



# Potenciais interações fármaco-nutriente em pacientes pediátricos de um Hospital Universitário

## *Potential nutrient-drug interactions in pediatric patients from a University Hospital*

Yalla Diniz Santiago<sup>1\*</sup>, Bruna Renata Fernandes Pires<sup>2</sup>, Ilka Kassandra Pereira Belfort<sup>3</sup>, Sally Cristina Moutinho Monteiro<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Residente no Programa de Residência Multiprofissional em Atenção em Saúde da Criança pelo Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís (MA), Brasil. <sup>2</sup> Mestre em Saúde Coletiva e nutricionista do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís (MA), Brasil. <sup>3</sup> Doutoranda da Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO) pela Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís (MA), Brasil. <sup>4</sup> Professora Associada do Departamento de Farmácia e do Programa de Pós-graduação em Saúde do Adulto (PPGSAD) da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís (MA), Brasil.

\*Autor correspondente: Ilka Kassandra Pereira Belfort - E-mail: ilkabelfort@gmail.com

### RESUMO

A interação fármaco-nutriente tem despertado interesse em pesquisa na área da nutrição a fim de evitar respostas indesejadas à terapia nutricional. Em crianças, a falha em proporcionar adequados nutrientes, pode trazer prejuízos tanto sobre o desenvolvimento ponderal quanto sobre o crescimento. Investigar as potenciais interações fármaco-nutriente que ocorrem em pacientes pediátricos hospitalizados. Estudo descritivo e transversal com amostragem não probabilística por conveniência. A pesquisa foi realizada por meio de consulta ao prontuário e de informações do serviço de nutrição do setor de pediatria do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, na Unidade Materno Infantil, no período de agosto a novembro de 2018. Para a identificação das potenciais interações foram utilizados o site de interações medicamentosas e a literatura científica pertinente e literatura científica pertinente. Foi realizada a análise descritiva dos resultados, sendo apresentados por meio de porcentagens e distribuição de frequência das variáveis envolvidas. Foram verificadas as prescrições de 76 pacientes, com média de  $28,3 \pm 37,2$  meses. Destes, 50% eram do sexo masculino. A média de medicamentos prescritos por pessoa foi de 5,98, configurando polifarmácia. Dentre os 76 indivíduos, em 60 (78,9%) foram observadas possíveis interações, sendo que um paciente apresentou cinco interações e quatro pacientes apresentaram quatro. Os resultados apresentados neste estudo reforçam a necessidade de pesquisas futuras que poderão orientar a assistência ao paciente visando a padronização na administração de medicamentos simultaneamente à nutrição enteral para evitar interações fármaco-nutriente afim de se obter os resultados clínicos desejáveis.

Palavras-chave: Crianças. Interações de medicamentos. Terapia nutricional.

### ABSTRACT

The drug-nutrient interaction has aroused interest in research in the area of nutrition in order to avoid unwanted responses to nutritional therapy. In children, the failure to provide adequate nutrients can adversely affect both weight development and growth. To investigate the potential drug-nutrient interactions that occur in hospitalized pediatric patients. Descriptive and cross-sectional study with non-probabilistic sampling for convenience. The research was carried out by consulting the medical records and information of the nutrition service of the pediatric sector of the University Hospital of the Federal University of Maranhão, in the Maternal and Child Unit, from August to November 2018. For the identification of potential interactions the website [www.interacoesmedicamentosas.com.br](http://www.interacoesmedicamentosas.com.br) and relevant scientific literature were used. A descriptive analysis of the results was performed, being presented by means of percentages and frequency distribution of the variables involved. The prescriptions of 76 patients were verified, with a mean of  $28.3 \pm 37.2$  months. Of these, 50% were males. The mean number of prescriptions was 5.98. Among the 76 individuals, 60 (78.9%) observed possible interactions, and one patient presented five and four patients presented four. The results presented in this study reinforce the need for future research that may guide patient care aiming at the standardization of drug administration simultaneously to enteral nutrition to avoid drug-nutrient interactions in order to obtain the desired clinical results.

Keywords: Children. Drug interactions. Nutrition therapy.

Recebido em Outubro 15, 2019

Aceito em Setembro 08, 2020

## INTRODUÇÃO

A interação fármaco-nutriente consiste na modificação da resposta farmacológica ou clínica de um medicamento devido à administração prévia ou simultânea com um nutriente ou na alteração da atividade do nutriente devido a administração prévia ou concomitante com medicamento, envolvendo processos farmacocinéticos ou farmacodinâmicos<sup>1</sup>. Os nutrientes podem ser componentes dos alimentos ou de suplementos nutricionais como os destinados à terapia nutricional enteral. Portanto, pode ocorrer interação quando medicamentos e dietas enterais são utilizadas concomitantemente<sup>2,3</sup>.

Quanto à classificação, as interações fármaco-nutrientes podem ser divididas em quatro tipos: I: bioinativação; II: Absorção; III: Ação fisiológica e IV: Eliminação, sendo que os pacientes que recebem alimentação enteral estão em maior risco de apresentarem interações tipo I e tipo II. As interações tipo I referem-se àquelas entre o medicamento e o nutriente por meio de reações bioquímicas ou físicas. Já as do tipo II afetam a absorção de medicamentos e nutrientes administrados via oral ou enteral, causando aumento ou diminuição da biodisponibilidade<sup>4,5</sup>.

Pode-se apontar como exemplos de interação a diminuição do efeito anticoagulante do medicamento varfarina com dietas ricas em vitamina K, o que aumenta o risco de processos tromboembólicos e infarto do miocárdio; a diminuição da absorção de antimicrobianos, como tetraciclínas e determinadas quinolonas, pelo efeito quelante com cátions da dieta, e que também pode proporcionar o desenvolvimento de resistência bacteriana e as complicações originadas de deficiências nutricionais geradas por fármacos<sup>6</sup>.

Esse tipo de interação tem despertado interesse em pesquisas na área da nutrição com o objetivo de evitar respostas indesejadas à terapia nutricional e/ou medicamentosa; uma vez que tais interações podem trazer prejuízo para o paciente, elevando seu tempo de internação ou levando a modificações/ajustes do seu aporte terapêutico medicamentoso. Além disso, pode ocorrer transtornos no estado nutricional dos pacientes, sobretudo nos idosos, crianças ou

aqueles submetidos a tratamentos crônicos e prolongados<sup>7</sup>.

Em lactentes e crianças, o fato das rápidas velocidades de crescimento estarem acompanhadas de acentuadas alterações no desenvolvimento, na função e composição dos órgãos faz com que a falha em proporcionar nutrientes adequados nesse período elevem a probabilidade de efeitos negativos tanto sobre o desenvolvimento ponderal, quanto sobre o crescimento<sup>7</sup>.

Além de alterar o efeito farmacológico do medicamento e comprometer o estado nutricional, as interações podem gerar obstrução de sondas de alimentação. Esses fatores podem impactar no aumento de morbidade e tempo de hospitalização; bem como na elevação dos custos em saúde<sup>8</sup>.

As interações fármaco-alimentos são potencialmente críticas, principalmente no uso de fármacos com baixo índice terapêutico, e o número de pesquisas que as investigam é limitado considerando o número de medicamentos atualmente disponíveis<sup>9,10</sup>. Neste contexto, justifica-se a importância de identificar potenciais interações fármacos e nutrientes em crianças hospitalizadas por meio da análise das prescrições médicas e nutricionais, corroborando para posteriores intervenções para o controle, manejo, medidas preventivas e identificação precoce dessas possíveis interações.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal exploratório descritivo com abordagem quantitativa com amostragem não probabilística por conveniência. Foi realizado no setor de pediatria de um hospital público - Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, Unidade Materno Infantil (HUMI).

A amostra foi constituída por todos os dados secundários disponíveis nos prontuários de crianças internadas no setor de pediatria do Hospital Universitário Materno Infantil no período de maio a junho de 2018.

Foram incluídos no estudo pacientes internados no setor de pediatria com idade entre 1 mês a 10 anos, que encontravam-se submetidos a

algum tratamento farmacológico por qualquer via de administração e recebiam dieta enteral completa ou fórmula infantil por via enteral. Foram excluídos do estudo pacientes que se alimentavam exclusivamente por via oral.

Os dados foram obtidos por meio de consulta aos prontuários no setor de pediatria e informações do serviço de nutrição sobre a composição das dietas e os horários de administração. Foram coletados dados referentes ao tratamento farmacológico (medicamento, horário e via de administração) nas prescrições médicas. As dietas que os pacientes estavam recebendo, os horários e via de administração foram obtidas através do serviço de nutrição.

foram comparados os horários da administração da dieta e dos fármacos prescritos. A verificação das potenciais interações fármaco e nutriente foi realizada através de consulta às bases de dados Micromedex®, Drug Interaction Checker (drugs.com) e Food and Drug Administration (fda.gov), e ao site: [www.interacoesmedicamentosas.com.br](http://www.interacoesmedicamentosas.com.br)<sup>11</sup>. No que diz respeito ao conhecimento sobre a composição das dietas consumidas foi consultada a ficha técnica nutricional \*em gramas) contendo informações como: valor energético, quantidade de gorduras totais, gorduras saturadas, gorduras monoinsaturadas, proteínas, carboidratos, lactose, fibra alimentar, vitaminas (vitamina A, C, D, E, K, e outras) e minerais (cobre, cromo, manganês, zinco, entre outros). Realizou-se uma análise descritiva dos resultados, sendo apresentados por meio de porcentagens e distribuição de frequência das variáveis envolvidas. Os dados foram tabulados no programa Microsoft Excel 2010<sup>12</sup>.

Esta pesquisa encontra-se de acordo com a Resolução N° 466/ 2012 do Conselho Nacional de Saúde e possui aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Presidente Dutra, da Universidade Federal do Maranhão, sob parecer em anexo número 2.830.354.

## RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 76 pacientes com idade mínima de um mês e máxima de 120 meses (10

anos). Dentre eles, 38 (50%) eram do sexo masculino. Com relação ao setor de internação prevaleceu a neurologia com 22 (28,9%), seguido de clínica médica com 27 (35,5%), clínica cirúrgica 18 (18,4%), doenças infecciosas e parasitárias (DIP) 7 (9,2%) e UTI 6 (7,8%) (Tabela 1).

**Tabela 1.** Caracterização dos pacientes pediátricos internados em um hospital de referência em São Luís (MA), Brasil, 2018

Variáveis	n	%
<b>Sexo</b>		
Feminino	38	50
Masculino	38	50
<b>Idade (meses)</b>		
Mínima	1	11,8
Máxima	120	2,6
Média	28,3±37,2	
<b>Setor de internação</b>		
Neurologia	22	28,9
Clínica Médica	27	35,5
Clínica Cirúrgica	14	18,4
DIP	7	7,8
UTI	6	9,2
<b>Diagnósticos mais frequentes</b>		
Hidrocefalia	12	15,7
Cardiopatía	8	10,5
Atresia de vias biliares	4	5,2
Tumor cerebral	3	3,9
Crises convulsivas	3	3,9
Paralisia cerebral	3	3,9
<b>Total de medicamentos prescritos</b>		
<5	34	44,7
5 a 10	37	48,7
>10	5	6,6

Quanto ao diagnóstico das crianças, os mais frequentes foram hidrocefalia 12 (15,7%), cardiopatía 8 (10,5%), atresia de vias biliares 4 (5,2%), tumor cerebral 3 (3,9%), crises convulsivas 3 (3,9%) e paralisia cerebral 3 (3,9%). Os diagnósticos de atresia

de esôfago, insuficiência respiratória, pneumonia, alergia à proteína do leite de vaca (APLV) e hepatopatia foram identificados em 2 (2,6%) pacientes cada um.

O número de tipos diferentes de medicamentos administrados foram 79 e o total de medicamentos administrados em todos os pacientes foram de 455. A quantidade mínima de medicamentos prescritos por paciente foram de 2 e a máxima 16, sendo a média por pessoa foram de 5,98, o que configura polifarmácia.

Dentre os que compuseram a população

do estudo, verificou-se 60 (78,9%) possíveis interações entre o fármaco e o nutriente em crianças e de 133 o número de possíveis interações, considerando que muitos medicamentos se repetem entre os participantes. Um paciente apresentou concomitantemente cinco potenciais interações e quatro pacientes apresentaram quatro possíveis interações.

As potenciais interações mais frequentes, bem como os efeitos e as recomendações estão descritos no Quadro 1.

**Quadro 1.** Análise das possíveis interações entre nutrientes e medicamentos prescritos em pacientes pediátricos hospitalizados em um hospital de referência em São Luís (MA), Brasil, 2018

(Continua)

Fármacos	Nutrientes	Efeitos	Recomendações	Nº de casos de possíveis interações
<b>Antiulcerosos</b>				
Omeprazol	Dieta enteral. Fe e B12*	A dieta inativa o medicamento por aumentar o pH do estômago. O medicamento reduz a absorção de Fe e Vit B12*	Administrar os comprimidos em jejum, 30 a 60 minutos antes do desjejum. Pode necessitar de suplementação desses nutrientes com o uso a longo prazo. *	28
Ranitidina				22
<b>Anti-inflamatório</b>				
Ibuprofeno	Qualquer alimento	Interação positiva com o alimento, reduz a irritação e risco de sangramento gastrointestinal.	Tomar com alimento	2
<b>Diurético</b>				
Furosemida	Zn, Na, K, Ca, Mg, Cl, Vit B1	Depleta Zn, Na, K, Ca, Mg, Cl e Vit B.	Pode necessitar de suplementação desses nutrientes. Administrar antes ou depois da refeição.	13
Espironolactona	Qualquer alimento†	Interação positiva com alimento, aumenta a absorção.†	Tomar com alimento para evitar irritação GI e aumentar a absorção†	3
Carvediol				
<b>Antibióticos</b>				
Vancomicina	Dieta Enteral. Vitamina K e B12‡	A dieta enteral reduz a biodisponibilidade desse medicamento (lentifica a absorção). Afeta a microbiota reduzindo a disponibilidade de vitamina K e B12‡	Tomar uma hora antes ou duas horas depois da refeição. Suplementar pré e probióticos‡	2
Cefalexina				2
Piperacilina e Meropenem				3
Ceftriaxona				6
Oxacilina				10
<b>Psicotrópico/ Tranquilizante</b>				

(Conclusão)

Fármacos	Nutrientes	Efeitos	Recomendações	Nº de casos de possíveis interações
Fenitoína	Dieta enteral	Pode necessitar de suplementação desses nutrientes com o uso a longo prazo.	Interromper a dieta por 1 a 2h antes e reiniciá-la 1 a 2h após a administração do medicamento e lavar a sonda com 60mL de água antes e depois. Pode triturar.	9
<b>Anticonvulsivo</b>				
Fenobarbital	Vit D, Ca, B12 e Folato	Depleta Vit D, Cálcio, B12 e folato	Pode necessitar de suplementação desses nutrientes com o uso a longo prazo.	11
<b>Glucocorticoide/ Imunossupressor</b>				
Metilprednisolona	Ca e Mg alimento‡	Depleta Ca e Mg	Pode necessitar de suplementação desses nutrientes com o uso a longo prazo	4

\*Válido para Omeprazol e Ranitidina. †Válido para Espironolactona e Carvediol. ‡Válido para todos os antibióticos.

## DISCUSSÃO

Os pacientes internados no Hospital Universitário Unidade Materno Infantil recebem alimentação e medicação adequada a cada caso. No entanto, como há uma grande demanda de pacientes, não se leva em conta as possíveis interações que possam existir entre a dieta enteral e os medicamentos administrados. Pacientes com tempo prolongado de internação geralmente recebem um número elevado de medicamentos, o que aumenta o risco de interações fármaco-nutrientes. O número de medicamentos prescritos em pacientes em UTI, por exemplo, pode ser de 11 a 13 medicamentos por dia favorecendo o risco de eventos adversos<sup>13</sup>.

A presença de alimentos no trato digestivo pode reduzir a absorção dos medicamentos. Isso altera a motilidade gástrica, altera o pH gastrointestinal e fornece substâncias para quelação e adsorção de drogas e nutrientes. Normalmente, quando o alimento está presente no estômago, os medicamentos são absorvidos mais lentamente; muitas vezes, essas interações podem ser evitadas tomando o medicamento 1 hora antes ou 2 horas após a ingestão. Este é o manejo adequado para evitar as interações encontradas com antibióticos, que tiveram um número elevado neste estudo<sup>14</sup>.

No estudo de Reis et al.<sup>15</sup> e Rodrigues et al.<sup>16</sup>, quanto ao gênero, identificaram maior prevalência do feminino 61,6% e gênero masculino de 56%, respectivamente. Neste estudo, a prevalência foi de 50% para ambos os gêneros. Para Rodrigues et al.<sup>16</sup> o principal setor de internação foi o de Neurologia (26,7%), semelhante ao encontrado nesta pesquisa. Esse achado pode ser explicado pelo fato de que a maioria dos pacientes com doenças neurológicas terem sequelas e não se alimentam por via oral, recebendo, portanto, dieta enteral, o que foi critério de inclusão na presente pesquisa.

Em sua pesquisa, Lisboa, Silva e Matos<sup>17</sup> detectaram que não houve pausa na alimentação em 116 doses de medicamentos que necessitavam de jejum relativo por apresentarem possíveis interações com a dieta enteral, sendo os mais prevalentes, o captopril, a varfarina, a levotiroxina, a digoxina e a fenitoína. Neste estudo detectou-se que houveram 71 administrações de antibióticos e não houve pausa entre a administração do medicamento e a infusão de dieta enteral em 30 destes. Dessa forma, a velocidade de absorção desses fármacos pode ter sido reduzida, o que reduz também a sua meia vida, que é tempo gasto para que a concentração plasmática de um fármaco no organismo se reduza à metade. Essa alteração pode gerar resistência bacteriana, falha terapêutica e/ou prolongamento do tempo de internação.

Em um estudo que utilizou 90 prontuários de pacientes internados, os antimicrobianos tiveram uma frequência significativa em relação a todas as interações, tendo destaque a ceftriaxona, com 41 possíveis interações. Neste estudo, os antibióticos que tiveram maior número de interações foram Oxacilina, Ceftriaxona e Piperacilina. Como os antibióticos afetam a microbiota intestinal e essas bactérias são responsáveis pela síntese de vitamina K e B12, ocorre redução da disponibilidade das vitaminas. Então, como demonstrado na Tabela 2, para minimizar os prejuízos decorrentes da carência dessas vitaminas, deve-se suplementar ou administrar dietas que já contenham probióticos e pré-bióticos<sup>7</sup>.

Foram encontrados 28 administrações de Omeprazol no mesmo horário da dieta e 22 de Ranitidina. A orientação para os antiulcerosos é administração em jejum, pelo menos 30 a 60 minutos antes do café. Pois o alimento aumenta o pH do estômago e esses medicamentos são inativados em pH neutro. Além disso, esse medicamento reduz a absorção do Ferro e da Vitamina B12. Avaliar a necessidade de suplementação desses nutrientes para evitar anemia e sintomas como: fadiga ou dormência das extremidades dos membros inferiores e superiores, que estão relacionados à deficiência da vitamina B12<sup>17</sup>.

Em relação aos diuréticos, a Furosemida foi administrada 13 vezes junto com a dieta, quando a recomendação é tomar antes ou depois da refeição. Esse medicamento leva a depleção de micronutrientes como zinco (Zn), sódio (Na<sup>+</sup>), potássio (K<sup>+</sup>), cálcio (Ca<sup>+2</sup>), magnésio (Mg<sup>+2</sup>), cloreto (Cl) e Vitamina B1, o que pode levar a alterações em funções fisiológicas devido sua deficiência. Portanto, é importante analisar frequentemente os exames laboratoriais desses nutrientes para avaliar a necessidade de suplementação.

Moreira Reis et al.<sup>3</sup> investigaram a prevalência de interações em Unidades de Terapia Intensiva em 1.124 prontuários, e identificaram que 320 eram de pacientes com 24 horas de internação que estavam em uso de nutrição enteral. Destes, 20 (6,3%) apresentaram interação fármaco-nutrição

enteral. Neste estudo, apenas 6 (9,2%) crianças estavam internadas em UTI, destas, cinco estavam com polifarmácia e todas apresentaram de uma a três possíveis interações.

A prática da polifarmácia tem relação direta com a maximização do risco e da gravidade de reações adversas a medicamentos, erros de medicação, interações medicamentosas e baixa adesão ao tratamento. Tem sido associada, ainda, com o aumento das hospitalizações e da mortalidade. Com relação à mortalidade os dados são conflitantes, visto que nem sempre o motivo do óbito é necessariamente o medicamento, existindo outras razões que expliquem o ocorrido<sup>18</sup>.

Segundo Péter et al.<sup>2</sup> a notificação de efeitos adversos e interações medicamento-alimento na prática clínica deve ser estimulada. Outras estratégias devem incluir o desenvolvimento de revisão de protocolos, avaliação e compartilhamento de informações entre o setor de farmácia e de Nutrição do hospital. Além disso, é importante gerar maior conscienciana comunidade médica das interações potenciais, por exemplo, integrando este tópico nos planos de educação permanente.

Várias atitudes para redução do risco de interação devem ser adotadas na prática clínica, como exemplo, a pausa da dieta no momento da administração do fármaco, porém, está interrupção da alimentação pode ocasionar falta do fornecimento de calorias e nutrientes e a redução o tempo de administração da dieta, isso pode levar à intolerância do paciente ao aumento do volume infundido. Portanto, a equipe deve avaliar os riscos de cada interação e a necessidade de interrupção da dieta visando o melhor para o paciente<sup>13</sup>.

**Limitações:** o presente estudo relata a potencialidade de interação fármaco e alimento em uma população de crianças atendidas especificamente no Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, Unidade Materno Infantil (unidade hospitalar pública), não refletindo assim, a realidade de outras Instituições Hospitalares que atendem crianças na Capital São Luís/MA. Desta forma, esses dados não podem ser extrapolados para a população em geral, apesar de alguns resultados estarem em concordância com outras pesquisas da área. Além disso, quando uma

amostra é formada por procedimentos de seleção por conveniência dos participantes não se pode garantir a representatividade dos resultados com relação à população-alvo. Entretanto, a não representatividade da amostra não significa necessariamente que os resultados sejam inválidos, mas sim que não se pode afirmar isto estatisticamente.

**Pontos Fortes:** o presente estudo revelou um importante número de potenciais interações fármaco e nutrientes em um Hospital universitário, o que merece atenta reflexão dos profissionais de saúde. Este fenômeno, quando não detectado, pode desencadear reações adversas a medicamentos, deficiências nutricionais, falhas terapêuticas, bem como aumento do tempo de internação e custos em saúde. Para tanto, o conhecimento sobre essas interações contribuem efetivamente na segurança do paciente.

## CONCLUSÃO

Houve, portanto, elevado índice de potenciais interações fármaco-nutriente na amostra estudada. Sendo mais frequentes com Antiulcerosos, Diuréticos, Antibióticos e Anticonvulsivos. Ao longo do desenvolvimento deste estudo identificaram-se questões que permitiriam o desenvolvimento de outros estudos para ampliar o entendimento da potencial interação fármaco e nutriente, ou para buscar confirmação dos resultados obtidos, com aumento do número amostral e localidades (unidades hospitalares públicas e privadas) de coletas de dados. Além disso, a análise interprofissional dessas interações poderiam contribuir com a formação/capacitação profissional e melhor atendimento aos pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. Boullata JI, Hudson LM. Drug-nutrient interactions: a broad view with implications for practice. *J Acad Nutr Diet.* 2012;12(4):506-17. doi:10.1016/j.jada.2011.09.002
2. Péter S, Navis G, Borst MH, Schacky CV, Luiten ACBO, Zhernakova A, et al. Public health relevance of drug–nutrition Interactions. *Eur J Nutr.* 2017; 56(2):23-36. doi: 10.1007/s00394-017-1510-3.
3. Reis AMM, De Carvalho REFL, Pereira LMF, De Oliveira CR, Zago KSA, Cavellagna MF, et al. Prevalência e significância clínica de interações fármaco-nutrição enteral em Unidades de Terapia Intensiva. *Rev Bras Enferm.* 2014; 67(1): 85-90. doi.org/10.5935/0034-7167.20140011
4. Chan LN. Drug-nutrient interactions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013; 37(4):450-9. doi: 10.1177/0148607113488799
5. Karadima V, Kraniotou C, Bellos G, Tsangaris GT. Drug-micronutrient interactions: food for thought and thought for action. *EPMA J.* 2016;7:10. doi: 10.1186/s13167-016-0059-1.
6. Santos SLF, Barros KBNT, Prado RMS. Interações entre fármacos e nutrientes: ocorrência e manejo clínico. *Rev Ciênc Med Biol.* 2018;17(1):65-70. doi: http://dx.doi.org/10.9771/cmbio.v17i1.16791
7. Lopes EM, Oliveira EAR, Lima LH de O, Formiga LMF, De Freitas RM. Interações fármaco-alimento/nutriente potenciais em pacientes pediátricos hospitalizados. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2013;34(1):131-5. Disponível em: [http://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/7944/1/2013\\_art\\_lholima1.pdf](http://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/7944/1/2013_art_lholima1.pdf).
8. Heldt T, Loss SH. Interação fármaco-nutriente em unidade de terapia intensiva: revisão da literatura e recomendações atuais. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2013; 25(2):162-67. doi.org/10.5935/0103-507X.20130028.
9. Mohn ES, Kern HJ, Saltzman E, Mitmesser SH, McKay DL. Evidence of drug–nutrient interactions with chronic use of commonly prescribed medications: an update. *Pharmaceutics.* 2018;10(1):36. doi: 10.3390/pharmaceutics10010036.
10. Schmidt LE, Dalhoff K. Food-drug interactions. *Drugs.* 2002;62(10):1481-1502. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12093316>.

11. Interações Medicamentosas. [internet]. 2017 [acesso em 1 jan 2019]. Disponível em: <http://www.interacoesmedicamentosas.com.br/index.php>
12. Microsoft Office Excel [programa de computador] versão 2010. Brasil (BR); 2019.
13. Souza J, Silva JAC, Langaro E, Zanchim MC, Silva AP. Interação farmaco-nutrientes em Unidades de Terapia Intensiva. BRASPEN J. 2017;32(3):226-30. Disponível em: <http://www.braspen.com.br/home/wp-content/uploads/2017/11/06-AO-Intera%C3%A7%C3%A3o-farmaco-nutientes.pdf>
14. Rajan R, Roy AD, Todi SK, Dutta P, Chatterjee TK, Lahiri S et al. A review article on impact of drug food interactions and its prevention. Int J FoodSciNutr. 2018;3(4):40-43. doi. [org/10.22271/food](https://doi.org/10.22271/food)
15. Reis AMM, Carvalho REFL, Faria LMP, Oliveira RC, Zago KSA, Cavelagna MF, et al. Prevalência e significância clínica de interações fármaco-nutrição enteral em Unidades de Terapia Intensiva. Rev Bras Enferm. 2014; 67(1): 85-90. doi. [org/10.5935/0034-7167.20140011](https://doi.org/10.5935/0034-7167.20140011)
16. Rodrigues JB, Martins FJ, Raposo NRB, Chicoure EL. Perfil de utilização de medicamentos por sonda enteral em pacientes de um hospital universitário. Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde. 2014; 5(3):23-7. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1980-220X2017037103385>
17. Lisboa CD, Silva LD, Matos GC. Investigação da administração de medicamentos por cateteres em terapia intensiva. Texto Contexto Enferm 2014;23(3):573-80. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/0104-07072014001560013>
18. Fried TR, O'Leary J, Towle V, Goldstein MK, Trentalange M, Martin DK et al. Health outcomes associated with polypharmacy in community-dwelling older adults: a systematic review. J Am Geriatr Soc. 2014;62: 2261-72. Available from:[http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v52/pt\\_1980-220X-reeusp-52-e03385.pdf](http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v52/pt_1980-220X-reeusp-52-e03385.pdf)