

**Pacientes sob terapia nutricional enteral e prevalência de interações fármaco-nutrientes  
no ambiente hospitalar**

**Patients under enteral nutritional therapy and prevalence of drug-nutrient interactions  
in the hospital environment**

**Pacientes bajo terapia nutricional enteral y interacciones entre medicamentos y  
nutrientes en el entorno hospitalario**

Recebido: 27/01/2020 | Revisado: 07/02/2020 | Aceito: 17/02/2020 | Publicado: 02/03/2020

**Jéssica Cristine Cavichiolo Kampa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2620-5533>

Universidade Positivo, Brasil

E-mail: [jessicakampa@hotmail.com](mailto:jessicakampa@hotmail.com)

**Leticia de Oliveira Reis**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6868-2429>

Universidade Positivo, Brasil

E-mail: [leticia.oliveira.reis@hotmail.com](mailto:leticia.oliveira.reis@hotmail.com)

**Thais Regina Mezzomo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0884-8052>

Centro Universitário Internacional, Brasil

E-mail: [thaismezzomo@yahoo.com.br](mailto:thaismezzomo@yahoo.com.br)

**Carolina de Quadros Camargo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0966-8384>

Universidade Positivo, Brasil

E-mail: [carolqc@gmail.com](mailto:carolqc@gmail.com)

**Resumo**

Determinar a prevalência das possíveis interações fármaco-nutrientes em pacientes hospitalizados submetidos à terapia nutricional enteral e analisar o risco clínico. Estudo observacional, analítico e retrospectivo com prontuários de 104 pacientes em terapia nutricional enteral, internados em um hospital universitário em uma capital do sul do Brasil. Foram coletadas informações no prontuário eletrônico *Tasy*®, dos pacientes internados no período de julho a dezembro de 2018, que receberam terapia nutricional enteral. Os fármacos utilizados foram classificados conforme o *Anatomical Therapeutic Chemical Code*. As interações

fármaco-nutrientes foram determinadas pelo programa Micromedex 2.0®. Dos 112 medicamentos utilizados pelos pacientes, observou-se 28,6% de potencial prevalência de interações fármaco-nutrientes, sendo 6,25% de potencial de interação fármaco com alimentos em geral e 2,7% de potencial de interação com a terapia nutricional enteral, de gravidade moderada (n = 19; 59,4%), com bom nível de evidência (n = 17; 53,2%) e de início imediato (n = 22; 68,7%). Os fármacos envolvidos foram, principalmente, a fenitoína, levotiroxina e varfarina. Os pacientes em terapia nutricional enteral apresentam pequeno mas prejudicial risco de interações fármaco-nutrientes, principalmente relacionados ao tratamento de crises convulsivas, à tireoide, e à coagulação sanguínea. Sugere-se que protocolos sejam implementados a fim de garantir segurança nutricional e medicamentosa aos pacientes hospitalizados.

**Palavras-chave:** Nutrição enteral; Interações fármaco-nutrientes; Terapia nutricional; Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos.

### **Abstract**

To determine the prevalence of possible drug-nutrient interactions in hospitalized patients undergoing enteral nutritional therapy and to analyze the clinical risk. Observational, analytical and retrospective study with medical records of 104 patients undergoing enteral nutritional therapy, admitted to a university hospital in a capital of southern Brazil. Information was collected in the electronic medical record Tasy®, from patients hospitalized from July to December 2018, who received enteral nutritional therapy. The drugs used were classified according to the Anatomical Therapeutic Chemical Code. Drug-nutrient interactions were determined using the Micromedex 2.0® program. Of the 112 medications used by patients, 28.6% of potential prevalence of drug-nutrient interactions was observed, with 6.25% of potential for drug interaction with food in general and 2.7% of potential for interaction with enteral nutritional therapy, of moderate severity (n = 19; 59.4%), with a good level of evidence (n = 17; 53.2%) and of immediate onset (n = 22; 68.7%). The drugs involved were mainly phenytoin, levothyroxine and warfarin. Patients undergoing enteral nutritional therapy have a small but harmful risk of drug-nutrient interactions, mainly related to the treatment of seizure crises, thyroid, and blood clotting. It is suggested that protocols be implemented in order to ensure nutritional and drug safety for hospitalized patients.

**Keywords:** Enteral nutrition; Drug-food interactions; Nutrition therapy; Drug-related side effects and adverse reactions.

## Resumen

Determinar la prevalencia de posibles interacciones entre medicamentos y nutrientes en pacientes hospitalizados sometidos a terapia nutricional enteral y analizar el riesgo clínico. Estudio observacional, analítico y retrospectivo con registros médicos de 104 pacientes sometidos a terapia nutricional enteral, ingresados en un hospital universitario en una capital del sur de Brasil. La información se recopiló en el registro médico electrónico Tasy®, de pacientes hospitalizados de julio a diciembre de 2018, que recibieron terapia nutricional enteral. Las drogas utilizadas se clasificaron de acuerdo con el Código Químico Terapéutico Anatómico. Las interacciones entre medicamentos y nutrientes se determinaron utilizando el programa Micromedex 2.0®. De los 112 medicamentos utilizados por los pacientes, se observó un 28,6% de la prevalencia potencial de interacciones entre medicamentos y nutrientes, con un 6,25% de potencial de interacción de medicamentos con los alimentos en general y un 2,7% de potencial de interacción con terapia nutricional enteral, de gravedad moderada (n = 19; 59.4%), con un buen nivel de evidencia (n = 17; 53.2%) y de inicio inmediato (n = 22; 68.7%). Las drogas involucradas fueron principalmente fenitoína, levotiroxina y warfarina. los pacientes sometidos a terapia nutricional enteral tienen un riesgo pequeño pero perjudicial de interacciones entre medicamentos y nutrientes, principalmente relacionados con el tratamiento de crisis convulsivas, tiroides y coagulación de la sangre. Se sugiere implementar protocolos para garantizar la seguridad nutricional y farmacológica de los pacientes hospitalizados.

**Palabras clave:** Nutrición enteral; Interacciones entre medicamentos y nutrientes; Terapia nutricional; Efectos colaterales y reacciones adversas relacionados com medicamentos.

## 1. Introdução

A terapia nutricional enteral (TNE) é uma possibilidade terapêutica para indivíduos que não conseguem atingir 60% das suas necessidades nutricionais por cinco dias ou mais, porém apresentam o trato gastrointestinal parcialmente ou totalmente íntegro (Santos et al., 2018). A oferta adequada de nutrientes, realizada por sonda nasogástrica, nasoenteral ou ostomias, é essencial para manter ou recuperar o estado nutricional, a integridade do sistema imunológico e auxiliar na redução das complicações metabólicas (Silva & Novaes, 2014; Santos et al., 2018). Além disso, quando o indivíduo não atinge 70% da sua meta nutricional apenas com a dieta via oral, é possível, recomendar o uso complementar de suplementos orais (Castro et al., 2018).

A administração de medicação por sondas de alimentação é uma prática comum na rotina hospitalar (Silva & Novaes, 2014). Entretanto, medicamentos quando triturados podem

ter sua biodisponibilidade comprometida, causando redução da concentração sérica do fármaco, obstrução da sonda enteral, interação fármaco-fármaco quando ocorre a administração simultânea de dois ou mais medicamentos e interação fármaco-nutrientes quando administrados concomitantemente com nutrição oral e ou enteral (Chan, 2013; Silva & Novaes, 2014; Basso & Pinheiro, 2014; Neves & Marques, 2016).

No contexto das interações fármaco-nutrientes, a administração simultânea do fármaco com um nutriente específico ou algum componente presente no alimento, pode resultar na ineficácia dos medicamentos ingeridos, assim como na alteração da biodisponibilidade dos nutrientes, comprometendo o estado nutricional e a condição geral do paciente. Dependendo das consequências e gravidade destas alterações, pode ocorrer aceleração ou retardo na absorção do fármaco, alteração da metabolização e excreção e redução ou perda do efeito farmacológico esperado, os quais comprometem o prognóstico do paciente e elevam o tempo de internação e os custos em saúde (Bushra, Aslam & Khan, 2011; Ekinçioğlu & Demirkan, 2013; Barbosa et al., 2018).

Os pacientes que se encontram em unidades de terapia intensiva (UTI), em uso de alimentação enteral contínua, com alguma desordem fisiológica já existente pela idade avançada ou fatores como deficiências nutricionais, múltiplas comorbidades, obesidade e desnutrição grave, são mais suscetíveis a essas interações. Como seria de esperar, a polifarmácia, ou seja, o uso de múltiplas drogas administradas em diferentes estados da doença associadas ao suporte nutricional enteral, aumenta ainda mais o risco de interações nesses pacientes (Chan, 2013; Nascimento et al., 2017).

Dados de hospitais e de instituições de longa-permanência mostram prevalência de interações fármaco-nutriente entre 35 e 70%, com gravidade moderada ou severa e associada ao número de medicamentos administrados e ao tempo de permanência hospitalar (Reis & Cassiani, 2011; Joss et al., 2016). A fim de prevenir interações e minimizar o impacto de efeitos adversos para o paciente e interferir no seu estado nutricional, a base de interações fármaco-nutriente e seus gatilhos devem ser cuidadosamente avaliados e monitorados. Considerando o exposto, o objetivo desse estudo foi determinar a prevalência das possíveis interações fármaco-nutrientes em pacientes hospitalizados submetidos à TNE e analisar a significância clínica.

## **2. Metodologia**

Estudo observacional, analítico e retrospectivo com prontuários de pacientes em TNE, internados em um hospital universitário localizado em Curitiba, PR, no período de julho a

dezembro de 2018, conforme prescrições médicas do prontuário eletrônico *Tasy*®. A amostra compreendeu pacientes de ambos os sexos, com idade superior a 18 anos internados no referido hospital, submetidos a qualquer tratamento médico/farmacológico, independente da via de administração, recebendo alimentação enteral exclusiva por mais de cinco dias e com tempo de permanência de internamento por um período igual ou superior a cinco dias. Excluíram-se do estudo indivíduos que receberam apenas medicação via oral, parenteral e que permaneceram em jejum.

O estudo foi elaborado seguindo os critérios técnicos definidos pela Resolução do Conselho de Saúde para desenvolvimento de pesquisa em humanos nº 466/2012 e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Positivo em Curitiba, PR, sob nº 3.007.755.

Foram coletados por meio do prontuário eletrônico *Tasy*® dados sobre o local de internamento (enfermaria ou UTI), idade, sexo, mortalidade, medicamentos de uso contínuo, morbidades, alergias ou intolerâncias, TNE exclusiva e via de administração utilizada. Adicionalmente, o resultado da triagem nutricional a partir do instrumento *Nutritional Risk Screening –2002* (NRS-2002), o tempo de internação e de TNE também foram avaliados nos prontuários.

Os fármacos utilizados foram classificados em grupos e subgrupos, de acordo com o órgão ou sistema sobre o qual atuam e segundo suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas. Esta classificação, é recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que distribui os fármacos segundo seu grupo terapêutico, denomina-se do inglês *Anatomical Therapeutic Chemical Code* (ATCC). A verificação da potencial interação fármaco-nutriente ocorreu por meio da base de dados *Micromedex 2.0*® (Drugdex, 2019) que classifica as interações quanto a sua gravidade, descreve o tempo de início da ação da interação e é atualizado trimestralmente. As interações fármaco-nutriente foram classificadas em relação a gravidade em cinco categorias (contraindicado, importante, moderada, secundária e desconhecida), e ao nível de evidência científica (excelente, boa, razoável e desconhecida) e em relação ao tempo de início (imediate e tardio) (Quadro 1). Adicionalmente, as interações fármaco-nutrientes foram consultadas no sistema *Tasy*® a fim de verificar as informações liberadas aos médicos no momento da prescrição médica.

Os testes estatísticos foram realizados utilizando o *Microsoft Office Excel*®. As variáveis quantitativas foram sintetizadas em média e desvio padrão quando a distribuição se mostrou simétrica, e mediana e intervalo interquartil quando assimétrica. As variáveis nominais foram descritas em categorias e frequência. Para comparação das prevalências, sobre as variáveis quantitativas que seguiram distribuição normal foi utilizado o teste T de *Student*. Para

a análise das correlações foi utilizado a Correlação de *Pearson*. O nível de significância adotado foi de 95% ( $p < 0,05$ ).

Quadro 1 - Tipologia para classificação da gravidade, nível de evidência e o tempo de início das potenciais interações fármaco-nutrientes.

| GRAVIDADE          |  |
|--------------------|--|
| Tipos              | Definição  |
| 1. Contraindicada  | Os medicamentos são contraindicados para uso concomitante.   |
| 2. Importante      | A interação pode trazer riscos à vida do paciente ou requer intervenção médica imediata para evitar eventos adversos graves.   |
| 3. Moderada        | A interação pode resultar em exacerbação da condição clínica do paciente ou demandar alteração da terapia.   |
| 4. Secundária      | A interação pode ter efeitos clínicos limitados. A manifestação implica em aumento da frequência e gravidade dos eventos adversos, sem demandar alteração da farmacoterapia. |
| 5. Desconhecida    | Não tem definição do grau de gravidade.  |
| NÍVEL DE EVIDÊNCIA |  |
| 1. Excelente       | Estudos controlados estabeleceram a existência da interação.   |
| 2. Boa             | Documentação forte sugere a existência da interação, mas faltam estudos bem controlados.   |
| 3. Regular         | Documentação disponível é escassa, mas as bases farmacológicas permitem suspeitar da interação ou a documentação é boa para fármacos da mesma classe terapêutica.            |
| 4. Pobre           | Estudos clínicos em número reduzido e de baixa evidência, mas os eventos são considerados teoricamente possíveis de serem resultados de uma interação.                       |
| 5. Improvável      | A documentação é pobre e faltam bases farmacológicas.  |
| 6. Desconhecida    | A documentação sobre a interação não é conhecida.  |
| TEMPO DE INÍCIO    |  |
| 1. Imediato        | Efeito da interação manifesta em até 24 horas da administração conjunta dos medicamentos.  |
| 2. Tardio          | Efeito da interação manifesta após 24 horas da administração conjunta dos medicamentos.  |

Fonte: Micromedex®

### 3. Resultados

Foram avaliados 104 prontuários de pacientes internados sob TNE exclusiva, no período de julho a dezembro de 2018. Os pacientes apresentaram média de idade de  $72 \pm 14,07$  anos, 59 pacientes (56,73%) eram do sexo feminino e 45 (43,27%) do sexo masculino, internados, principalmente, na UTI ( $n = 53$ , 50,96%). Durante o internamento, 52 (50%) pacientes foram a óbito. O tempo médio de permanência hospitalar foi de  $26,77 \pm 18,3$  dias e o tempo médio de TNE foi de  $19 \pm 18$  dias. Observou-se 75 pacientes (72,12%) receberam TNE via sonda nasoenteral e 29 (27,88%) TNE via gastrostomia.

De acordo com o instrumento NRS-2002, 104 (100%) pacientes apresentaram risco nutricional, um paciente (3,85%) possuía intolerância à lactose e um paciente (3,85%) alergia à frutos do mar. As principais comorbidades apresentadas pelos pacientes foram: hipertensão

arterial 63 (60,58%), diabetes mellitus 38 (36,54%), dislipidemias 15 (14,42%) e hipotireoidismo 22 (21,15%).

A média de medicamentos prescritos aos pacientes internados na UTI foi de 5,56 ( $\pm$  4,22) e nas enfermarias de 5,68 ( $\pm$  3,73). Verificou-se correlação forte entre o número de medicamentos prescritos e o número de interações encontradas na UTI ( $r=0,85$ ,  $p<0,05$ ) e nas enfermarias ( $r=0,77$ ,  $p<0,05$ ), assim, quanto maior o número de medicamentos utilizados mais ocorrências de interações houveram. Durante os internamentos foram encontrados descritos no prontuário 112 medicamentos de uso contínuo, os quais foram classificados em diferentes grupos e subgrupos, de acordo com o órgão ou sistema sobre o qual atuavam e segundo suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas (Tabela 1). Observou-se maior número de medicamentos classificados no grupo N: Sistema nervoso, com 35 fármacos (31,25%), seguido do Grupo C: Sistema cardiovascular com 28 (25%) e Grupo A: Trato alimentar e medicamentos do metabolismo com 20 (17,85%) (Tabela 1).

Dos 112 medicamentos encontrados, 32 (28,57%) apresentaram potenciais interações fármaco-nutrientes, dos quais, os grupos que obtiveram maior número potencial de interações foram, respectivamente, os grupos N e C com 11 interações (34,4%) cada, grupo B com 5 interações (15,62%), grupo A com 3 interações (9,4%) e os grupos J e H com apenas uma interação (3,12%) cada (Quadro 2). Ressalta-se que 8 (25%) dos fármacos apresentaram alta gravidade de interação fármaco-nutriente e 22 (68,75%) com tempo de início imediato de interação (Quadro 2). Os fármacos frequentemente envolvidos com interações com alimentos em geral foram captopril, digoxina, diltiazem, furosemida, propranolol, paracetamol e zolpidem. Os fármacos envolvidos com interações com a TNE foram a varfarina, levotiroxina e fenitoína. Apenas a levodopa esteve relacionada com proteínas e o ciprofloxacino com laticínios (Quadro 2).

Tabela 1 – Classificação dos medicamentos utilizados pelos pacientes sob terapia nutricional enteral, internados em um hospital universitário, segundo o *Anatomical Therapeutic Chemical Code* (ATCC).

| <b>Classificação dos medicamentos conforme<br/><i>Anatomical Therapeutic Chemical Code</i> (ATCC)</b> | <b>Total<br/>n=112</b> |
|---|------------------------|
| <b>Grupo A: Trato alimentar e medicamentos do metabolismo</b>   | 20 (17,85%)            |
| <b>Grupo B: Órgãos de formação de sangue</b>  | 7 (6,25%)              |
| <b>Grupo C: Sistema cardiovascular</b>  | 28 (25%)               |
| <b>Grupo D: Dermatológicos</b>  | 1 (0,89%)              |



|  |             |
|--|-------------|
| <b>Grupo G: Sistema Génito-urinário</b>  | 1 (0,89%)   |
| <b>Grupo H: Preparações hormonais sistêmicas excluindo hormônios sexuais e insulinas</b> | 2 (1,78%)   |
| <b>Grupo J: Anti-infectivos para uso sistêmico</b>                                       | 9 (8,03%)   |
| <b>Grupo L: agentes antineoplásticos e imunomoduladores</b>                              | 1 (0,89%)   |
| <b>Grupo M: Sistema músculo-esquelético</b>  | 1 (0,89%)   |
| <b>Grupo N: Sistema nervoso</b>  | 35 (31,25%) |
| <b>Grupo R: Sistema respiratório</b>   | 5 (4,46%)   |
| <b>Grupo S: Órgãos sensoriais</b>  | 2 (1,78%)   |

O número de potenciais interações fármaco-nutrientes por paciente foi de  $2,04 \pm 4,22$  na UTI e  $2,18 \pm 3,73$  nas enfermarias. Resumidamente, observou-se 28,58% de potencial prevalência de interações fármaco-nutrientes, sendo 6,25% de potencial de interação fármaco-nutriente com alimentos em geral e apenas 2,7% de potencial de interação com a TNE, em média, com gravidade moderada ( $n = 19$ ; 59,4%), bom nível de evidência ( $n = 17$ ; 53,2%) e de início imediato ( $n = 22$ ; 68,7%) (Tabela 2).

Contudo, dentre os 32 medicamentos que apresentaram potencial interação fármaco-nutrientes, apenas 8 (25%) geravam alerta sobre esse potencial pelo sistema eletrônico *Tasy*®, dessa forma, 24 (75%) interações não foram sinalizadas pelo sistema, evidenciado nos medicamentos domperidona, ranitidina, clopidrogel, eliquis, plavix, amiodarona, atorvastatina, captopril, digoxina, diltiazem, furosemida, losartana, ivabradina, propranolol, verapamil, sinvastatina, alprazolam, lorazepam, mirtazapina, paracetamol, quetiapina, clonazepam, sertralina e zolpidem.



Quadro 2 – Potenciais interações fármaco-nutrientes encontradas em pacientes sob terapia nutricional enteral, internados em um hospital universitário.

| Fármaco   | Interação fármaco-nutriente | Mecanismo   | Gravidade  | Nível de evidência | Tempo de início | Pacientes em uso |
|---|-----------------------------|---|------------|--------------------|-----------------|------------------|
| <b>Grupo A - Trato alimentar e medicamentos do metabolismo</b>                            |                             |   |            |                    |                 |                  |
| Domperidona   | Suco de toranja             | Aumento das concentrações plasmáticas pode causar eventos cardíacos graves e morte súbita   | Importante | Regular            | NE              | 1 (0,96%)        |
| Omeprazol   | Cranberry                   | Eficácia reduzida do fármaco  | Moderada   | Bom                | Imediato        | 68 (65,3%)       |
| Ranitidina  | Cranberry                   | Eficácia reduzida do fármaco. Suco de cranberry reduz o pH gástrico   | Moderada   | Regular            | Imediato        | 1 (0,96%)        |
| <b>Grupo B - Órgãos de formação de sangue</b>   |                             |   |            |                    |                 |                  |
| Cilostazol  | Suco de toranja             | Aumento da concentração máxima do fármaco   | Moderada   | Bom                | Imediato        | 1 (0,96%)        |
| Clopidogrel   | Suco de toranja             | Exposição reduzida do metabólito ativo  | Importante | Excelente          | NE              | 14 (13,4%)       |
| Eliquis   | Suco de toranja             | Aumento do risco de sangramento   | Importante | Regular            | NE              | 2 (1,92%)        |
| Plavix  | Salsão                      | Aumento do risco de sangramento   | Moderada   | Regular            | Tardio          | 1 (0,96%)        |
| Varfarina   | Nutrição enteral            | Inibe formação de tromboxano A2, reduzindo agregação plaquetária<br>Diminuição da resposta tempo de protrombina à varfarina e resistência ao fármaco    | Moderada   | Bom                | Imediato        | 4 (3,84%)        |
| <b>Grupo C - Sistema cardiovascular</b>   |                             |   |            |                    |                 |                  |
| Amiodarona  | Suco de toranja             | Biodisponibilidade aumentada do fármaco   | Importante | Bom                | Imediato        | 6 (5,76%)        |
| Atorvastatina   | Suco de toranja             | Biodisponibilidade aumentada, resultando em um risco aumentado de miopatia ou rabdomiólise  | Moderada   | Excelente          | Imediato        | 4 (3,84%)        |
| Captopril   | Alimentos em geral          | Menor concentração plasmática do fármaco  | Secundária | Bom                | Imediato        | 2 (1,92%)        |
| Digoxina  | Alimentos em geral          | Diminuição das concentrações plasmáticas do fármaco   | Importante | Regular            | NE              | 1 (0,96%)        |
| Diltiazem   | Alimentos em geral          | Aumento das concentrações plasmáticas do fármaco  | Moderada   | Bom                | Imediato        | 1 (0,96%)        |
| Furosemida  | Alimentos em geral          | Menor exposição e eficácia do fármaco   | Moderada   | Excelente          | Imediato        | 18 (17,3%)       |
| Losartana   | Suco de toranja             | Aumento da meia-vida e diminuição do tempo de concentração do metabólito ativo  | Secundária | Bom                | Imediato        | 18 (17,3%)       |
| Procoralan  | Suco de toranja             | Aumento da exposição ao fármaco   | Moderada   | Regular            | NE o            | 1 (0,96%)        |
| Propranolol   | Alimentos em geral          | Aumento das concentrações do fármaco  | Moderada   | Bom                | Imediato        | 1 (0,96%)        |
| Verapamil   | Suco de toranja             | Risco aumentado de efeitos adversos (rubor, edema, hipotensão, isquemia miocárdica)   | Moderada   | Excelente          | Imediato        | 1 (0,96%)        |
| Sinvastatina  | Suco de toranja             | Biodisponibilidade aumentada, risco aumentado de miopatia ou rabdomiólise   | Importante | Excelente          | Imediato        | 1 (0,96%)        |
| <b>Grupo H - Preparações hormonais sistêmicas excluindo hormônios sexuais e insulinas</b> |                             |   |            |                    |                 |                  |
| Levotiroxina  | Nutrição enteral            | Pode resultar em hipotireoidismo  | Moderada   | Bom                | Tardio          | 34 (32,6%)       |
| <b>Grupo J – anti-infectivos para uso sistêmico</b>                                       |                             |   |            |                    |                 |                  |
| ciprofloxacina  | Laticínios                  | Diminuição das concentrações plasmáticas do fármaco   | Moderada   | Bom                | Imediato        | 1 (0,96%)        |
| <b>Grupo N- Sistema nervoso</b>   |                             |   |            |                    |                 |                  |
| Alprazolam  | Suco de toranja             | Aumento da exposição ao fármaco   | Importante | Bom                | Imediato        | 2 (1,92%)        |
| Tegretol  | Suco de toranja             | Maior biodisponibilidade do fármaco   | Moderada   | Bom                | Imediato        | 7 (6,73%)        |
| Fenitoína   | Nutrição enteral            | Diminuição dos níveis séricos e da resposta terapêutica. Absorção gastrointestinal reduzida devido aos complexos fenitoína-cálcio ou fenitoína-proteína | Moderada   | Bom                | Imediato        | 3 (2,88%)        |
| Levodopa  | Proteínas                   | Redução da absorção do fármaco  | Moderada   | Bom                | Imediato        | 2 (1,92%)        |
| Lorazepam   | Cafeína                     | Efeitos sedativos e ansiolíticos reduzidos  | Secundária | Bom                | Imediato        | 2 (1,92%)        |
| Mirtazapina   | Suco de toranja             | Aumento da exposição ao fármaco   | Moderada   | Regular            | NE              | 3 (2,88%)        |
| Paracetamol   | Alimentos em geral          | Diminuição das concentrações máximas do fármaco   | Secundária | Bom                | Imediato        | 2 (1,92%)        |
| Quetiapina  | Suco de toranja             | Aumento da exposição ao fármaco   | Importante | Regular            | NE              | 12 (11,5%)       |
| Rivotril  | Cafeína                     | Efeitos sedativos e ansiolíticos reduzidos  | Secundária | Bom                | Imediato        | 2 (1,92%)        |
| Sertralina  | Suco de toranja             | Concentrações séricas elevadas e um risco aumentado de efeitos colaterais adversos  | Moderada   | Excelente          | Tardio          | 5 (4,80%)        |
| Zolpidem  | Alimentos em geral          | Diminuição das concentrações plasmáticas do fármaco   | Moderada   | Excelente          | Imediato        | 3 (2,88%)        |

Nota: NE: Não especificado.

Tabela 2 – Prevalência de potenciais interações fármaco-nutrientes observadas em pacientes sob terapia nutricional enteral internados em um hospital universitário, conforme a base de dados Micromedex 2.0® em relação à sua gravidade, nível de evidência e tempo de início.

| <b>Tipo de interação fármaco-nutriente</b>       | <b>n (%)</b> |
|--|--------------|
| <b>Não encontrado</b>                            | 11 (9,82%)   |
| <b>Nenhuma interação fármaco-nutriente</b>       | 69 (61,6%)   |
| <b>Interação com suco de toranja</b>             | 15 (13,39%)  |
| <b>Interação com suco de <i>cranberry</i></b>    | 2 (1,78%)    |
| <b>Interação com alimentos em geral</b>          | 7 (6,25%)    |
| <b>Interação com nutrição enteral</b>            | 3 (2,67%)    |
| <b>Interação com alimentos ricos em proteína</b> | 1 (0,89%)    |
| <b>Interação com salsão</b>                      | 1 (0,89%)    |
| <b>Interação com laticínios</b>                  | 1 (0,89%)    |
| <b>Interação com cafeína</b>                     | 2 (1,78%)    |
| <b>Gravidade</b>                                 |              |
| <b>Secundária</b>                                | 6 (18,75%)   |
| <b>Moderada</b>                                  | 19 (59,37%)  |
| <b>Importante</b>                                | 8 (25%)      |
| <b>Nível de evidência</b>                        |              |
| <b>Excelente</b>                                 | 7 (21,87%)   |
| <b>Bom</b>                                       | 17 (53,12%)  |
| <b>Regular</b>                                   | 8 (25%)      |
| <b>Tempo de início da interação</b>              |              |
| <b>Imediato</b>                                  | 22 (68,75%)  |
| <b>Tardio</b>                                    | 3 (9,37%)    |
| <b>Não especificado</b>                          | 7 (21,87%)   |

#### 4. Discussão

Este estudo demonstrou que os pacientes em TNE internados utilizavam, em média, 5 medicamentos, resultados estes superiores aos demonstrados por Barbosa et al. (2018) com população predominantemente idosa e por Lopes, Carvalho & Freitas (2010) com população majoritariamente adulta. O número elevado de fármacos utilizados pelos pacientes deste estudo se relaciona à presença de comorbidades já existentes nos pacientes como hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidemia e hipotireoidismo. Contudo, ressalta-se que os pacientes idosos ou desnutridos são mais suscetíveis a apresentarem possíveis interações fármaco-nutrientes, visto que apresentam comprometimento dos processos de metabolismo e excreção de fármacos associados à redução da capacidade de absorção de nutrientes, enquanto que os pacientes desnutridos apresentam interferência sobre os processos de distribuição dos fármacos no organismo (Lopes, Carvalho & Freitas, 2010; Fernandes & Mezzomo, 2017).

Este estudo também evidenciou que aproximadamente um terço dos medicamentos utilizados pelos pacientes apresentavam potencial de interação fármaco-nutriente. Especialmente com relação às interações com alimentos em geral, observou-se pequeno percentual de possíveis interações com os fármacos captopril, digoxina, diltiazem, furosemida, propranolol, paracetamol e zolpidem. Estes resultados são similares a outras pesquisas (Lopes, Carvalho & Freitas, 2010; Silva & Novaes, 2014) e necessitam de cuidado no horário de ambas as administrações a fim de maximizar a TNE, o estado nutricional e o tratamento medicamentoso do paciente.

Entretanto, considerando que os pacientes do estudo estavam exclusivamente em TNE, foi possível identificar uma pequena prevalência de potenciais interações fármaco-nutrientes associadas à TNE, com os seguintes medicamentos envolvidos: varfarina, levotiroxina e fenitoína. Resultados superiores foram descritos por Reis et al. (2014), entretanto, com os mesmos fármacos.

A interação entre varfarina e nutrientes é preocupante, visto que apresenta redução da biodisponibilidade do fármaco quando administrada em conjunto com a TNE tanto em estudos clínicos como *in vitro* (Silva & Novaes, 2014). A varfarina é um anticoagulante indicado na prevenção e no tratamento do tromboembolismo venoso, no tratamento da embolia sistêmica e acidente vascular cerebral (AVC) em pacientes com próteses valvulares e fibrilação atrial, prevenção primária do infarto do miocárdio e no seguimento de pacientes que apresentaram infarto do miocárdio para prevenção de AVC, infarto insidioso e morte (Teles, Fukuda & Feder, 2012). O mecanismo provável dessa interação entre fármaco e nutrientes é desconhecido, mas autores descreveram o desenvolvimento de resistência da varfarina em pacientes que receberam TNE concomitantemente ao fármaco, mesmo com dieta pobre em vitamina K. Nestes casos, o tempo de protrombina aumentou para níveis terapêuticos desejados após a interrupção da nutrição (Neves & Marques, 2016).

Em relação à levotiroxina, as formulações enterais à base de soja e com presença de fibras podem aumentar a excreção fecal do fármaco (Vinagre & Souza, 2011; Barbosa et al., 2018). Dessa forma, medidas preventivas para evitar essa ocorrência envolve evitar formulações à base de soja, monitorar a função tireoidiana do paciente, eventualmente aumentar a dose do fármaco e/ou suspender por pelo menos duas horas a TNE para realizar a administração do fármaco (Vinagre & Souza, 2011). Alguns estudos demonstram que a recomendação de pausa da dieta ainda não está difundida de tal forma que faça parte da rotina de cuidado ao paciente (Barbosa et al., 2018).

A fenitoína, quando administrada concomitantemente à TNE, tem sua biodisponibilidade reduzida em 50-75% (Silva & Novaes, 2014). Além disso, é um fármaco de índice terapêutico estreito e um potente indutor enzimático que acarreta potenciais interações medicamentosas, dessa forma, recomenda-se a determinação dos níveis plasmáticos do fármaco para monitorar possíveis interações e realizar o manejo de ajuste de dose quando necessário ou a implantação de protocolo de suspensão da TNE durante a administração e absorção do fármaco (Barbosa et al., 2018).

Por outro lado, apesar do resultado pouco expressivo, o potencial de interação de Levodopa com a TNE é crítico e necessita de atenção pelos profissionais de saúde. A alimentação hiperproteica pode reduzir a absorção do medicamento levodopa culminando em perda de eficácia do fármaco, gerando flutuações de sintomas de Parkinson. Isso ocorre, pois, os aminoácidos da dieta podem competir com a levodopa para sua absorção no intestino. Dessa forma, é necessário separar as fontes de proteína da administração do medicamento, infundindo a dieta em contra turno à administração do fármaco, limitar a quantidade total de proteína na dieta ou ainda, aumentar a dose do medicamento (Bonnici et al., 2010).

Nesse sentido, diversos prontuários eletrônicos e aplicativos têm sido criados para auxiliar na divulgação da informação e monitoramento dessas interações. Algumas estratégias para redução do risco de interação fármaco-nutrientes devem ser implementadas na prática clínica pela equipe multiprofissional, como exemplo, a pausa da dieta no momento da administração do fármaco (Souza et al., 2017), embora um dos efeitos indesejáveis da interrupção da alimentação seja o subfornecimento de calorias e nutrientes (Ekincioğlu & Demirkan, 2013). Portanto, a alimentação enteral, como a taxa de infusão por hora, deve ser ajustada, por conseguinte, para evitar déficit calórico crônico, que está associado a piores desfechos clínicos em pacientes hospitalizados. Algumas opções podem auxiliar no gerenciamento das interações, sendo a inclusão de alteração da fórmula de alimentação existente para um produto mais calórico-denso, suplementando certos nutrientes, se aplicável (Chan, 2013), e/ou a substituição do medicamento para outra forma farmacêutica (Tucker et al., 2015).

Apesar de um amplo período de coleta de dados, este estudo apresenta limitações, devido à precariedade de informações registradas nos prontuários, contudo, os dados podem ser representativos quanto as possíveis interações fármaco-nutriente dos medicamentos prescritos aos pacientes internados no serviço referido.

## 5. Considerações Finais

Os pacientes em TNE deste estudo apresentam pequeno risco de interações fármaco-nutrientes. Em suma, pode-se observar que as interações estão presentes na assistência prestada tanto em enfermarias como na UTI. Sugere-se que a Equipe Multidisciplinar de Terapia Nutricional Enteral, com destaque especial à presença do farmacêutico clínico, elabore um protocolo para a administração de medicamentos em pacientes em uso de TNE, pois este se constitui um importante instrumento para prevenir tais interações e auxilia na garantia de um tratamento eficaz ou ainda, que esteja envolvido na atualização ou desenvolvimento de programas para identificar e orientar como minimizar essas interações.

A monitorização clínica e laboratorial do paciente, deve objetivar o alcance terapêutico dos medicamentos administrados via sonda nasoesférica para que o suporte nutricional e o conhecimento dos fatores que impedem a efetiva administração da TNE possibilitem a adoção de medidas, visando o aporte calórico-proteico adequado aos pacientes graves bem como, o tratamento medicamentoso adequado.

## Referências

- Barbosa, D. L., Miguel, S. S.; Cornélio, R. C. A. C.; Alvin, M. M.; Paiva, C. F.; Caputo, L. S. (2018). Interações fármaco-nutrição enteral em unidade de terapia intensiva: determinação de prevalência e significância clínica. *Braspen J.* 33(1):49-53.
- Basso, A. P.; Pinheiro, M. S. (2014). Avaliação dos medicamentos prescritos para pacientes submetidos à terapia nutricional enteral no CTI. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde.* 5(1):12-18.
- Bonnici, A.; Ruiner, C. E.; St-Laurent, L.; Hornstein, D. (2010). An interaction between levodopa and enteral nutrition resulting in neuroleptic malignant-like syndrome and prolonged ICU stay. *Ann Pharmacother.* 44(9):1504-7.
- Bushra, R.; Aslam, N.; Khan, A. Y. (2011). Food Drug Interactions. *Oman Med J.* 26(2), 77–83.

Castro, M. G.; Ribeiro, P. C.; Souza, I. A. O.; Cunha, H. F. R.; Silva, M. H. N.; Rocha, E. E. M.; et al. (2018). Diretriz Brasileira de terapia nutricional no paciente grave. *Braspen J.* 33(supl 1):2-36.

Chan, L. N. (2013). Drug-Nutrient Interactions. *J Parenter Enteral Nutr.* 37(4):450–459.

Drugdex system. (2019). Micromedex® healthcare series. Greenwood Village: *Thompson MICROMEDEX*. Acesso em 30 junho, em <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/deeplinkaccess?institution=C OMMHOS%5eCOMMHOS%5e33486>.

Ekincioglu, A. B.; Demirkan, K. (2013). Clinical nutrition and drug interactions. *Ulus Cerrahi Deg.* 29:177-186.

Fernandes, I. S. N.; Mezzomo, T. R. (2017). Estado nutricional de participantes de um Centro de Atividades para Idosos em Colombo, PR. *Rasbran.* 8(1):46-51.

Joss, E.; Mehuys, E.; Remon, J. P.; Van Winckel, M.; Boussery, K. (2016). Analysis of drug use in institutionalized individuals with intellectual disability and tube feeding. *Acta Clin Belg.* 71(2): 76-80.

Lopes, E. M.; Carvalho, R. B. N.; Freitas, R. M. (2010). Análise das possíveis interações entre medicamentos e alimento/nutrientes em pacientes hospitalizados. *Einstein.* 8(3 Pt 1):298-302.

Nascimento, R. C. R. M.; Álvares, J.; Guerra Junior, A. A.; Gomes, I. C.; Silveira, M. R.; Costa, E. A.; et al. (2017). Polifarmácia: uma realidade na atenção primária do Sistema Único de Saúde. *Rev Saúde Pública.* 51(suppl 2):1-12.

Neves SJF, Marques APO. (2016). Prevalence and predictors of potential drug-food interactions among the elderly using prescription drugs. *J Chem Pharm Res.* 8(4):965-72.

Reis, A. M. M.; Cassiani, S. H. B. (2011). Prevalence of potential drug interactions in patients in an intensive care unit of a university hospital in Brazil. *Clinics.* 66(1):9-15.

Reis, A. M. M.; Carvalho, R. E. F. L.; Faria, L. M. P.; Oliveira, R. C.; Zago, K. S. A.; Cavelagna, M. F.; et al. (2014). Prevalência e significância clínica de interações fármaco-nutrição enteral em Unidades de Terapia Intensiva. *Rev Bras Enferm.* 67(1):85-90.

Santos, A. P. L.; Claudino, L. M.; Pistori, M. E. S.; Mezzomo, T. R. (2018). Indicadores de qualidade em terapia nutricional em uma unidade de terapia intensiva de trauma, Curitiba, PR, Brasil. *Nutr clín diet hosp.*38(1):149-155.

Silva, R. F.; Novaes, M. R. C. G. (2014). Interactions between drugs and drug-nutrient in enteral nutrition: A review based on evidences. *Nutr Hosp.* 30(3):514-518.

Souza, J.; Silva, J. A. C.; Langaro, E.; Zanchim, M. C.; Silva, A. P. (2017). Interação fármaco-nutrientes em unidade de terapia intensiva. *Braspen J.* 32(3):226-230.

Teles, J. S.; Fukuda, E. Y.; Feder, D. (2012). Varfarina: perfil farmacológico e interações medicamentosas com antidepressivos. *Einstein.* 10(1):110-5.

Tucker, A.; Ybarra, J.; Bingham, A.; Blackmer, A.; Curtis, C.; Mattox, T.; et al. (2015). American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) standards of practice for nutrition support pharmacists. *Nutr Clin Pract.* 30(1):139-46.

Vinagre, A. L. M.; Souza, M. V. L. (2011). Interferências na absorção de levotiroxina e dificuldades no manuseio de pacientes com hipotireoidismo na unidade de terapia intensiva: relato de dois casos e revisão de literatura. *Rev Bras Ter Intensiva.* 23(2):242-248.

#### **Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito**

Jéssica Cristine Cavichiolo Kampa – 30%

Leticia de Oliveira Reis – 30%

Carolina de Quadros Camargo – 20%

Thais Regina Mezzomo – 20%