

**Interações fármaco-nutriente de anti-hipertensivos e antidiabéticos prescritos no  
Hospital Universitário Alcides Carneiro**

**Drug-nutrient interactions of antihypertensives and antidiabetics prescribed at Alcides  
Carneiro University Hospital**

**Interacciones farmaconutrientes de antihipertensivos y antidiabéticos prescritos en el  
Hospital Universitario Alcides Carneiro**

Recebido: 20/04/2020 | Revisado: 22/04/2020 | Aceito: 26/04/2020 | Publicado: 28/04/2020

**Maria Tereza Lucena Pereira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5857-9268>

Universidade Federal de Campina Grande, Brasil

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

**Michelly Pires Queiroz**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6371-1833>

Universidade Federal de Campina Grande, Brasil

E-mail: [queiroz\\_m.p@hotmail.com](mailto:queiroz_m.p@hotmail.com)

**Camila Carolina de Menezes Santos Bertozzo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0328-7230>

Universidade Federal de Campina Grande, Brasil

E-mail: [camilacarolina01@gmail.com](mailto:camilacarolina01@gmail.com)

**Mayara Queiroga Estrela Abrantes Barbosa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5363-1741>

Universidade Federal de Campina Grande, Brasil

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

**Ráira da Silva Campos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9653-8056>

Universidade Federal de Campina Grande, Brasil

E-mail: [raira965@hotmail.com](mailto:raira965@hotmail.com)

**Marina Lins Mendes Pinto**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6779-4042>

Universidade Federal de Campina Grande, Brasil

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

## Resumo

Pacientes acometidos por hipertensão arterial e/ou diabetes mellitus podem apresentar suscetibilidade às interações fármaco-nutriente devido ao uso frequente de medicamentos e possíveis associações farmacológicas. Diante disso, o objetivo do presente estudo foi investigar as possíveis interações fármaco-nutriente – e seus respectivos mecanismos de ação – de anti-hipertensivos e antidiabéticos prescritos no Hospital Universitário Alcides Carneiro, bem como, apresentar recomendações que auxiliem profissionais da saúde e usuários no gerenciamento adequado dessas interações. Para tanto, foi realizado um estudo exploratório descritivo de abordagem qualitativa, com emprego da técnica de observação direta; o qual consistiu em um contato com o setor farmacêutico do hospital para obtenção de informações relacionadas aos medicamentos prescritos, e um posterior levantamento em artigos científicos, livros e bulários eletrônicos para identificação das possíveis interações destes com os alimentos em geral, além dos mecanismos que as permeiam. Dentre o total de 18 medicamentos prescritos para hipertensão, foram encontradas importantes interações para 83.3% (n=15), enquanto que dos 5 fármacos destinados ao tratamento do diabetes, 100% (n=5) demonstraram apresentar interações com algum alimento/nutriente. Os resultados contribuíram para maiores esclarecimentos científicos acerca do potencial de interação dos alimentos/nutrientes com os anti-hipertensivos e antidiabéticos e servirão como uma ferramenta de busca para profissionais da saúde, especialmente do HUAC, e demais interessados.

**Palavras-chave:** Doenças crônicas não transmissíveis; Terapia nutricional; Terapia farmacológica.

## Abstract

Patients affected by hypertension and/or diabetes mellitus may be susceptible to drug-nutrient interactions due to frequent use of medications and possible pharmacological associations. Therefore, the aim of this study was to investigate the possible drug-nutrient interactions – and their respective mechanisms of action – of antihypertensives and antidiabetics prescribed at the Alcides Carneiro University Hospital, as well as to present recommendations that assist health professionals and users in the proper management of these interactions. Therefore, a descriptive exploratory study of qualitative approach was carried out, using the technique of direct observation; which consisted of a contact with the pharmaceutical sector of the hospital to obtain information related to the prescribed drugs, and a subsequent survey in scientific

articles, books and electronic bularia to identify their possible interactions with food in general, in addition to the mechanisms that permeate them. Among the total of 18 drugs prescribed for hypertension, important interactions were found for 83.3% (n=15), while of the 5 drugs for the treatment of diabetes, 100% (n=5) demonstrated to have interactions with some food/nutrient. The results contributed to further scientific clarification about the potential interaction of food/nutrients with antihypertensives and antidiabetics and will serve as a search tool for health professionals, especially HUAC, and other stakeholders.

**Keywords:** Non-communicable chronic diseases; Nutritional therapy; Pharmacological therapy.

### **Resumen**

Los pacientes afectados por hipertensión y/o diabetes mellitus pueden ser susceptibles a interacciones entre fármacos y nutrientes debido al uso frecuente de medicamentos y posibles asociaciones farmacológicas. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue investigar las posibles interacciones farmaco-nutrientes – y sus respectivos mecanismos de acción – de antihipertensivos y antidiabéticos prescritos en el Hospital Universitario Alcides Carneiro, así como presentar recomendaciones que ayuden a los profesionales de la salud y usuarios en el manejo adecuado de estas interacciones. Por lo tanto, se llevó a cabo un estudio exploratorio descriptivo del enfoque cualitativo, utilizando la técnica de observación directa; que consistió en un contacto con el sector farmacéutico del hospital para obtener información relacionada con los medicamentos prescritos, y una encuesta posterior en artículos científicos, libros y buarios electrónicos para identificar sus posibles interacciones con los alimentos en general, además de los mecanismos que los impregnan. Entre el total de 18 medicamentos prescritos para la hipertensión, se encontraron interacciones importantes para el 83,3% (n-15), mientras que los 5 medicamentos para el tratamiento de la diabetes, 100% (n-5) demostraron tener interacciones con algunos alimentos/nutrientes. Los resultados contribuyeron a una mayor aclaración científica sobre la posible interacción de los alimentos/nutrientes con antihipertensivos y antidiabéticos y servirán como herramienta de búsqueda para los profesionales de la salud, especialmente el HUAC, y otras partes interesadas.

**Palabras clave:** Enfermedades crónicas no transmisibles; Terapia nutricional; Terapia farmacológica.

## 1. Introdução

As Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) podem ser definidas como um grupo de patologias que apresentam um período prolongado de latência e evolução insidiosa, além de serem as principais responsáveis pelos eventos de incapacidade, óbito e gastos com saúde (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2010; Bauer, et al., 2014). De modo preocupante, no ano de 2017, as DCNT foram responsáveis por 73% dos óbitos em geral e 17% dos óbitos precoces no Brasil (World Health Organization, 2017).

Dentre as DCNT destacam-se a hipertensão arterial sistêmica (HAS), como patologia de maior prevalência de acometimento e mortalidade deste grupo, e o diabetes mellitus (DM), como um importante e crescente problema de saúde pública. Ambas podem induzir complicações em níveis macrovasculares e microvasculares, alterando, principalmente, a funcionalidade dos sistemas cardiovascular e renal (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2016).

Para a HAS e DM, o tratamento base é duplo, e consiste em intervenções não medicamentosas, voltadas a alterações positivas no estilo de vida do paciente, a exemplo do uso da terapia nutricional especializada, controle do peso, incentivo à atividade física e abandono do tabagismo. Já as intervenções medicamentosas, por sua vez, visam o controle dos níveis pressóricos por meio da utilização isolada ou associada de fármacos, no caso da hipertensão; e o controle da glicemia, por meio da insulinoterapia e/ou pela ação de hipoglicemiantes orais, no caso do diabetes (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2010; Sociedade Brasileira de Diabetes, 2016).

Carlos et al. (2017) reforçam que o tratamento dessas patologias requer o uso contínuo de medicamentos, envolvendo, frequentemente, a associação de mais de um tipo de medicamento, fato que pode induzir a interação entre fármacos e nutrientes. Segundo Reis (2011), a interação fármaco-nutriente refere-se a uma condição de interação capaz de induzir alterações das funções nutriente-dependentes em resposta à ação de um medicamento, ou condição inversa, na qual o efeito farmacológico é alterado pela ingestão dos nutrientes, podendo existir, para as duas situações, possíveis prejuízos.

Por esses motivos, é importante que profissionais da saúde tenham domínio sobre o assunto supracitado, pois esse conhecimento pode favorecer a prática clínica através da identificação de consequências a curto e longo prazo; além disso, é necessário que os usuários também tenham esse conhecimento, tendo em vista que fazem uso constante de

medicamentos e nem sempre são orientados quanto à essas interações (Scheweigert, Dallepiane & Pletsch, 2008).

Nesse contexto, o objetivo do presente estudo foi investigar e apresentar as possíveis interações entre alimentos/nutrientes e os medicamentos anti-hipertensivos e antidiabéticos prescritos no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), localizado no município de Campina Grande-PB, com o intuito de fornecer um subsídio para a consulta de tais interações por parte dos profissionais da saúde e demais interessados.

## 2. Metodologia

Trata-se de um estudo do tipo exploratório descritivo, de abordagem qualitativa, com emprego da técnica de observação direta.

De acordo com Gil (2007), o estudo exploratório descritivo possui como um dos objetivos possibilitar uma maior familiaridade com o problema em questão, visando torna-lo mais compreensível. A técnica de observação direta, por sua vez, corrobora com o objetivo aludido pelo fato de permitir um contato com informantes ou documentos que possibilitem a captação de explicações e interpretações do que ocorre em uma determinada realidade.

Deste modo, foi realizado um contato direto com o setor farmacêutico do hospital, com o intuito de obter os nomes de todos os medicamentos anti-hipertensivos e antidiabéticos prescritos. Após tal levantamento, foi executada uma busca em artigos científicos, livros e bulários eletrônicos com a finalidade de identificar todas as possíveis interações dos medicamentos analisados e os alimentos em geral, bem como, os mecanismos que permeiam – e justificam – tais interações. Por se tratar de uma pesquisa em diferentes materiais documentais, não foi imposto limite de tempo de publicação.

A busca por artigos científicos foi realizada de janeiro a junho de 2018, nas seguintes bases de dados: PUBMED (National Library of Medicine), LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), e SCIELO (Scientific Electronic Library Online). Os descritores foram identificados através do DECS e do MeSH, a saber: “Terapia nutricional”, “Terapia farmacológica”, “*antihypertensives*”, “*antidiabetics*”.

Por fim, as interações foram organizadas em dois quadros, específicos para os dois tipos de patologias, os quais, possuem em seu conteúdo: o tipo de medicamento, o alimento/nutriente que apresenta relação, os efeitos dessa interação, a situação da interação

perante o tratamento (positivo ou negativo à terapêutica) e as recomendações de como gerenciá-las.

### 3. Resultados

O HUAC disponibiliza 18 (dezoito) tipos de medicamentos destinados ao tratamento da HAS e 5 (cinco) tipos destinados ao tratamento do DM.

Dos 18 anti-hipertensivos ofertados no hospital, 2 pertencem à classe dos fármacos de ação central (metildopa e clonidina); 3 são de ação periférica (propranolol, atenolol e carvedilol); 3 são bloqueadores dos canais de cálcio (verapamil, nifedipina e diltiazem); 2 são inibidores da enzima conversora de angiotensina (captopril e enalapril); 1 é antagonista dos receptores de angiotensina II (losartan); 4 são diuréticos (furosemida, espironolactona, hidroclorotiazida e clortalidona); e 3 são vasodilatadores (isossorbida, propatilnitrato e amiodarona).

Ao que concerne à interação fármaco-nutriente, dos 18 (dezoito) medicamentos disponibilizados no HUAC para o tratamento da HAS, 15 (quinze) (83,3%) apresentaram importantes interações (Quadro 1). Entretanto, a literatura ainda é muito escassa de estudos que examinem o mecanismo de tais interações; em decorrência disto, o presente estudo irá discutir as que apresentam maior relevância para a prática clínica. Abaixo, os medicamentos foram organizados por classe e/ou mecanismo de ação.

**Quadro 1** – Interações fármaco-nutriente dos anti-hipertensivos prescritos no HUAC.

<b>Fármacos</b>	<b>Alimentos/nutrientes que apresentam interação</b>	<b>Efeitos resultantes da interação</b>	<b>Situação da interação</b>	<b>Recomendações</b>	<b>Referências</b>
<b>DROGAS DE AÇÃO CENTRAL</b>					
<b>Metildopa</b>	Alimentos fontes de folato, vitamina B12 e ferro	Diminuição da absorção de folato, B12 e ferro (anemia)	Negativa	Controlar o consumo de cálcio; Tomar suplemento de ferro separadamente, em um intervalo de 2h	(Martins & Saeki, 2013; Masaoka, et al., 2006; Reis, 2004)
	Dietas hiperproteicas	Inibição da absorção da droga	Negativa	Controlar os aminoácidos da dieta (proteínas de origem animal)	(Reis, 2004)
<b>Clonidina</b>	Não foram encontradas importantes interações com alimentos	-	-	-	-
<b>BLOQUEADORES BETA ADRENÉRGICOS NÃO SELETIVOS</b>					

<b>Propranolol</b>	Alimentos em geral (principalmente hiperproteicos)	A presença dos alimentos auxilia na biodisponibilidade do fármaco	Positiva	Tomar o medicamento associado aos alimentos	(Reis, 2004; Santos, Torriane & Barros, 2013)
	Altas doses de vitamina C (Ex: 2g)	Diminuição da absorção e alteração do metabolismo do fármaco	Negativa	Não consumir altas doses de vitamina C	(Martins & Saeki, 2013)
<b>BLOQUEADORES BETA ADRENÉRGICOS CARDIOSSELETIVOS</b>					
<b>Atenolol</b>	Suco de laranja	Diminuição da absorção do fármaco	Negativa	Não tomar o medicamento juntamente com o suco de laranja	(Martins & Saeki, 2013)
	Suco de maçã	Diminuição da biodisponibilidade e da eficácia do fármaco, e aumento da concentração luminal da droga	Negativa	Não tomar o medicamento juntamente com o suco de maçã	(Jeon, et al., 2013)
	Presença de alimentos no TGI	Retardamento da absorção do fármaco devido a barreira física	Negativa	Manter um intervalo entre o consumo de alimentos e o medicamento	(Reis, 2004)



**BLOQUEADORES MISTOS NÃO SELETIVOS (BETA1 E ALFA1 BLOQUEADORES)**

<b>Carverdilol</b>	Alimentos em geral	Evitar hipotensão ortostática; Diminuição da absorção do fármaco (sem muita significância)	Positiva	Tomar o fármaco associado ao alimento	(Martins & Saeki, 2013; Santos, Torriani & Barros, 2013)
--------------------	--------------------	--	----------	---------------------------------------	--

**BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO**

<b>Nifedipina</b>	Alimentos em geral	Redução da concentração plasmática inicial do comprimido de formulação simples	Positiva	Administrar o fármaco com o alimento	(Chemin & Mura, 2007)
	Dieta hiperlipídica	Aumento da absorção e da concentração do comprimido de liberação prolongada (pode apresentar efeito tóxico)	Negativa	Administrar o fármaco em jejum	(Santos, Torriani & Barros, 2013)
	Folato	Deficiência de folato, podendo induzir hiperplasia gengival	Negativa	Acompanhamento com profissional nutricionista para obter ingestão recomendada de folato	(Livada & Shiloa, 2014)
		Aumento da		Evitar o suco de	

	Suco de toranja	biodisponibilidade do fármaco, risco de efeitos colaterais e hipotensão	Negativa	toranja	(Shirasaka, 2012)
<b>Verapamil</b>	A presença dos alimentos não influencia consideravelmente a farmacocinética do medicamento	-	-	Administrar sem ou com alimentos. Em caso de desconforto gastrointestinal, considerar a associação com o alimento	(Cuppari, 2005; Santos, Torriani & Barros, 2013)
	Suplementos de cálcio e vitamina D	Hipercalcemia (diminuição do efeito do fármaco)	Negativa	Precaução com a suplementação de cálcio e/ou vitamina D	(Martins & Saeki, 2013)
	Café (cafeína)	Aumento da concentração sérica da cafeína e aumento da estimulação do Sistema Nervoso Central	Negativa	Limitar cafeína	(Sawinok, 2011)
	Suco de toranja	Aumento da biodisponibilidade do fármaco, risco de efeitos colaterais e hipotensão	Negativa	Evitar o suco de toranja	(Shirasaka, 2012)
<b>Diltiazem</b>	Café (cafeína)	Aumento da	Negativa	Limitar cafeína	(Sawinok, 2011)

		concentração sérica da cafeína e aumento da estimulação do Sistema Nervoso Central			
<b>INIBIDORES DA ENZIMA DE ANGIOTENSINA (IECA)</b>					
<b>Captopril</b>	Presença dos alimentos	Redução de 10 a 56% da absorção do fármaco	Negativa	Tomar o fármaco 1 hora antes ou 1 hora depois da refeição; ou de estômago vazio, ou com alimentos pobres em fibras	(Lima-Calixto & Gonzalez, 2013; Martins & Saeki, 2013; Reis, 2004)
	Alimentos ricos em potássio ou substitutos do sal contendo potássio	Aumento do potássio plasmático (hipercalemia)	Negativa	Precaução com consumo e suplementação de potássio, e evitar substitutos do sal	(Martins & Saeki, 2013; Reis, 2004)
	Zinco	Deficiência de zinco, que resulta em hipogeusia e consequente alteração do estado nutricional	Negativa	Acompanhamento com o profissional nutricionista para que haja adequação do consumo de Zn e recuperação do estado nutricional	(Mohn, et al., 2018)
<b>Enalapril</b>	Alimentos ricos em potássio ou	Aumento do potássio plasmático (hipercalemia)	Negativa	Precaução com consumo e suplementação de	(Martins & Saeki, 2013; Reis, 2004)

	substitutos do sal contendo potássio  Zinco	Deficiência de zinco	Negativa	potássio, e evitar substitutos do sal  Acompanhamento com o profissional nutricionista para que haja adequação do consumo de Zn	(Mohn, 2018)
<b>ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA</b>					
<b>Losartana</b>	Não foram encontradas importantes interações com alimentos	-	-	-	-
<b>ANTIARRÍTMICOS</b>					

<b>Amiodarona</b>	Alimentos em geral	Aumentam a taxa e a extensão da absorção do fármaco	Positiva	Administrar o medicamento durante ou após a alimentação	(Martins & Saeki, 2013; Santos & Torriani, 2013)
	Suco de toranja	Aumenta em 50% a biodisponibilidade do fármaco, além de alterar sua conversão em metabólito ativo	Negativa	Evitar suco de toranja	(Santos & Torriani, 2013)
<b>DIURÉTICOS DEPLETORES DE POTÁSSIO</b>					
<b>Hidroclorotiazida</b>	Alimentos em geral ou leite	Evita a danos ao sistema gastrointestinal e estimula a absorção do fármaco	Positiva	Associar o fármaco com o alimento pela manhã ou seis horas ou mais antes de dormir	(Martins & Saeki, 2013; Reis, 2004)
	Suplementos de cálcio ou vitamina D	Risco de hipercalcemia	Negativa	Precaução com suplementação de cálcio e vitamina D	(Martins & Saeki, 2013)
	Cloro, potássio, zinco, magnésio, bicarbonato,	Aumento da excreção dos nutrientes e alteração significativa no estado nutricional	Negativa	Acompanhamento com profissional nutricionista para que seja possível evitar ou	(Mohn, et al., 2018)

	riboflavina			minimizar as alterações nutricionais provocadas pelas excreções	
<b>Clortalidona</b>	Alimentos em geral ou leite	Evita danos ao sistema gastrointestinal e estimula a absorção do fármaco	Positiva	Associar o fármaco com o alimento pela manhã <sup>2</sup> ou seis horas ou mais antes de dormir	(Martins & Saeki, 2013; Reis, 2004)
	Suplementos de cálcio ou vitamina D	Risco de hipercalemia	Negativa	Precaução com suplementação de cálcio e vitamina D	(Martins & Saeki, 2013)
<b>DIURÉTICOS DE ALTA POTÊNCIA (DE ALÇA)</b>					
<b>Furosemida</b>	Alimentos em geral ou leite	Diminuição do desconforto gastrointestinal, e absorção do fármaco retardada ou diminuída em até 45%, podendo desencadear uma diminuição da resposta diurética	Positiva/Negativa	Associar com o alimento para diminuir a irritação no TGI	(Martins & Saeki, 2013; Paintaud, Alvan & Eckenars, 1995)
	Tiamina,	Diminuição no nível sanguíneo e aumento da	Negativa	Acompanhamento	(Mohn, et al.,

	potássio, cálcio, zinco, magnésio, cloro	excreção dos micronutrientes		com profissional nutricionista para que seja elaborada uma conduta nutricional que minimize tais perdas	2018; Reis, 2004)
	Glicose	Hiperglicemia	Negativa	Apresentar este efeito ao médico e ao nutricionista, para que estes, em união, possam indicar uma estratégia terapêutica que previna tal resultado	(Reis, 2004)
<b>DIURÉTICOS POUPADORES DE POTÁSSIO</b>					

<b>Espironolactona</b>	Banana, espinafre (alimentos ricos em potássio), suplementos de potássio e substitutos do sal	Hipercalcemia	Negativa	Evitar consumo excessivo de alimentos e suplementos de potássio, e substitutos do sal	(Morgan, 1973; Reis, 2004)
	Alimentos em geral	Aumento da absorção do medicamento e diminuição do desconforto gastrointestinal	Positiva	Associar com o alimento para diminuir a irritação no TGI	(Martins & Saeki, 2013; Reis, 2004)
	Importante: dieta balanceada	Adequação do estado nutricional, regularização da função renal e regularização de outras alterações bioquímicas quando presentes	Positiva	Acompanhamento com o profissional nutricionista	(Reis, 2004)
<b>VASODILATADORES DIRETOS</b>					
<b>Isossorbida</b>	Alimentos em geral	Diminuição da taxa de absorção do fármaco	Negativa	Tomar o medicamento apenas com água, com o estômago	(Martins & Saeki, 2013)



				vazio, para possibilitar a absorção	
<b>VASODILATADORES CORONARIANOS</b>					
<b>Propatilnitrato</b>	Não foram encontradas importantes interações com alimentos	-	-	-	

Fonte: Elaborado pelos autores.

Já com relação aos medicamentos prescritos para o tratamento do diabetes mellitus no hospital, 1 pertence à classe dos secretagogos de insulina (glibenclamida), 2 são sensibilizadores da insulina (metformina e pioglitazona), e 2 são pertencentes à classe da insulina propriamente dita (insulina NPH e insulina regular).

Ao que se refere à interação fármaco-nutriente dos antidiabéticos, dos 5 (cinco) prescritos, todos (100%) demonstraram apresentar importantes interações (Quadro 2).

**Quadro 2** – Interações fármaco-nutriente dos antidiabéticos prescritos no HUAC.

<b>Fármacos</b>	<b>Alimentos/nutrientes que apresentam interação</b>	<b>Efeitos resultantes da interação</b>	<b>Situação da interação</b>	<b>Recomendações</b>	<b>Referências</b>
<b>BIGUANIDAS</b>					
<b>Metformina</b>	Alimentos em geral	Diminuição dos efeitos no trato gastrointestinal (anorexia, náuseas, vômito, alterações palatáveis, desconforto abdominal, flatulências e diarreia); e potencialização do efeito da insulina	Positiva	Tomar o fármaco associado as refeições	(Martins & Saeki, 2013; Reis, 2004)
	Vitamina B12 e folato	Diminuição da absorção das vitaminas (anemia)	Negativa	Consumir fontes alimentícias de vitamina B12 e folato e suplementar quando necessário (buscar acompanhamento com o profissional nutricionista)	(Santos & Torriani, 2013)

	Chá verde	Inibição do transporte do fármaco	Negativa	Não associar o medicamento ao chá	(Knoop, et al., 2015)
<b>SULFONILUREIAS</b>					
<b>Glibenclamida</b>	Ácido nicotínico (vitamina B3)	Aumento da glicemia	Negativa	Precaução com consumo de altas doses de ácido nicotínico	(Martins & Saeki, 2013)
<b>TIAZOLIDINODIONA</b>					
<b>Pioglitazona</b>	Cálcio e vitamina D	Deficiência de cálcio e vitamina D (risco de fratura óssea)	Negativa	Acompanhamento com profissional nutricionista para que haja adequação do consumo e suplementação dos micronutrientes	(Mohn, et al., 2018)

**INSULINA**

<b>Insulina NPH e regular</b>	Carboidratos	Em excesso podem dificultar a ação da insulina	Negativa	Acompanhamento com profissional nutricionista para que seja elaborado um plano alimentar que vise o equilíbrio entre o carboidrato e a insulina	(Martins & Saeki, 2013)
-------------------------------	--------------	--	----------	---	-------------------------

Fonte: Elaborado pelos autores.

#### 4. Discussão

A interação entre alimentos e medicamentos pode ter profunda influência sobre o sucesso do tratamento. Quando não há o manejo adequado, essa interação pode acarretar severos danos à terapêutica, como: alteração da eficácia medicamentosa; redução da biodisponibilidade dos fármacos ou dos nutrientes; toxicidade; deficiências; e até mesmo, alteração do estado nutricional, induzida por diversos motivos. Entretanto, em alguns casos, essa interação pode ser benéfica, como por exemplo, quando há indução do aumento positivo da eficácia do fármaco, ou diminuição de algum efeito agressor (Otles & Senturk, 2014).

De modo geral, dos fármacos anti-hipertensivos prescritos no HUAC, 8 (oito) (propranolol, carvedilol, nifedipina, amiodarona, hidroclorotiazida, clortalidona, furosemida e espironolactona) apresentaram interação positiva com a presença dos alimentos, seja pela atenuação dos danos gastrointestinais promovidos pela ação desses fármacos, tendo em vista que a presença dos alimentos no estômago pode apresentar uma função de barreira protetora da mucosa, além de função protetiva contra náuseas e outros efeitos gastrointestinais, em alguns casos; ou pela indução do aumento da taxa de absorção destes (Chemin & Mura, 2007).

Diante dos anti-hipertensivos analisados, vale ressaltar as interações ocorridas com o atenolol, um dos representantes dos fármacos de ação periférica, que é um medicamento hidrofílico, de absorção moderada e biodisponibilidade de cerca de 50%. Os estudos mais antigos caracterizavam-no como um fármaco de absorção por difusão simples. No entanto, com o decorrer do tempo, os estudos passaram a indicar reduções significativas em sua absorção quando há a administração simultânea com o suco de maçã e o suco de laranja, provavelmente, acarretadas por uma inibição do transporte de captação do fármaco mediado por um transportador de membrana, influenciada por constituintes presentes nos sucos supramencionados (Jeon, et al., 2013; Kirch & Gorg, 1982; Lennernas, Ahrenstedt & Ungell, 1994; Lija, Raaska & Neuvonen, 2005).

Mimura et al. (2017), na tentativa de elucidar a hipótese de que a absorção do atenolol pode ser mediada por um transportador de membrana sensível a componentes presentes nos sucos de maçã e laranja, realizaram um estudo que identificou o Transportador de Monoamina da Membrana Plasmática (TMMP) como sendo um facilitador que pode operar para a captação do atenolol no intestino. Neste estudo, os autores descobriram que a floratina e a quercetina, que são flavonoides presentes no suco de maçã, são capazes de inibir

extensivamente a absorção do atenolol de captação específica pelo TMMP, sendo estas as principais responsáveis por essa interação.

O mecanismo de interação do atenolol com o suco de laranja ainda não está completamente esclarecido, todavia, Lilja, Raaska e Neuvonen (2005) realizaram um estudo em que foi analisada a ingestão do suco e/ou água em associação com o fármaco, e neste, tornou-se perceptível, que o suco de laranja foi capaz de diminuir a concentração média de pico do fármaco no plasma por 49%, apesar disso, o tempo do pico de concentração e a meia-vida permaneceram inalteradas pelo suco. Ademais, houve uma diminuição da quantidade de atenolol excretada pela urina em 38%, e a frequência cardíaca média foi ligeiramente maior durante o estágio suco de laranja/atenolol em relação ao estágio água/atenolol. Tais resultados sustentam a afirmação de que o suco interfere moderadamente na absorção do fármaco, porém, faz-se necessária a realização de novos estudos que comprovem o mecanismo de interação, principalmente após a recente descoberta do transporte intestinal do medicamento mediado pelo TMMP, para avaliar se o mecanismo da interação com o suco de laranja é semelhante ao do suco de maçã.

Com relação aos anti-hipertensivos bloqueadores dos canais de cálcio, foram realizados estudos que avaliaram sua interação com o ácido fólico e o consequente desenvolvimento de hiperplasia gengival, sendo esta, mais presente, após o uso de nifedipina, com risco dose-dependente (Barclay, et al., 1992; Sanz, 2012). A hiperplasia gengival, além de ser ocasionada em função da má higiene oral, tem como um dos principais fatores indutores a diminuição da captação de ácido fólico por fibroblastos gengivais, neste caso, provavelmente, influenciada pela ação da nifedipina sobre o ácido fólico (Brown & Arany, 2015; Livada & Shiloah, 2014).

Já o verapamil e o diltiazem, que atuam aumentando as concentrações da cafeína, promovem esse efeito por meio da supressão que exercem sobre o seu metabolismo (Sawynok, 2011).

Os fármacos inibidores da enzima conversora de angiotensina, por sua vez, apresentaram interações com importantes micronutrientes. Raebel (2012) esclarece que o captopril e o enalapril são capazes de contribuir para hipercalemia por meio da diminuição da excreção de potássio, ocasionada pelo efeito inibitório na secreção de aldosterona, tendo em vista que a secreção de potássio no ducto coletor renal é regulada principalmente pelas concentrações séricas de aldosterona e pela quantidade de sódio que é ofertada ao néfron distal. Em síntese, os medicamentos supracitados atuam inibindo a formação de angiotensina

II circulante, que possui um efeito estimulador da secreção de aldosterona na glândula adrenal, em consequência disso, a excreção renal de potássio é comprometida.

Os inibidores da ECA também possuem atuação sobre os níveis séricos do zinco, sendo que neste a ação é inibitória. Porém, segundo Samaras, et al. (2013), a deficiência desse mineral é mais pronunciada com o uso do captopril em relação aos outros fármacos dessa mesma classe, devido ao grupo radical tiol presente nesse medicamento, que pode quelar o zinco sérico e, em consequência disso, aumentar sua excreção. Essa interação merece uma atenção especial devido à possibilidade de desenvolvimento da hipogeusia, que é um sintoma decorrente da deficiência do zinco e que pode acarretar severos danos ao estado nutricional do paciente, além disso, o captopril também possui a capacidade de influenciar no apetite, por meio da indução do sabor metálico característico do tratamento com esse medicamento (Mohn, et al., 2018).

A amiodarona é um potente vasodilatador, da classe dos antiarrítmicos e possui interação com o suco de toranja, o qual atua aumentando a biodisponibilidade e a concentração do fármaco. O mecanismo dessa interação decorre da presença das furanocumarinas, principalmente a bergamottina e a 6'-7'-dihidroxi-bergaminasina, que são compostos presentes no suco, capazes de inibir a ação do citocromo P450 3A (CYP3A) localizado nos enterócitos, enquanto que o CYP3A localizado nos hepatócitos permanece inalterado, a não ser que haja uma ingestão irrealisticamente excessiva do suco. Normalmente, após a administração por via oral de um substrato do CYP3A, há a sua exposição ao CYP3A entérico e posteriormente ao hepático, diante disso, a quantidade de fármaco que atinge a circulação sistêmica é ajustada, podendo ser marcadamente diferente daquela contida na dose administrada - um processo conhecido como extração pré-sistêmica ou metabolismo de primeira passagem, sendo necessário a medicamentos como a amiodarona. Resumidamente, a inibição do CYP3A ao nível entérico e/ou hepático aumenta a biodisponibilidade oral da amiodarona, que normalmente é submetida à extensa extração pré-sistêmica (Hanley, et al., 2011; Paine, et al., 2008).

Os diuréticos depletos de potássio (tiazídicos) e os diuréticos de alta potência (de alça) possuem interação com diversos micronutrientes. Os tiazídicos (hidroclorotiazida e clortalidona) atuam inibindo o co-transportador NaCl no túbulo contorcido distal, enquanto que os diuréticos de alça (furosemida) atuam inibindo o co-transportador Na-K-2Cl no ramo ascendente espesso da alça de Henle. Ambos induzem a excreção renal de sódio, potássio e magnésio, zinco e cloro, porém, exercem efeitos opostos sobre o cálcio, já que os tiazídicos



causam hipocalciúria e, em consequência disso, podem causar hipercalcemia; e os de alça causam hipercalcúria, podendo induzir hipocalcemia (Lee, et al., 2015; Reilly & Huang, 2011).

Fisiologicamente, no rim, o cálcio é reabsorvido por meio de duas formas: transporte paracelular passivo no túbulo proximal e no ramo ascendente da alça de Henle; e transporte transcelular ativo no túbulo contorcido distal. No transporte ativo, o cálcio entra na célula através da molécula transportadora Potencial Receptor de Transientes Vanilóide tipo 5 (TRVP 5), posteriormente se liga à calbidina-D28 (CDB-28k) que é uma proteína localizada no túbulo contorcido distal e difunde-se para a membrana basolateral, onde é submetido ao processo de extrusão através do permutador de NaCl ou bombas de cálcio (Dinke, Hoenderop & Bindels, 2011; Ferré, Hoenderop & Bindels, 2012).

Os tiazídicos induzem a hipocalciúria/hipercalcemia por meio de dois mecanismos dependentes do estado do volume: com depleção de volume, que é o mecanismo chave (induz o aumento da reabsorção passiva de cálcio no túbulo proximal); e sem depleção de volume (induz o aumento da reabsorção de cálcio principalmente no túbulo contorcido distal, por meio da regulação positiva de TRVP5 e CDB-8k) (Lee, et al., 2004; Nijenhuis, et al., 2005). Já o mecanismo da hipercalcúria/hipocalcemia induzida pelos diuréticos de alça decorre da indução da perda da força motriz do transporte paracelular de cálcio no ramo ascendente da alça de Henle (Lee, et al., 2007).

Lee et al. (2015) esclarecem que o mecanismo de reabsorção do magnésio é semelhante ao do cálcio, tendo em vista que ocorre por meio do transporte paracelular passivo, principalmente, no ramo ascendente da alça de Henle, e do transporte transcelular ativo no túbulo contorcido distal, porém, nesse caso, o transporte celular do mineral é feito principalmente através do Transportador Ativo Apical (TRPM6). Os autores afirmam que os fármacos tiazídicos promovem redução do TRPM6 no túbulo contorcido distal, fato que pode explicar a excreção de magnésio; enquanto que os diuréticos de alça, provavelmente, atuam reduzindo o transporte paracelular do mineral através da redução da força motriz do co-transportador Na-K-Cl.

Mohn et al. (2018) sugerem que apesar de ambos os diuréticos exercerem ação supressiva sobre a concentração sérica do zinco, os tiazídicos merecem uma atenção especial, tendo em vista que esses podem induzir até a depleção tecidual do mineral, por meio da depleção urinária.

Com relação aos fármacos prescritos para portadores do DM, a metformina é um dos medicamentos utilizados como terapia de primeira escolha no tratamento dessa patologia em todo o mundo, entretanto, a terapia com esse fármaco merece uma atenção especial, tendo em vista que este possui efeito supressor sobre a absorção da vitamina B12. O mecanismo que explica tal fato está ligado à ação inibitória que a metformina impõe sobre canais dependentes de cálcio no íleo, que é a porção absorptiva da vitamina e está localizado no intestino delgado (Chapman, Darling & Brow, 2016).

Ao que concerne à pioglitazona, segundo Schwartz et al. (2015) o seu uso pode culminar em aumento do risco de fraturas ósseas. Evidências indicam que tal efeito decorre do fato de o medicamento afetar as células-tronco mesenquimais na medida em que a adipogênese aumenta e a formação de osteoblastos diminui (Benevenuti, et al., 2007). Além disso, Zablocka et al. (2014) descobriram em seu estudo que nutrientes indispensáveis para a saúde óssea (cálcio, vitamina D e magnésio) foram relatados como insuficientes por pacientes portadores do diabetes mellitus em terapias antidiabéticas, fato preocupante e que carece de um acompanhamento profissional para que a ingestão e suplementação adequada seja possível.

Diante do exposto, torna-se perceptível a necessidade do aprofundamento de estudos que analisem os mecanismos de interação entre alimentos e medicamentos, já que é um fator extremamente pertinente ao que diz respeito à qualidade do tratamento dos pacientes. Por isso, faz-se necessária a criação de diretrizes ou ferramentas que auxiliem no manejo dessas interações por parte dos profissionais da saúde, para que estes estejam aptos a permitir ou evitar interações que possam ser positivas ou negativas à terapêutica, bem como, aos portadores das patologias, tendo em vista que fazem uso contínuo de medicamentos, e não necessariamente estão no âmbito hospitalar ou possuem contato facilitado com um profissional da saúde que possa sanar suas dúvidas.

## **5. Considerações Finais**

Com relação às interações fármaco-nutriente propriamente ditas, foi possível observar que as interações encontradas apresentaram naturezas fisiológicas e fisiopatológicas. Do ponto de vista farmacológico, tonou-se perceptível a capacidade que alguns alimentos/nutrientes possuem de influenciar na absorção, biodisponibilidade e concentração dos fármacos, fato que é preocupante, pois podem induzir falhas na terapêutica.

Já com relação ao ponto de vista nutricional, percebe-se a influência dos mecanismos de ação dos fármacos sobre os nutrientes. Tendo em vista que, muitas das interações apresentaram a capacidade de induzir a deficiência nutricional por meio da excreção de importantes micronutrientes; bem como, em alguns casos, a indução da retenção de micronutrientes demonstrou a possibilidade de risco para toxicidade. Além disso, as interações também demonstraram a interferência que alguns fármacos podem impor sobre o estado nutricional dos indivíduos; seja por meio da indução das deficiências nutricionais, ou pela alteração do apetite, sendo importante destacar a importância do profissional nutricionista na minimização desse aspecto.

Contudo, vale salientar, que as interações fármaco-nutriente devem sempre ser vistas por meio de duas óticas. Devendo-se saber que as consequências destas podem apresentar efeito positivo ou negativo à terapêutica.

## Referências

- Barclay, S., Thomason, J. M., Idle, J. R., & Seymour, R. A. (1992). The incidence and severity of nifedipine-induced gingival overgrowth. *Journal of clinical periodontology*, 19(5), 311-314.
- Bauer, U. E., Briss, P. A., Goodman, R. A., & Bowman, B. A. (2014). Prevention of chronic disease in the 21st century: elimination of the leading preventable causes of premature death and disability in the USA. *The Lancet*, 384(9937), 45-52.
- Benvenuti, S., Cellai, I., Luciani, P., Deledda, C., Baglioni, S., Giuliani, C., ... & Peri, A. (2007). Rosiglitazone stimulates adipogenesis and decreases osteoblastogenesis in human mesenchymal stem cells. *Journal of endocrinological investigation*, 30(9), RC26-RC30.
- Brown, R. S., & Arany, P. R. (2015). Mechanism of drug-induced gingival overgrowth revisited: a unifying hypothesis. *Oral diseases*, 21(1), e51-e61.
- Carlos, G. B., Francisco, L. N., De Moraes, T. C., Cerdeira, C. D., & Santos, G. B. (2017). Análise das possíveis interações fármaco-alimento/nutriente em uma instituição asilar no sul

de Minas Gerais. *Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde/Brazilian Journal of Health Research*, 18(3), 83-90.

Chapman, L. E., Darling, A. L., & Brown, J. E. (2016). Association between metformin and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes & metabolism*, 42(5), 316-327.

Cuppari, L. (2005). Guia de nutrição: nutrição clínica do adulto. In *Guia de nutrição: nutrição clínica do adulto*. São Paulo: Manole.

Dimke, H., Hoenderop, J. G., & Bindels, R. J. (2011). Molecular basis of epithelial Ca<sup>2+</sup> and Mg<sup>2+</sup> transport: insights from the TRP channel family. *The Journal of physiology*, 589(7), 1535-1542.

Ferrè, S., Hoenderop, J. G., & Bindels, R. J. (2012). Sensing mechanisms involved in Ca<sup>2+</sup> and Mg<sup>2+</sup> homeostasis. *Kidney international*, 82(11), 1157-1166.

Gil, A. C. (2007). *Como elaborar projetos de pesquisa*. São Paulo: Atlas.

Hanley, M. J., Cancalon, P., Widmer, W. W., & Greenblatt, D. J. (2011). The effect of grapefruit juice on drug disposition. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 7(3), 267-286.

Jeon, H., Jang, I. J., Lee, S., Ohashi, K., Kotegawa, T., Ieiri, I., & Lim, K. S. (2013). Apple juice greatly reduces systemic exposure to atenolol. *British journal of clinical pharmacology*, 75(1), 172-179.

Kirch, W., & Görg, K. G. (1982). Clinical pharmacokinetics of atenolol—a review. *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics*, 7(2), 81-91.

Knop, J., Misaka, S., Singer, K., Hoier, E., Müller, F., Glaeser, H., ... & Fromm, M. F. (2015). Inhibitory effects of green tea and (–)-epigallocatechin gallate on transport by OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K and P-glycoprotein. *PLoS One*, 10(10).

Lee, C. T., Chen, H. C., Lai, L. W., Yong, K. C., & Lien, Y. H. H. (2007). Effects of furosemide on renal calcium handling. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 293(4), F1231-F1237.

Lima-Calixto, L., & Gonzalez, M. C. (2013). *Nutrição clínica no dia a dia*. Rio de Janeiro: Editora Rubio.

Lennernas, H., Ahrenstedt, O., & Ungell, A. L. (1994). Intestinal drug absorption during induced net water absorption in man; a mechanistic study using antipyrine, atenolol and enalaprilat. *British journal of clinical pharmacology*, 37(6), 589-596.

Lilja, J. J., Raaska, K., & Neuvonen, P. J. (2005). Effects of orange juice on the pharmacokinetics of atenolol. *European journal of clinical pharmacology*, 61(5-6), 337-340.

Livada, R., Shiloah, J. (2014). Calcium channel blocker-induced gingival enlargement. *Journal of human hypertension*, 28(1), 10-14.

Martins, C., Saeki, S. L. (2013). *Interações fármaco x nutriente*. Curitiba: Instituto Cristina Martins.

Masaoka, Y., Tanaka, Y., Kataoka, M., Sakuma, S., & Yamashita, S. (2006). Site of drug absorption after oral administration: assessment of membrane permeability and luminal concentration of drugs in each segment of gastrointestinal tract. *European journal of pharmaceutical sciences*, 29(3-4), 240-250.

Mimura, Y., Yasujima, T., Ohta, K., Inoue, K., & Yuasa, H. (2017). Functional identification of plasma membrane monoamine transporter (PMAT/SLC29A4) as an atenolol transporter sensitive to flavonoids contained in apple juice. *Journal of pharmaceutical sciences*, 106(9), 2592-2598.

Mohn, E. S., Kern, H. J., Saltzman, E., Mitmesser, S. H., & McKay, D. L. (2018). Evidence of drug–nutrient interactions with chronic use of commonly prescribed medications: an update. *Pharmaceutics*, 10(1), 36.

Morgan, T. (1973). Clinical Use of Potassium Supplements and Potassium Sparing Diuretics. *Drugs*, 6(3-4), 222-229.

Nijenhuis, T., Vallon, V., van der Kemp, A. W., Loffing, J., Hoenderop, J. G., & Bindels, R. J. (2005). Enhanced passive Ca<sup>2+</sup> reabsorption and reduced Mg<sup>2+</sup> channel abundance explains thiazide-induced hypocalciuria and hypomagnesemia. *The Journal of clinical investigation*, 115(6), 1651-1658.

Otles, S., & Senturk, A. (2014). Food and drug interactions: a general review. *Acta Scientiarum Polonorum Technologia Alimentaria*, 13(1), 89-102.

Paine, M. F., Widmer, W. W., Pusek, S. N., Beavers, K. L., Criss, A. B., Snyder, J., & Watkins, P. B. (2008). Further characterization of a furanocoumarin-free grapefruit juice on drug disposition: studies with cyclosporine. *The American journal of clinical nutrition*, 87(4), 863-871.

Paintaud, G., Alvan, G., Eckernäs, S. Å., & Wakelkamp, M. (1995). The influence of food intake on the effect of two controlled release formulations of furosemide. *Biopharmaceutics & drug disposition*, 16(3), 221-232.

Raebel, M. A., Ellis, J. L., Carroll, N. M., Bayliss, E. A., McGinnis, B., Schroeder, E. B., ... & Steiner, J. F. (2012). Characteristics of patients with primary non-adherence to medications for hypertension, diabetes, and lipid disorders. *Journal of general internal medicine*, 27(1), 57-64.

Reilly, R. F., Huang, C. L. (2011). The mechanism of hypocalciuria with NaCl cotransporter inhibition. *Nature Reviews Nephrology*, 7(11), 669.

Reis, N. T. (2004). *Nutrição clínica: interações*. Rio de Janeiro: Rubio.

Samaras, D., Samaras, N., Lang, P. O., Genton, L., Frangos, E., & Pichard, C. (2013). Effects of widely used drugs on micronutrients: a story rarely told. *Nutrition*, 29(4), 605-610.

Santos, L., Torriani, M. S., & Barros, E. (2013). *Medicamentos na prática da farmácia clínica*. Porto Alegre: Artmed Editora.

Sanz, M. (2012). Current use of calcium channel blockers (CCBs) is associated with an increased risk of gingival hyperplasia. *The journal of evidence-based dental practice*, 12(3 Suppl), 147-148.

Sawynok, J. (2011). Methylxanthines and pain. In *Methylxanthines*. Springer, Berlin, Heidelberg.

Schweigert, I. D., Pletsch, M. U., & Dallepiane, L. B. (2008). Interação medicamento-nutriente na prática clínica. *Rev. bras. nutr. clín*, 72-77.

Silva, S. M. C. S. D., & Mura, J. D. (2007). *Tratado de alimentação, nutrição e dietoterapia*. São Paulo: Roca.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. (2010). VI diretrizes brasileiras de hipertensão. *Arq Bras Cardiol*, 95(1), 1-51.

Sociedade Brasileira de Diabetes. (2010) E-book "Diabetes na Prática Clínica" da Sociedade Brasileira de Diabetes. Disponível em: <https://ebook.diabetes.org.br/component/k2/itemlist/>.

World Health Organization. (2017). Noncommunicable diseases progress monitor. Geneva: World Health Organization. Disponível em: <https://www.who.int/nmh/publications/ncd-progress-monitor-2017/en/>.

Zabłocka-Słowińska, K., Dzielska, E., Gryzskin, I., & Grajeta, H. (2014). Dietary supplementation during diabetes therapy and the potential risk of interactions. *Adv Clin Exp Med*, 23(6), 939-946.

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

Maria Tereza Lucena Pereira – 17.5%

Michelly Pires Queiroz – 16.5%

Camila Carolina de Menezes Santos Bertozzo – 16.5%

Mayara Queiroga Estrela Abrantes Barbosa – 16.5%

Raíra da Silva Campos – 16.5%

Marina Lins Mendes Pinto – 16.5%