterações na absorção e na farmacodinâmica da substância utilizada.<sup>(1,16,21)</sup>

A interação entre nutrientes e fármacos é um problema de grande relevância na prática clínica, devido às potenciais alterações nos efeitos esperados para o medicamento.<sup>(24)</sup> Fármacos podem interferir no balanço hidroeletrólítico corporal e, consequentemente, repercutir nos processos digestivos.<sup>(21)</sup> O Quadro 3<sup>(20)</sup> apresenta um resumo dessas possibilidades.

A administração enteral de medicamentos pode provocar alterações funcionais no trato digestivo. A ação farmacodinâmica mais comum ocorre com os medicamentos que atuam na motilidade do TGI, como procinéticos. Vários medicamentos

apresentam potenciais efeitos colaterais no TGI (náuseas, vômito, diarreia, dor abdominal ou a combinação destes), que podem repercutir na qualidade da terapia nutricional. Os principais fatores descritos e associados a essa incompatibilidade são a osmolaridade e veículos dos medicamentos.<sup>(31)</sup>

Em relação à potenciação da ocorrência de interações entre fármacos e nutrientes, o método de administração contínua de alimentos pode contemplar o cenário mais problemático, requerendo, frequentemente, a interrupção da alimentação por tubo quando da administração do medicamento (Quadro 3).<sup>(20)</sup> As dificuldades aumentam quando se considera que medicamentos de uso oral não são testados ou aprovados pelos fabricantes ou pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para o uso em sistema de nutrição enteral. Dessa forma, os pacientes que recebem nutrição enteral por sonda associada a tratamento medicamentoso apresentam risco adicional,<sup>(31)</sup> além do fato de fármacos em apresentações sólidas, ao serem triturados, promovem frequentemente obstruções, que podem resultar na necessidade de troca da sonda, com aumento de custos e de desconforto aos pacientes.<sup>(32)</sup>

As interações entre medicamentos e nutrientes são complexas e difíceis de serem reconhecidas. Como já enfatizado, as possíveis interações podem determinar prejuízo da ação do medicamento e/ou alimento, podendo determinar inadequado efeito farmacológico do medicamento ou comprometimento do estado nutricional, além de obstrução de sondas de alimentação. Tudo isso pode ocasionar aumentos no custo e no tempo de internação hospitalar.<sup>(20,21,33)</sup> Uma postura de suspeição elevada deve estar presente na equipe assistencial para avaliar possíveis interações entre drogas e nutrientes, aumentando a possibilidade de antecipar a indesejada interação e modificar a forma ou a via de administração de medicamentos, como, por exemplo, as cápsulas com revestimento entérico e absorção programada, que não podem ser trituradas. Assim, elixires e suspensões são preferidos para administração entérica.<sup>(20)</sup> O quadro 4<sup>(18,20)</sup> resume e sugere as precauções que devem ser implementadas para evitar a oclusão do tubo.

Possivelmente, os pacientes mais idosos ou os que cursam com patologias mais graves são ainda mais suscetíveis a interações

**Quadro 3** - Utilização enteral de medicamentos e interações com nutrientes na prática diária

Conhecimento do tipo e localização da sonda de alimentação
Estômago: opção por fármacos que atuam nesse local, como antiácidos e cetoconazol
Duodeno: preferir essa via para medicamentos suscetíveis à acidez gástrica (como digoxina, carbamazepina, ciprofloxacina e tetraciclina)
Medicamentos que alteram nutrientes
Diuréticos: hiponatremia; hipernatremia; hipocalemia; desidratação
Esteroides: alterações no sódio, potássio e glicemia
Inibidores da conversão da angiotensina: hipercalcemia
Anfotericina B: hipocalemia; hipomagnesemia
Suplementos de cálcio: hipofosfatemia
Nutrientes que afetam medicamentos
Fenitoína: exige interrupção da dieta por 1 a 2 horas
Quinolonas: diminuição do nível sérico quando administrado junto de alimentos
Itraconazol: aumentada absorção com nutrientes
Varfarina: diminuição da anticoagulação com vitamina K
Alendronato: diminuição da absorção com alimentos

**Quadro 4** - Precauções para administração de medicamentos através de sondas de alimentação

Determinar o tipo de sonda, calibre e localização de sua extremidade distal
Preferir a administração, se possível, de medicamentos líquidos
Sempre que possível, escolher uma sonda gástrica e não duodenal
Evitar triturar medicamentos do tipo cápsulas, liberação programada ou estendida
Administrar cada medicamento separadamente
Administrar toda a dose programada (bólus)
Não misturar medicamento e nutrientes. Determinar pausas
Diluir soluções viscosas ou hiperosmolares com 60-90 mL de água
Lavar a sonda com 30 mL de água antes e depois da administração de medicamentos
Educação continuada

dessa natureza. Esses fatores convergem para criar um risco cada vez maior de interações entre fármaco e alimentos adversas em ambiente de cuidado complexo.<sup>(22,34)</sup>

Uma das mais indesejadas consequências da não utilização de práticas corretas para administração de medicamentos a pacientes sendo alimentados através de sonda é a obstrução do tubo enteral (Quadro 4). A obstrução da sonda de alimentação pode interromper o apoio nutricional e prejudicar a administração do fármaco. Ocorre em 8,3% e um protocolo de treinamento pode reduzir essa incidência.<sup>(6)</sup> Também há relatos de administração de medicamentos por uma porta exclusiva na sonda de alimentação, diminuindo a interação entre medicamentos e alimento.<sup>(35)</sup> Para evitar a obstrução do tubo enteral pelo uso de medicamentos, recomenda-se que um farmacêutico participe e faça o seguimento de protocolos de desenvolvimento para a

administração do fármaco, por meio de sonda enteral, para assegurar sua eficácia. Além disso, é também recomendado mostrar a importância de aplicação de protocolo para toda equipe, incluindo todos os tipos de diluição de fármaco, a necessidade de suspensão temporária da dieta enteral, os tipos de tubos e a utilização de outras vias.<sup>(6)</sup>

**Interações fármaco-nutrientes específicas**

As interações mais conhecidas e melhores descritas são as que interferem na absorção e na distribuição de fármacos ou medicamentos. Um bom exemplo é a interação entre antiparkinsonianos e dieta hiperproteica. É bem conhecido que a ingestão de alto valor proteico pode impedir a absorção de levodopa/carbidopa, conduzindo à perda de eficácia e às flutuações de sintomas de Parkinson. Os aminoácidos da dieta podem competir com a levodopa para sua absorção no intestino.<sup>(13,14)</sup> Muitos estudos relataram interação entre as refeições ricas em proteínas e levodopa, mas poucos com nutrição enteral e levodopa.<sup>(13)</sup> Uma das estratégias que poderia ser adotada é a esquematização dos horários da dieta, visando à administração da maior composição proteica à noite. Em aqueles parkinsonianos submetidos a nutrição enteral, há três estratégias descritas para diminuir o potencial de interação entre a nutrição entérica e a levodopa. O primeiro método consiste em separar as fontes de proteínas da administração de medicamentos; o segundo em limitar a quantidade total de ingestão diária de proteína (o que poderia trazer uma desvantagem em termos da qualificação da oferta proteica ao doente); o último método disponível é aumentar a dose de levodopa. Nesse caso, medicamentos devem ser administrados 30 minutos até 2 horas antes da nutrição entérica ou 2 horas após a administração dos suplementos. Para pacientes criticamente enfermos com doença de Parkinson, que podem cursar em ambiente metabólico de elevado catabolismo, a restrição proteica pode não estar indicada, podendo condicionar desnutrição, aumento do tempo de internamento ou outras complicações associadas.<sup>(14,36)</sup>

Outro bom exemplo de interação entre medicamentos e nutrientes pode ser observado com o anticonvulsivante levetiracetam, sendo que a utilização desse medicamento a doentes submetidos à terapia nutricional enteral se correlaciona com uma ligeira redução no nível sérico do medicamento.<sup>(8)</sup> Curiosamente, a administração intravenosa a pacientes submetidos à nutrição enteral se associou a maior biodisponibilidade do medicamento.<sup>(3)</sup> O contrário é demonstrado com o antibiótico gatifloxacina. Sua administração intravenosa não é afetada por alimentação enteral, o que ocorre quando da administração desse antibiótico por sonda, determinando uma redução de seu nível sérico. Assim, uma potencial vantagem, em termos de fármaco-economia, na redução de custos pela transição da via do medicamento (intravenosa para enteral), pode ser perdida na manutenção da via intravenosa e conseqüente menor efetividade.<sup>(9)</sup>

Possivelmente, as interações entre varfarina e nutrição são as mais conhecidas e descritas. Atingir níveis terapêuticos do fármaco

co pode ser difícil porque ele está sujeito a uma grande variedade de interações com alimentos.<sup>(15)</sup> Resistência da varfarina associada à dieta enteral contínua foi originalmente atribuída às grandes quantidades de vitamina K contidas dentro das formulações.<sup>(19)</sup> A administração inicial da dose usual de varfarina (5mg) não determinou aumento no Índice de Normatização Internacional (INR) quando o medicamento foi concomitantemente administrado junto à nutrição enteral contínua. Após aumento na dose de varfarina para 7,5mg por dia, o INR aumentou para perto dos níveis terapêuticos. Isso motivou os autores a sugerir um ajuste na administração do medicamento por meio da pausa, durante 1 hora, antes e após a administração de varfarina, com melhora no INR.<sup>(19)</sup> O mecanismo de interação, além da óbvia administração de vitamina K (antídoto para o medicamento), ocorre pelo fato dos constituintes da dieta enteral reduzirem a absorção de varfarina por meio de um mecanismo de ligação a proteínas.<sup>(11,15)</sup> Outro mecanismo possivelmente relacionado seria a elevação dos níveis de albumina em consequência de dieta hiperproteica, aumentando a ligação do fármaco a essa proteína e reduzindo o efeito do medicamento.<sup>(11,37)</sup>

Redução da absorção do medicamento caracteriza algumas interações, como as verificadas com o antifúngico voriconazol ou o hormônio levotiroxina. Em relação ao voriconazol, deve ser evitada sua administração enteral em pacientes com alimentação enteral concomitante, uma vez que essa situação determina uma importante redução no nível sérico do fármaco.<sup>(12)</sup> O hormônio levotiroxina pode ter dois tipos de interações: redução da absorção por perda do fármaco junto às paredes da sonda de alimentação e competição pelo alimento administrado através do tubo enteral. As perdas durante o esmagamento do medicamento e sua transferência são secundárias à presença de resíduo de dieta e fluido gástrico no estômago no momento que o medicamento é administrado. A absorção de levotiroxina é aumentada pelo jejum e está diminuída na insuficiência cardíaca congestiva, síndromes de má absorção e diarreia. Alimentos enriquecidos com fibras diminuem a absorção da levotiroxina.<sup>(5)</sup> Finalmente, e não menos importante, temos que registrar a ação de medicamentos que modificam, estrutural ou funcionalmente, o sistema digestório, comprometendo todo o processo digestivo. Esse cenário fica mais evidente quando se observam os efeitos constipantes de analgésicos opioides, diarreia determinada por elixires de elevada osmolaridade ou decorrente de disbiose secundária à utilização de antibióticos e de anti-inflamatórios, determinando erosões ou outras alterações importantes na estrutura do epitélio digestivo. Um programa de normatização de regras, para diminuir os efeitos indesejados de interação entre medicamentos e nutrientes, deveria levar em conta essas possibilidades.<sup>(21,31)</sup>

### Interações entre medicamentos e nutrição parenteral

Algumas interações entre medicamentos intravenosos e nutrição enteral foram já explorados na seção anterior. Esse tipo de

interação é ainda menos estudada e, desse modo, ainda menos conhecida. Alguns relatos existem, como estudos demonstrando ausência de alterações significativas na concentração plasmática do antibiótico netilmicina em crianças alimentadas com NP.<sup>(4)</sup>

Anticonvulsivantes têm sido mais estudados nesse contexto. Há relatos de que um aumento na concentração de ácidos graxos livres no soro determina um aumento da fração livre de ácido valproico.<sup>(16)</sup> A ligação do ácido valproico às proteínas plasmáticas varia de 90 a 95% e ocorre principalmente com a albumina. Observou-se que a ligação às proteínas, em relação à fenitoína, foi significativamente diminuída. Por conseguinte, os ácidos graxos livres a partir de emulsões de gordura na NP poderiam deslocar drogas, como a fenitoína, de seus sítios de ligação da albumina.<sup>(16)</sup> Um estudo realizado *in vitro*, que avaliou a interação entre anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, procainamida, quinidina e ácido valproico) e teofilina, no soro humano, com cinco tipos de fluidos de NP demonstrou que cinco medicamentos (fenobarbital, fenitoína, procainamida, quinidina e ácido valproico) apresentaram maior ligação com o soro humano do que com os elementos da NP. Já para a carbamazepina, a NP teve maior ligação, enquanto para a teofilina a ligação para a NP e ao soro foi semelhante. Assim, concluiu-se que a administração de NP pode alterar significativamente a fração livre de alguns medicamentos.<sup>(10)</sup> Alterações na fração de droga livre causada pela coadministração de fluidos de NP pode ser clinicamente significativo e exigir uma reavaliação cuidadosa de doses de medicamentos em pacientes que recebem esses regimes. A monitorização de concentrações de droga livre pode ser útil, especialmente para aquelas drogas que são fortemente ligadas a proteínas. Essas interações devem ser estudadas de forma prospectiva *in vivo*.<sup>(10)</sup>

## CONCLUSÕES

Os estudos que avaliam o impacto clínico relacionadas a interações entre medicamentos e nutrientes são escassos e a evidência na qual se baseiam as recomendações é fraca. Assim, urge ensaios clínicos com desenhos e amostras adequados para que se derive recomendações sólidas. A padronização na administração de medicamentos simultaneamente a nutrição enteral ou parenteral, além de desenvolvimento de métodos de monitoramento, constituem processos importantes para a prevenção de interações fármaco-nutriente. Possivelmente um programa de interação fármaco-nutriente envolvendo um grupo profissional multidisciplinar (farmacêuticos, nutricionistas, enfermeiros, médicos e outros profissionais envolvidos nesse processo) possa determinar melhores resultados nesta área e, igualmente, necessita ser estudado.

## ABSTRACT

**Objective:** To describe the interactions between drugs and nutrients and their frequency in the intensive care unit and to assess the professional team's awareness regarding this subject.

**Methods:** The keywords "drug interactions" and "nutrition therapy" were searched in the PubMed (specifically MeSH) electronic database. The studies were systematically reviewed for descriptions of the types of interactions between drugs and nutrients, including their frequency and consequences.

**Results:** Sixty-seven articles were found. Among these, 20 articles were appropriate for the methodology adopted and accomplished the objectives of the study. Of these 20 articles,

14 articles described interactions between drugs and enteral nutrition, three described interactions between drugs and parenteral nutrition, and three described the importance and care required to avoid such interactions.

**Conclusions:** The literature about drug and nutrient interactions is limited and suggests the inability of health care teams to recognize the potential for these interactions. Possibly, the elaboration of a protocol to evaluate drug-nutrient interactions will increase the safety and efficacy of therapeutics.

**Keywords:** Pharmaceutical preparations; Nutrients; Nutrition therapy; Intensive care; Critical care; Drug interactions

## REFERÊNCIAS

- Moura MR, Reyes FG. Interação fármaco-nutriente: uma revisão. *Rev Nutr.* 2002;15(2):223-38.
- Hammes JA, Pfuetschenreiter F, Silveira F, Koenig A, Westphal GA. Prevalência de potenciais interações medicamentosas droga-droga em unidades de terapia intensiva. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2008;20(4):349-54.
- Mink S, Muroi C, Seule M, Bjeljac M, Keller E. Levetiracetam compared to valproic acid: plasma concentration levels, adverse effects and interactions in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg.* 2011;113(8):644-8.
- Bacopoulou F, Skouroliakou M, Markantonis SL. Netilmicin in the neonate: pharmacokinetic analysis and influence of parenteral nutrition. *Pharm World Sci.* 2009;31(3):365-8.
- Manassis A, Lascher S, Bukberg P, Darmody T, Yen V, Sadek S, et al. Quantifying amount of adsorption of levothyroxine by percutaneous endoscopic gastrostomy tubes. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2008;32(2):197-200.
- Matsuba CS, De Gutiérrez MG, Whitaker IY. Development and evaluation of standardized protocol to prevent nasoenteral tube obstruction in cardiac patients requiring enteral nutrition with restricted fluid volumes. *J Clin Nurs.* 2007;16(10):1872-7.
- Barichella M, Marczevska A, De Notaris R, Vairo A, Baldo C, Mauri A, et al. Special low-protein foods ameliorate postprandial off in patients with advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006;21(10):1682-7.
- Fay MA, Sheth RD, Gidal BE. Oral absorption kinetics of levetiracetam: the effect of mixing with food or enteral nutrition formulas. *Clin Ther.* 2005;27(5):594-8.
- Kanji S, McKinnon PS, Barletta JF, Kruse JA, Devlin JW. Bioavailability of gatifloxacin by gastric tube administration with and without concomitant enteral feeding in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2003;31(5):1347-52.
- Bailey DN, Briggs JR. The effect of parenteral nutrition fluids on the binding of therapeutic drugs to human serum in vitro. *Ther Drug Monit.* 2004;26(1):31-4.
- Dickerson RN, Garmon WM, Kuhl DA, Minard G, Brown RO. Vitamin K-independent warfarin resistance after concurrent administration of warfarin and continuous enteral nutrition. *Pharmacotherapy.* 2008;28(3):308-13.
- Williams D. The effect of enteral nutrition supplements on serum voriconazole levels. *J Oncol Pharm Pract.* 2012;18(1):128-31.
- Bonnici A, Ruiner CE, St-Laurent L, Hornstein D. An interaction between levodopa and enteral nutrition resulting in neuroleptic malignant-like syndrome and prolonged ICU stay. *Ann Pharmacother.* 2010;44(9):1504-7.
- Cooper MK, Brock DG, McDaniel CM. Interaction between levodopa and enteral nutrition. *Ann Pharmacother.* 2008;42(3):439-42.
- Krajewski KC, Butterfoss K. Achievement of therapeutic international normalized ratio following adjustment of tube feeds. *J Clin Pharmacol.* 2011;51(3):440-3.
- Salih MR, Bahari MB, Abd AY. Selected pharmacokinetic issues of the use of antiepileptic drugs and parenteral nutrition in critically ill patients. *Nutr J.* 2010;9:71.
- Wohlt PD, Zheng L, Gunderson S, Balzar SA, Johnson BD, Fish JT. Recommendations for the use of medications with continuous enteral nutrition. *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66(16):1458-67.
- Phillips NM, Nay R. A systematic review of nursing administration of medication via enteral tubes in adults. *J Clin Nurs.* 2008;17(17):2257-65. Review.
- Dickerson RN. Warfarin resistance and enteral tube feeding: a vitamin K-independent interaction. *Nutrition.* 2008;24(10):1048-52.
- Williams NT. Medication administration through enteral feeding tubes. *Am J Health Syst Pharm.* 2008;65(24):2347-57.
- Magnuson BL, Clifford TM, Hoskins LA, Bernard AC. Enteral nutrition and drug administration, interactions, and complications. *Nutr Clin Pract.* 2005;20(6):618-24.
- Harrington L, Gonzales C. Food and drug interactions in critically ill adults. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2004;16(4):501-8.
- Agencia Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Medicamentos. Conceitos técnicos. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/conceito.htm>
- Brunton LL, Parker KL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics: the dynamics of drug absorption, pharmacogenetics, distribution, action, and elimination. In: Brunton LL, Parker KL, Blumenthal D, Buxton I, editors. *Goodman & Gilman's manual of pharmacology and therapeutics.* New York: McGraw-Hill; 2008. p. 1-25.
- Teitelbaum D, Guenter P, Howell WH, Kochevar ME, Roth J, Seidner DL. Definition of terms, style, and conventions used in A.S.P.E.N. guidelines and standards. *Nutr Clin Pract.* 2005;20(2):281-5.
- Sebelin MB. Avaliação do estado nutricional de pacientes internados em diferentes sistemas de saúde [monografia]. Piracicaba: Universidade Metodista de Piracicaba; 2006.
- Lameu E. Acesso ao trato gastrointestinal. In: Lameu E. *Clínica nutricional.* Rio de Janeiro: Revinter; 2005. p. 339-43.
- Junqueira DPR, Luna LL. Gastrostomia percutânea endoscópica. In: Lameu E. *Clínica nutricional.* Rio de Janeiro: Revinter; 2005. p. 345-50.
- Alves CC, Waitzberg DL. Indicações e técnicas de ministração em nutrição enteral. In: Waitzberg DL. *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica.* 4ª ed. São Paulo: Atheneu; 2009. p. 787-97.
- McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, Ochoa JB, Napolitano L, Cresci G; A.S.P.E.N. Board of Directors; American College of Critical Care Medicine; Society of Critical Care Medicine. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009;33(3):277-316.
- Coppini LZ, Waitzberg DL. Complicações em nutrição enteral. In: Waitzberg DL. *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica.* 4ª ed. São Paulo: Atheneu; 2009. p. 907-17.
- Boullata JI, Hudson LM. Drug-nutrient interactions: a broad view with implications for practice. *J Acad Nutr Diet.* 2012;112(4):506-17.
- Chan LN. Drug-nutrient interaction in clinical nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2002;5(3):327-32.
- Harrington L. Nutrition in critically ill adults: key processes and outcomes. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2004;16(4):459-65.
- Administering medication through a gastrostomy tube. *Nursing.* 2002;32(12):22.
- Marczevska A, De Notaris R, Sieri S, Barichella M, Fusconi E, Pezzoli G. Protein intake in Parkinsonian patients using the EPIC food frequency questionnaire. *Mov Disord.* 2006;21(8):1229-31.
- Kalvass JC, Phinney SD, Vernon MC, Rosedale R, Westman EC. Comment: Decreased warfarin effect after initiation of high-protein, low-carbohydrate diets. *Ann Pharmacother.* 2005;39(7-8):1371-2; author reply 1372.