

# Interação fármaco-nutrientes em unidade de terapia intensiva

## *Drug-nutrient interaction in intensive care unit*

Jaqueline Souza<sup>1</sup>  
José Afonso Corrêa da Silva<sup>2</sup>  
Elizane Langaro<sup>3</sup>  
Maria Cristina Zanchim<sup>4</sup>  
Ana Paula de Souza<sup>5</sup>

### **Unitermos:**

Unidades de Terapia Intensiva. Nutrientes. Medicamentos. Interações Alimento-Droga.

### **Keywords:**

Intensive Care Units. Nutrients. Drugs. Food-Drug Interactions.

### **Endereço para correspondência:**

Jaqueline Souza  
Rua Morom, 857/406 – Passo Fundo, RS, Brasil – CEP 99010-030  
E-mail: jaquelinesouza.nut@gmail.com

### **Submissão:**

17 de janeiro de 2017

### **Aceito para publicação:**

4 de abril de 2017

### **RESUMO**

**Introdução:** Interações entre fármacos e nutrientes são frequentes em ambiente hospitalar, sobretudo nas áreas em que há maior número de medicamentos prescritos, como em unidades de terapia intensiva (UTI). **Método:** O presente estudo exploratório e descritivo foi realizado por meio da análise da prescrição de pacientes em uso de nutrição enteral via sonda internados na UTI de um hospital referência. A presença de possíveis interações fármaco-nutrientes foi verificada no website Drug Reax® e no guia de administração de medicamentos desenvolvido pelo Hospital Clínico San Carlos. Os dados foram analisados a fim de determinar a frequência das variáveis estratificadas, e uma avaliação cruzada com o uso do teste do Qui-Quadrado foi utilizada para determinar a significância entre os valores ( $p=0,05$ ). **Resultados:** Foram verificadas as prescrições de 72 pacientes. Destes, 65,3% eram do gênero masculino, com média de  $55,2 \pm 17,8$  anos. A média de medicamentos prescritos foi de 11 (9-13). Dentre os 72 indivíduos, em 26 (36,1%) foram observadas interações fármaco-nutrientes moderadas, sendo que em um paciente foram observadas duas interações. **Conclusões:** A necessidade da padronização na administração de medicamentos simultaneamente a nutrição enteral é uma etapa importante na prevenção de interações fármaco-nutriente. Porém, ainda faltam estudos com desfechos clínicos definidos que comparem diferentes abordagens de manejo para diminuição dessas interações.

### **ABSTRACT**

**Introduction:** Interactions between drugs and nutrients are frequent in the hospital environment, especially in areas where there are more prescribed drugs, such as in intensive care units (ICUs). **Objective:** To verify the occurrence of drug-nutrient interactions and the presence of incompatibilities in the administration of drugs by catheter in an ICU. **Methods:** The present exploratory and descriptive study was performed through the analysis of the prescription of patients admitted to the ICU of a reference hospital. The presence of drug-nutrient interactions was verified on the Drug Reax® website and the incompatibilities in drug administration via the probe in the Medication Administration Guide developed by Hospital San Carlos Clinic. Data were analyzed to determine the frequency of the stratified variables, and a cross-chi-square test was used to determine the significance between the values ( $p=0.05$ ). **Results:** The prescriptions of 72 patients were verified. Of these, 65.3% were males, with a mean of  $55.2 \pm 17.8$  years. The mean number of drugs prescribed was 11 (9-13). Among the 72 subjects, moderate drug-nutrient interactions were observed in 26 (36.1%) patients, and in one patient two interactions were observed, and the incompatibilities were identified. **Conclusion:** The need for standardization in drug administration simultaneously to enteral nutrition is an important step in the prevention of drug-nutrient interactions. However, there aren't studies with defined clinical outcomes that compare different management approaches to decrease these interactions.

1. Nutricionista graduada pela Universidade de Passo Fundo, Residente do Programa de Residência Multiprofissional Integrada em Saúde do Idoso e Atenção ao Câncer com ênfase em saúde do idoso pela Universidade de Passo Fundo/Hospital São Vicente de Paulo/Secretaria Municipal de Saúde de Passo Fundo-RS, Passo Fundo, RS, Brasil.
2. Farmacêutico. Mestre em Ciências Farmacêuticas, tutor da Residência Multiprofissional da Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, RS, Brasil.
3. Farmacêutica Residente do Programa de Residência Multiprofissional Integrada em Saúde do Idoso e Atenção ao Câncer, Passo Fundo, RS, Brasil.
4. Nutricionista. Mestre em Envelhecimento Humano pela Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, RS, Brasil.
5. Farmacêutica Bioquímica. Pós-graduada em Farmacologia Clínica Aplicada à Atenção Farmacêutica pela Universidade de Passo Fundo. Farmacêutica na Farmácia Magistral e equipe multiprofissional de terapia nutricional do Hospital São Vicente de Paulo, Passo Fundo, RS, Brasil.

## INTRODUÇÃO

A administração de fármacos com alimentos é habitual em ambiente hospitalar, apesar da conhecida interação entre os mesmos. A dependência absorptiva de ambas as substâncias, em um processo de interação, é capaz de resultar em uma alteração da disponibilidade, da ação e/ou da toxicidade de uma ou de ambas as substâncias<sup>1,2</sup>, que podem ser oriundas de interações físico-químicas, onde ocorre uma complexação entre as substâncias, patofisiológica, pela alteração da via metabólica dos nutrientes, pela ação dos fármacos ou fisiológica, mediada, por exemplo, pela alteração do esvaziamento gástrico<sup>3,4</sup>.

Alterações no efeito farmacológico e na biotransformação dos fármacos são comuns, originadas da estreita relação na competição pelas proteínas plasmáticas entre nutrientes e drogas, durante a distribuição pelo organismo, o que traz implicações clínicas tanto na eficácia terapêutica medicamentosa como na manutenção do estado nutricional<sup>2,5</sup>.

Os pacientes criticamente doentes, como em unidades de terapia intensiva (UTI), em uso de alimentação enteral contínua, com alguma desordem fisiológica já existente pela idade avançada ou fatores nutricionais como obesidade e desnutrição grave, são mais suscetíveis a essas interações<sup>6</sup>.

As interações fármaco-nutrientes são classificadas em quatro tipos: I: bioinativação ex-vivo; 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>6-8</sup>.

O presente trabalho tem como objetivo verificar a ocorrência de possíveis interações fármaco-nutrientes em pacientes em uso de nutrição enteral internados em uma UTI de um hospital referência, a fim de obter maior conhecimento em relação ao processo que conduz ao controle correto entre a ingestão de alimentos e a administração de medicamentos, possibilitando, ainda, evidenciar interações importantes para determinar uma terapia segura.

## MÉTODO

Estudo exploratório descritivo com abordagem quantitativa desenvolvido na UTI de um hospital referência em terapia nutricional na cidade de Passo Fundo, RS. A coleta de dados ocorreu durante o período de junho a agosto de 2016. Foram incluídos no estudo pacientes maiores de 18 anos, de ambos os gêneros, com tempo de internação na

UTI acima de 5 dias, em uso de nutrição enteral via sonda e com dois ou mais medicamentos prescritos.

Foram coletadas via prontuário eletrônico variáveis sociodemográficas (idade e gênero), informações referentes ao tempo de internação na UTI, especialidade do médico responsável, posição da sonda utilizada para alimentação, medicamentos e forma farmacêutica, via de administração e o número total de medicamentos prescritos.

Para a identificação de potenciais interações fármaco-nutrientes, utilizou-se o *software* Drug Reax<sup>®9</sup>, desenvolvido por Thomson Micromedex<sup>TM</sup>. O *software* fornece informações sobre as consequências clínicas ou reações adversas a medicamentos resultantes da interação e caracteriza o mecanismo de ação, permitindo classificar as interações em relação à gravidade em três categorias: menor, moderado e maior. As interações classificadas como menor foram descartadas por não apresentarem risco ao paciente.

Para a análise das interações físico-químicas dos medicamentos prescritos, foi utilizado o guia de administração de medicamentos desenvolvido pelo Hospital Clínico de San Carlos<sup>10</sup>.

Os dados foram armazenados no *software* Excel 2010 da Microsoft<sup>®</sup>. Para a análise estatística foi utilizado o *software* Statistical Package for Social Sciences 13.0 (SPSS). As variáveis categóricas foram expressas em frequência absoluta e relativa e as numéricas em média, desvio padrão ou mediana (percentil<sub>25</sub> – percentil<sub>75</sub>) conforme distribuição normal ou não normal. Os preditores de óbito foram avaliados utilizando-se modelos de regressão logística binária, nos quais óbito ou alta para a enfermaria foram especificados como variável dependente e a idade categorizada em  $\leq 40$  anos, 41 a 59 anos e  $\geq 60$  anos, presença de interação segundo o DRUGS como variável independente.

Utilizou-se o teste da razão de verossimilhança para avaliar a significância dos preditores. Avaliou-se a associação entre número total de medicamentos prescritos e a presença de interação fármaco-nutriente, utilizando-se da análise de variância com um critério de classificação. Considerou-se como estatisticamente significativo valor de probabilidade  $p < 0,05$ .

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa e registrado sob o número 1.560.346.

## RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 72 pacientes com idade média de  $55,2 \pm 17,8$  anos, 47 (65,3%) eram do sexo masculino. A internação para tratamento prevaleceu com a equipe da Neurologia em 35 (48,6%) pacientes, seguida da Clínica Médica, com 15 (20,8%). O tempo de internação mediano foi de 19,5 (13,3-36,8) dias, sendo que 37 (51,4%) tiveram como desfecho na UIT óbito e 35 (48,6%) pacientes alta para

a enfermagem. O número de medicamentos prescritos em média foi de 11 (9-13). A sonda com posição nasoentérica esteve presente em 70 (97,2%) dos pacientes. Quanto à presença de comorbidades, 39 (54,2%) apresentavam uma ou mais doenças crônicas associadas (Tabela 1).

Dentre os indivíduos que compunham a população do estudo, em 26 (36,1%) pacientes foram verificadas possíveis interações fármaco-nutrientes moderadas, sendo que um paciente apresentou concomitantemente duas interações. Entre os medicamentos que podem apresentar interação com a nutrição enteral, foram encontrados captopril, fenitoína, enalapril e a levotiroxina (Figura 1).

Nos pacientes em que foram identificadas interações moderadas havia sido prescrito um número significativamente maior de fármacos,  $12,6 \pm 3,0$  vs.  $10,6 \pm 3,0$  ( $p=0,007$ ), em comparação àqueles nos quais não foram observadas possíveis interações.

O número total de medicamentos administrados via sonda foi de 211 e, destes, 79,6% apresentavam-se na forma sólida (drágeas, cápsulas e comprimidos). Os medicamentos prescritos que podem apresentar interações físico-química estão descritos na Figura 2.

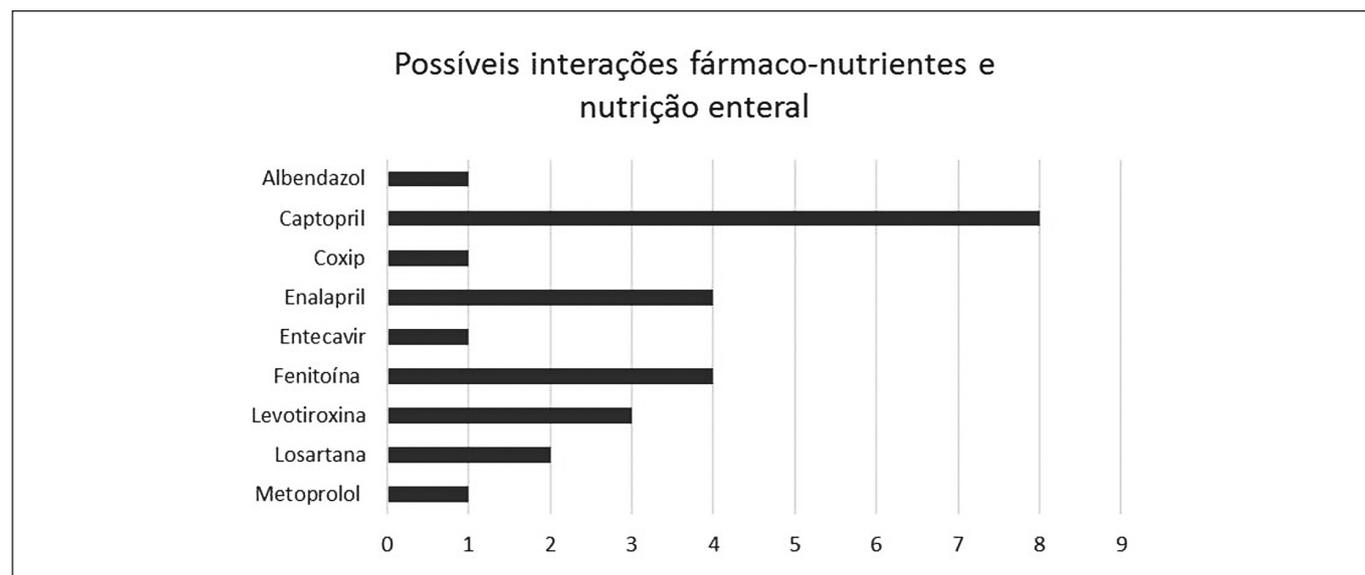
Os efeitos das interações fármaco-nutrientes estão descritos na Tabela 2.

## DISCUSSÃO

Pacientes em UTI recebem um número elevado de medicamentos e a polifarmácia aumenta o risco de interações fármaco-nutrientes<sup>6</sup>. O número de medicamentos prescritos em pacientes em UTI é de 11 a 13 medicamentos dia<sup>11,12</sup>, favorecendo o risco de eventos adversos.

**Tabela 1** – Dados sociodemográficos e clínicos.

<b>Idade</b>	Média: 55,2±17,8 anos
≤40 anos	19 (26,4%)
40-59 anos	14 (19,4%)
≥60 anos	39 (54,2%)
<b>Gênero</b>	
Masculino	47 (65,3%)
Feminino	25 (34,7%)
<b>Especialidade médica</b>	
Neurologia	35 (24,7%)
Clínica médica	15 (20,8%)
Outras	25 (44,5%)
<b>Tempo de internação</b>	
≤10 dias	11 (15,3%)
11-30 dias	38 (52,8%)
≥31 dias	23 (31,9%)
<b>Desfecho clínico</b>	
Óbito	35 (48,6%)
Alta para a enfermagem	37 (51,4%)
<b>Total medicamentos prescritos</b>	
≤6 medicamentos	3 (4,2%)
7-10 medicamentos	20 (27,8%)
≥11 medicamentos	49 (68,1%)
<b>Comorbidades</b>	
Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)	11 (15,2%)
HAS e Diabetes Mellitus (DM)	12 (16,6%)
Outras	16 (22,2%)
Nenhuma doença crônica associada	33 (52,7%)



**Figura 1** – Possíveis interações fármaco-nutrientes e nutrição enteral de acordo com o Drug Reax®

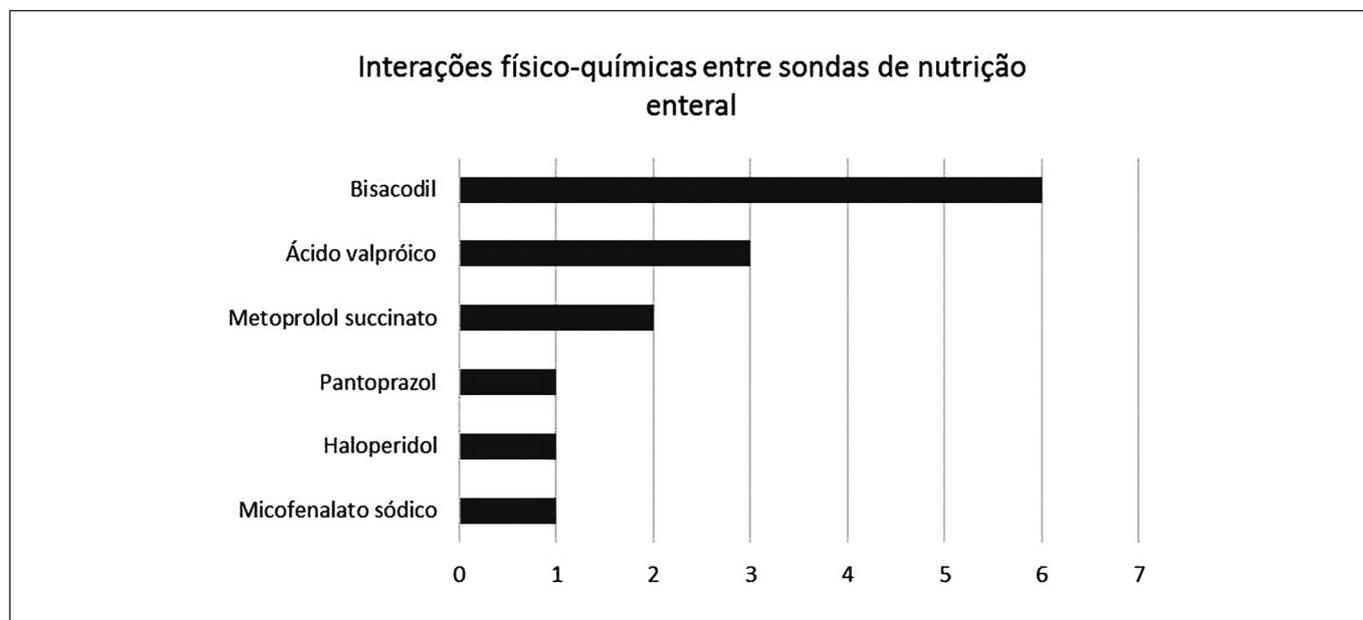


Figura 2 – Interações físico-químicas entre sondas de nutrição enteral.

Tabela 2 – Efeitos das interações fármaco-nutrientes.

Medicamentos	Interações
Bisacodil	Comprimido revestido, pode ocorrer perda do princípio ativo <sup>10</sup>
Ácido valproico	Aderência ao material a sonda e perda do princípio ativo <sup>10</sup>
Metoprolol, succinato	Comprimido de liberação gradual - há alteração na propriedade do fármaco desencadeando variações plasmáticas e alteração no efeito esperado <sup>10</sup>
Pantoprazol	Possui revestimento entérico - ocorre perda do princípio ativo e irritação gástrica <sup>10</sup>
Haloperidol	Não deve ser administrado concomitante com a dieta, risco de precipitação <sup>10</sup>
Micofenolato sódico	Possui revestimento gastrorresistente - ocorre alterações nas propriedades do fármaco e risco de obstrução da sonda <sup>10</sup>
Metoprolol	Pode ocorrer aumento das concentrações do fármaco <sup>9</sup>
Losartana	Pode ocorrer hipercalemia <sup>9</sup>
Levotiroxina	Diminuição da eficácia do fármaco <sup>9</sup>
Fenitoína	Seus níveis podem diminuir quando é administrada com alimentação enteral <sup>9</sup>
Entecavir	Redução da absorção do medicamento <sup>9</sup>
Enalapril	Pode ocorrer hipercalemia <sup>9</sup>
Coxip	Diminuição dos níveis de isoniazida <sup>9</sup>
Captopril	Redução de 30 a 40% de sua absorção e hipercalemia <sup>9</sup>
Albendazol	Aumento significativo na absorção do fármaco <sup>9</sup>

Fonte: Software Drug Reax®; Guia de administração de medicamentos desenvolvido pelo Hospital Clínico de San Carlos<sup>10</sup>

A idade avançada também é um fator que contribui para o risco de interações. Rodrigues et al.<sup>13</sup> identificaram a faixa etária prevalente de 60 a 69 anos (30%) em seu estudo e Santos et al.<sup>14</sup> constataram que 69,48% dos avaliados eram idosos, dados estes que corroboram com a pesquisa em questão.

Quanto ao gênero, Reis et al.<sup>11</sup> e Rodrigues et al.<sup>13</sup>, semelhante a este estudo, identificaram prevalência do gênero masculino 56% e 61,6%, respectivamente.

Para Rodrigues et al.<sup>13</sup>, o principal motivo de internação foi para o setor de Neurologia (26,7%). Porém, para Reis et al.<sup>11</sup>, as doenças do aparelho circulatório e respiratório prevaleceram. Reis et al.<sup>11</sup> identificaram média de tempo de internação de 19,4 dias semelhante a este estudo (19,5 dias).

Devido ao quadro clínico grave, pacientes em UTI recebem frequentemente alimentação por meio de sondas. Entretanto, estes dispositivos muitas vezes são empregados para administração de medicamentos, podendo esta prática resultar em eventos adversos, como obstrução da sonda, incompatibilidades físico-químicas e potenciais interações fármaco-nutriente<sup>2,7,11</sup>.

Estudos demonstram que a administração inadequada de medicamentos via sonda ocorre com frequência. Lisboa et al.<sup>15</sup> observaram a administração de 350 doses de medicamentos em uma UTI e verificaram que 322 (92%) doses administradas eram na forma sólida (comprimidos simples, cápsulas, comprimido revestido e de liberação controlada), semelhante ao encontrado neste estudo (79,6%).

O mesmo estudo também detectou que não houve pausa entre a administração dos medicamentos e a infusão de dieta enteral, em 116 doses que necessitavam de jejum relativo por apresentarem possíveis interações com a dieta enteral, sendo

os prevalentes captopril, varfarina, levotiroxina, digoxina e fenitoína<sup>15</sup>. Resultado semelhante a este estudo, uma vez que na UTI avaliada não é realizada pausa da dieta para administração de fármacos que necessitam de jejum.

A posição da sonda influencia na absorção de alguns fármacos, pois alguns medicamentos podem ser absorvidos em segmentos diferente do ideal, como sondas com posição pós-pilórica, que apresentam menor taxa de absorção devido à redução do tempo do trânsito intestinal<sup>7,16,17</sup>. No presente estudo, a sonda entérica prevaleceu (97,2%), em contraste a Lisboa et al.<sup>15</sup>, que apontaram em seu estudo a prevalência de sondas com posição gástrica (100%).

As interações entre medicamentos e nutrientes são complexas e difíceis de serem reconhecidas, com risco de determinar prejuízo da ação do medicamento e/ou alimento, podendo ocorrer efeito inadequado do fármaco ou comprometimento do estado nutricional do paciente<sup>1,2,17</sup>.

Estudos também identificaram a presença de interações fármaco-nutrientes em pacientes hospitalizados, sendo os fármacos mais frequentes fenitoína, hidralazina, levotiroxina, varfarina<sup>7</sup>, amilorida, captopril e digoxina<sup>18</sup>, semelhante aos resultados encontrados neste estudo.

Estratégias para redução do risco de interação fármaco-nutrientes devem ser adotadas na prática clínica, como exemplo, a pausa da dieta no momento da administração do fármaco, porém, um dos efeitos indesejáveis desta interrupção da alimentação é a falta do fornecimento de calorias e nutrientes e a redução o tempo de administração da dieta, podendo ocorrer intolerância do paciente ao aumento do volume infundido da mesma.

A equipe deve avaliar os riscos de cada interação e a necessidade de interrupção da dieta visando o melhor para o paciente.

## CONCLUSÃO

A interação fármaco-nutriente interfere nos processos farmacocinéticos dos medicamentos, bem como pode produzir deficiências nutricionais devido à redução na absorção e/ou aumento na excreção de vários nutrientes, o que justifica a necessidade da padronização na administração de medicamentos simultaneamente à nutrição enteral, etapa importante na prevenção de interações fármaco-nutriente.

Porém, ainda faltam estudos com desfechos clínicos definidos que comparem diferentes abordagens de manejo para diminuição dessas interações.

## REFERÊNCIAS

- Boullata JI, Hudson LM. Drug-nutrient interactions: a broad view with implications for practice. *J Acad Nutr Diet.* 2012;112(4):506-17.
- 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):162-7.
- Rollins CL. Drug-nutrient interactions in patients receiving enteral nutrition. In: Boullata JI, Armenti VT, eds. *Handbook of drug-nutrient interactions.* New Jersey: Humana Press; 2010. p. 367-410.
- Won CS, Oberlies NH, Paine MF. Mechanisms underlying food-drug interactions: inhibition of intestinal metabolism and transport. *Pharmacol Ther.* 2012;136(2):186-201.
- Ferreira Silva R, Rita Carvalho Garbi Novaes M. Interactions between drugs and drug-nutrient in enteral nutrition: a review based on evidences. *Nutr Hosp.* 2014;30(3):514-8.
- Chan LN. Drug-nutrient interactions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013;37(4):450-9.
- Silva LD, Schutz V, Praça BFM, Santos MER. Interação fármaco - nutrição enteral: uma revisão para fundamentar o cuidado prestado pelo enfermeiro. *Rev Enferm UERJ.* 2010;18(2):304-10.
- Karadima V, Kraniotou C, Bellos G, Tsangaris GT. Drug-micro-nutrient interactions: food for thought and thought for action. *EPMA J.* 2016;7:10.
- Drug-Reax® System. Thomson Healthcare. Greenwood Village. [acesso 2016 Jun 1]. Disponível em: <http://www.micromedexsolutions.com.ez27.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian>
- Peña AEA, Fernández LA, Giménez MTB. *Guía de Administración de Medicamentos por Sondas de Alimentación Enteral.* Hospital Clínico de San Carlos. Madrid: Salud Madrid; 2012.
- 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.
- Cardinal LSM, Matos VTG, Resende GMS, Toffoli-Kadri MC. Caracterização das prescrições medicamentosas em unidade de terapia intensiva adulto. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2012;24(2):151-6.
- 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.
- Santos CM, Costa JM, Queiroz Netto UM, Reis AMM, Castro MS. Acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes em uso de sonda nasoentérica em um hospital de ensino. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde.* 2012;3(1):19-22.
- Lisboa CD, Silva LD, Matos GC. Investigação da administração de medicamentos por cateteres em terapia intensiva. *Texto Contexto Enferm.* 2014;23(3):573-80.
- Gorzoni ML, Della Torre A, Pires SL. Medicamentos e sondas de nutrição. *Rev Assoc Med Bras.* 2010;56(1):17-21.
- Ferreira S, Correia F, Santos A. Interações entre fármacos e nutrição entérica: revisão do conhecimento para o desenvolvimento de estratégias de minimização do risco. *Arq Med.* 2012;26(4):154-63.
- Lopes EM, Carvalho RBN, Freitas RM. Análise das possíveis interações entre medicamentos e alimento/nutrientes em pacientes hospitalizados. *Einstein.* 2010;8(3):298-302.

**Local de realização do trabalho:** Hospital São Vicente de Paulo (HSVP), Passo Fundo, RS, Brasil.

**Conflito de interesse:** Os autores declaram não haver.