

Interação fármaco-nutriente: uma revisão

Drug-nutrient interaction: a review

Mirian Ribeiro Leite MOURA¹
Felix Guillermo Reyes REYES²

RESUMO

A dieta influencia todos os estágios do ciclo da vida, fornecendo nutrientes necessários ao sustento do corpo humano. Alterações de ordem funcional e/ou estrutural, provocadas por doenças e infecções agudas ou crônicas, levam à utilização de medicamentos, cujo objetivo é restaurar a saúde. A via preferencial escolhida para a sua administração é a oral, entre outras razões, por sua comodidade e segurança. O fenômeno de interação fármaco-nutriente pode surgir antes ou durante a absorção gastrointestinal, durante a distribuição e armazenamento nos tecidos, no processo de biotransformação ou mesmo durante a excreção. Assim, é de importância fundamental conhecer os fármacos cuja velocidade de absorção e/ou quantidade absorvida podem ser afetadas na presença de alimentos, bem como aqueles que não são afetados. Por outro lado, muitos deles, incluindo antibióticos, antiácidos e laxativos podem causar má absorção de nutrientes. Portanto, o objetivo do presente artigo é apresentar uma revisão dos diversos aspectos envolvidos na interação fármaco-nutriente.

Termos de indexação: interação alimento-droga, farmacologia clínica, absorção, alimentos, medicamentos.

ABSTRACT

Diet influences the whole life cycle, supplying nutrients required to maintain the human body. Functional and/or structural alterations, caused by diseases and acute or chronic infections, lead to the use of drugs in order to restore the health. The oral route is preferred for drug administration, owing to safety and convenience,

¹ Departamento de Produtos Naturais e Alimentos, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro. E-mail: mmirian@gbl.com.br

² Departamento de Ciência de Alimentos, Faculdade de Engenharia de Alimentos, Universidade Estadual de Campinas. Caixa Postal 6121, 13083-970, Campinas, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: F.G.R.REYES. E-mail: reyesfgr@fea.unicamp.br

among other reasons. The drug-nutrient interaction phenomenon can occur before or during gastrointestinal absorption, during distribution and storage in the tissues, in the biotransformation process, or even during excretion. Thus, to know the drugs whose rate of absorption and/or absorbed amount can be affected in the presence of food, as well as those that are not affected, is of fundamental importance. On the other hand, a number of commonly used drugs, including antibiotics, antacids and laxatives, can cause malabsorption of nutrients. Therefore, the objective of this article is to present a review of the several aspects involved in the drug-nutrient interaction.

Index terms: food-drug interactions, clinical pharmacology, absorption, food, drugs.

INTRODUÇÃO

O alimento, independentemente da cultura do indivíduo e da época vivida, é um fator essencial e indispensável à manutenção e à ordem da saúde. Sua importância está associada à sua capacidade de fornecer ao corpo humano nutrientes necessários ao seu sustento. Para o equilíbrio harmônico desta tarefa é fundamental a sua ingestão em quantidade e qualidade adequadas, de modo que funções específicas como a plástica, a reguladora e a energética sejam satisfeitas, mantendo assim a integridade estrutural e funcional do organismo. No entanto, esta integridade pode ser alterada, em casos de falta de um ou mais nutrientes, com conseqüente deficiência no estado nutricional e necessidade de suplementação (regime dietoterápico).

Por outro lado, os nutrientes são também capazes de interagir com fármacos, sendo um problema de grande relevância na prática clínica, devido às alterações na relação risco/benefício do uso do medicamento. Estas interações são facilitadas, pois os medicamentos, na sua maioria, são administrados por via oral. Os nutrientes podem modificar os efeitos dos fármacos por interferirem em processos farmacocinéticos, como absorção, distribuição, biotransformação e excreção (Oliveira, 1991; Yamreudeewong *et al.*, 1995), acarretando prejuízo terapêutico. A absorção dos nutrientes e de alguns fármacos ocorre por mecanismos semelhantes e freqüentemente competitivos e, portanto, apresentam como principal sítio de interação o trato gastrointestinal.

Desde a década de 80, a *Joint Commission on Accreditation of Hospitals* vem incentivando profissionais, como farmacêuticos e nutricionistas, a monitorar as interações fármaco-nutriente que ocorrem com pacientes internados, bem como orientá-los a este respeito quando eles deixam o hospital (Murray & Healy, 1991; Lasswell & Loreck, 1992). Portanto, na equipe de saúde, estes profissionais desempenham um papel importante na identificação destas interações, bem como na educação de pacientes em programas de aconselhamento (Thomas, 1995). Entretanto, nos Estados Unidos, em uma ampla pesquisa, constatou-se não haver, na maioria dos hospitais, um programa de consulta formal (Wix *et al.*, 1992).

Um maior conhecimento em relação a este processo conduz a um controle mais efetivo da administração do medicamento e da ingestão de alimentos, favorecendo, assim, a adoção de terapias mais eficazes. Portanto, o presente artigo tem como objetivo apresentar os diversos aspectos envolvidos na interação fármaco-nutriente.

ABSORÇÃO E METABOLISMO DOS FÁRMACOS/NUTRIENTES

A maioria dos fármacos administrados oralmente é absorvida por difusão passiva, enquanto os nutrientes são absorvidos, preferencialmente, por mecanismo de transporte ativo. Quando se administra um fármaco por via oral, sua absorção pelo tubo gastrointestinal e,

conseqüentemente, sua concentração sangüínea, são dependentes de vários fatores (Tabela 1) (Roe, 1984a).

O trajeto dos fármacos no organismo pode ser representado através de três fases: biofarmacêutica, farmacocinética e farmacodinâmica (Figura 1).

Tabela 1. Fatores que exercem influência sobre a biodisponibilidade dos fármacos.

Aspectos relacionados aos fármacos	Variações individuais
Solubilidade	Idade
Tamanho da partícula	Ingestão de fluidos
Forma farmacêutica	Ingestão de alimentos
Efeitos do fluido gastrointestinal	Tempo de trânsito intestinal
Metabolismo pré-sistêmico	Microflora intestinal
pKa do fármaco	Metabolismo intestinal e hepático
Natureza química (sal ou éster)	Patologia gastrointestinal
Liberção imediata ou lenta	pH gastrointestinal
Circulação entero-hepática	

administração, incluindo as etapas de liberaçã o e dissoluçã o do princípio ativo. Esta fase deixa o fármaco disponível para a absorçã o. Entretanto, sua natureza química, estado físico, tamanho e superfície da partícula, quantidade e tipo dos excipientes utilizados, processo farmacêutico empregado e formulaçã o são fatores os quais podem influir na biodisponibilidade do princípio ativo, fazendo variar o tempo de absorçã o e a quantidade absorvida.

Fase Farmacocinética

Esta fase inclui os processos nos quais o organismo interfere sobre o fármaco.

A farmacocinética é o estudo dos processos de absorçã o, distribuçã o, biotransformaçã o e excreçã o.

O metabolismo ocorre em dois tipos de reaçõ es básicas, referidas como reaçõ es fase I e fase II (Figura 1). A primeira inclui reaçõ es bioquímicas, como oxidaçã o, reduçã o e hidrólise,

Fase Biofarmacêutica

Compreende todos os processos que ocorrem com o medicamento a partir da sua

Administração do medicamento

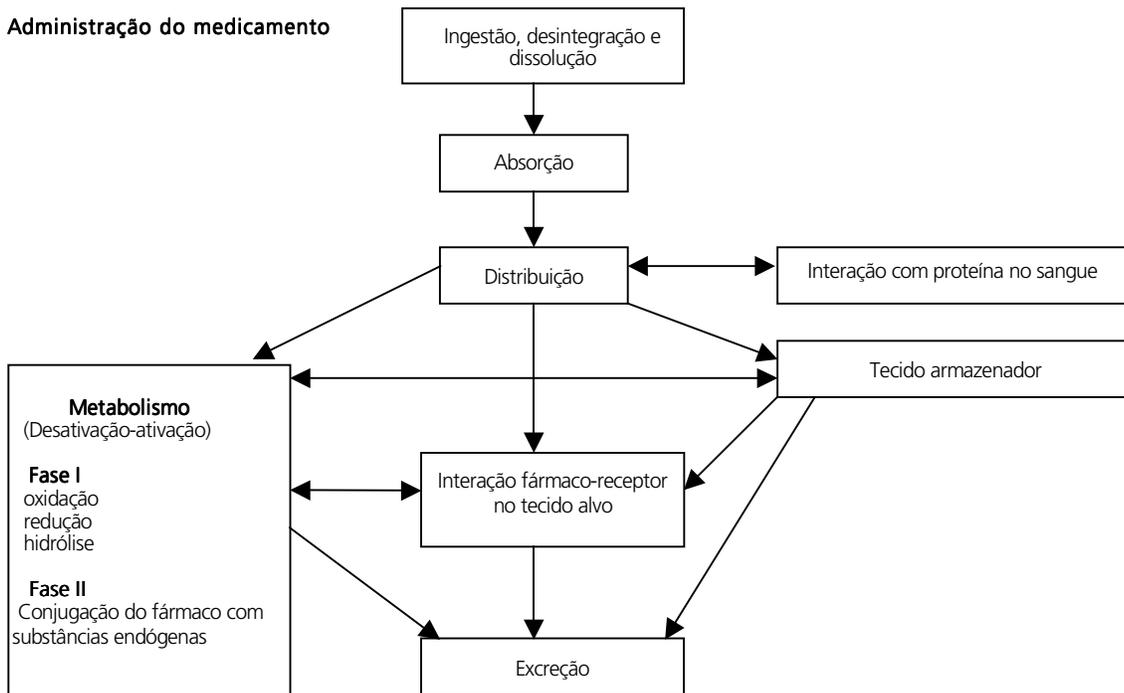


Figura 1. Esquema generalizado da biodisponibilidade dos fármacos.

as quais conduzem a modificações nas moléculas dos fármacos. A segunda corresponde àquelas que conjugam os grupos funcionais dos fármacos a moléculas endógenas. Estas reações são catalisadas por enzimas ou sistemas enzimáticos, sendo o fígado o principal local de metabolismo de compostos ativos, em função de seu amplo sistema microsomal. Outros órgãos e tecidos, como pulmões, rins, mucosa intestinal, pele e plasma sangüíneo, também podem participar deste processo (Silva, 1994).

O sistema de catálise do metabolismo oxidativo, dependente do citocromo P450, atua sobre uma ampla gama de substâncias endógenas, bem como sobre substâncias químicas estranhas, tais como fármacos, poluentes ambientais e carcinógenos. Modificações na atividade desse sistema pode alterar a resposta metabólica frente a estas substâncias (Anderson *et al.*, 1982; Anderson, 1988).

Há similaridades na absorção, mas as distribuições metabólicas do fármaco e do nutriente são diferentes (Figura 2). Os nutrientes entram no processo metabólico normal da célula também na forma de substrato para reações bioenergéticas, produzindo energia para contrabalançar a entropia ou na forma de co-fator para as reações anabólicas e catabólicas. Os fármacos, por sua vez, geralmente participam de reações que resultam

na modificação química, na atividade farmacológica e na sua excreção (Hayes & Borzelleca, 1985).

Fase Farmacodinâmica

Fase responsável pelo estudo das interações moleculares que regulam o reconhecimento molecular de um fármaco pelo receptor (Barreiro & Fraga, 2001). O resultado desta interação produz o efeito terapêutico, cuja resposta é variável e depende de diversos fatores individuais, além dos farmacocinéticos (Silva, 1994).

O conceito de biodisponibilidade, no sentido restrito, é o termo empregado para descrever a fração da dose administrada de um produto farmacêutico capaz de alcançar a circulação sistêmica e exercer ação terapêutica. Este parâmetro expressa a extensão e a velocidade das fases biofarmacêutica e farmacocinética da substância ativa (Reynolds, 1993).

INTERAÇÃO FÁRMACO-NUTRIENTE

As interações entre nutrientes e fármacos podem alterar a disponibilidade, a ação ou a

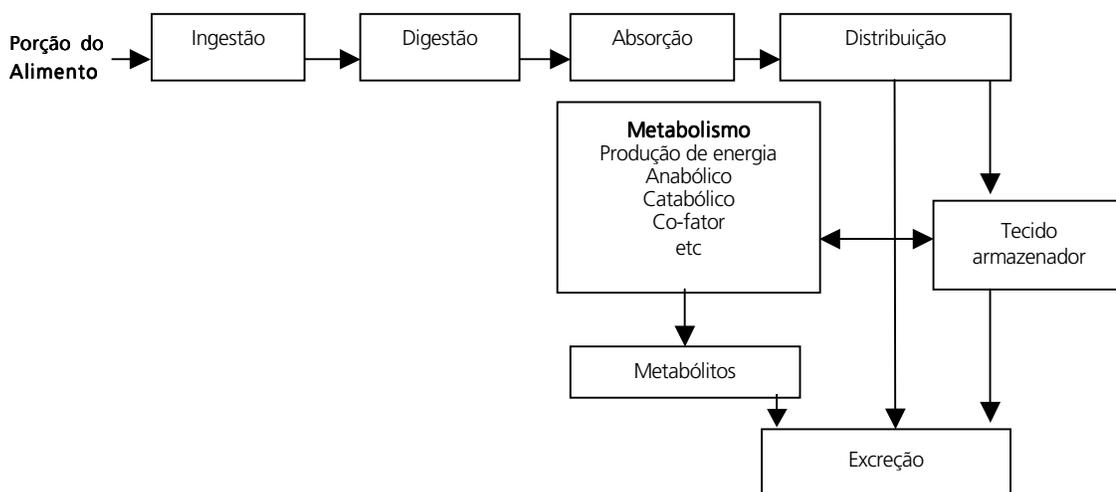


Figura 2. Etapas do processo de utilização de nutrientes. (Fonte-Hayes & Borzelleca, 1985).

toxicidade de uma destas substâncias ou de ambas. Elas podem ser físico-químicas, fisiológicas e patofisiológicas (Roe, 1985; Roe, 1993). Interações físico-químicas são caracterizadas por complexações entre componentes alimentares e os fármacos. As fisiológicas incluem as modificações induzidas por medicamentos no apetite, digestão, esvaziamento gástrico, biotransformação e *clearance* renal. As patofisiológicas ocorrem quando os fármacos prejudicam a absorção e/ou inibição do processo metabólico de nutrientes (Toothaker & Welling, 1980; Thomas, 1995).

O consumo de alimentos com medicamentos pode ter efeito marcante sobre a velocidade e extensão de sua absorção. A administração de medicamentos com as refeições, segundo aqueles que a recomendam, se faz por três razões fundamentais: possibilidade de aumento da sua absorção; redução do efeito irritante de alguns fármacos sobre a mucosa gastrintestinal; e uso como auxiliar no cumprimento da terapia, associando sua ingestão com uma atividade relativamente fixa, como as principais refeições (Gai, 1992; Kirk, 1995).

Entretanto, estes motivos são insuficientes para justificar este procedimento de forma generalizada, pois a ingestão de alimentos poderá afetar a biodisponibilidade do fármaco através de interações físico-químicas ou químicas (Gai, 1992; Roe, 1994; Thomas, 1995). Sendo afetada a biodisponibilidade, por modificação dos processos farmacocinéticos, ocorrerá alteração da farmacodinâmica e da terapêutica (Thomas, 1995). Assim, é de fundamental importância conhecer as substâncias ativas cuja velocidade de absorção e/ou quantidade são alteradas, bem como aquelas que não são afetadas pela presença de nutrientes (Toothaker & Welling, 1980). Estudos aprofundados com humanos sobre estes mecanismos têm sido realizados, com a finalidade de demonstrar mais precisamente os efeitos dos nutrientes sobre a biodisponibilidade dos fármacos (Radulovic *et al.*, 1995; Lavelle *et al.*, 1996).

Analgésicos e antiinflamatórios, por exemplo, são com frequência administrados com

alimentos. O objetivo é diminuir as irritações da mucosa gástrica provocadas, principalmente, pela administração destes medicamentos por tempo prolongado. De acordo com a maioria das pesquisas realizadas, os nutrientes diminuem a velocidade de absorção dos fármacos, provavelmente por retardarem o esvaziamento gástrico (Souich *et al.*, 1992).

O retardo na absorção de certos fármacos, quando ingeridos com alimentos, nem sempre indica redução da quantidade absorvida. Mas, provavelmente, poderá ser necessário um período maior para se alcançar sua concentração sanguínea máxima, interferindo na latência do efeito. Entretanto, substâncias que se complexam com nutrientes estão freqüentemente indisponíveis para absorção (Gai, 1992).

O sistema renal constitui uma das principais vias de excreção de fármacos, sendo importante no processo de interação. O pH urinário sofre variações conforme a natureza ácida ou alcalina dos alimentos ou de seus metabólitos. Assim, dietas ricas em vegetais, leite e derivados elevam o pH urinário, acarretando um aumento na reabsorção de fármacos básicos, como, por exemplo, as anfetaminas. No entanto, com fármacos de caráter ácido, como barbitúricos, verifica-se elevação da excreção. Por outro lado, ovos, carnes e pães acidificam a urina, tendo como conseqüência o aumento da excreção renal de anfetaminas e outros fármacos básicos (Trovato *et al.*, 1991; Basile, 1994).

A natureza das diferentes interações pode apresentar os seguintes caminhos (Truswell, 1975):

- alguns nutrientes podem influenciar no processo de absorção de fármacos;
- alguns nutrientes podem alterar o processo de biotransformação de algumas substâncias;
- alterações na excreção de fármacos podem ocorrer por influência de nutrientes;
- fármacos podem afetar o estado nutricional;

- o estado nutricional pode interferir sobre o metabolismo de certos fármacos, diminuindo ou anulando seu potencial terapêutico ou aumentando seu efeito tóxico.

PROCESSO ABSORTIVO

A influência dos nutrientes sobre a absorção dos fármacos depende do tipo de alimento, da formulação farmacêutica, do intervalo de tempo entre a refeição e sua administração e do volume de líquido com o qual ele é ingerido. (Welling, 1977; Welling, 1984; Williams *et al.*, 1993; Fleisher *et al.*, 1999).

O trato gastrointestinal representa o principal sítio de interação fármaco-nutriente, uma vez que o processo de absorção de ambos ocorre por mecanismos semelhantes e podem ser competitivos. A maioria das interações clinicamente significativas ocorrem no processo de absorção (Toothaker & Welling, 1980), segundo os estudos até hoje realizados.

A ingestão de alimentos é capaz de desencadear no trato digestivo a liberação de secreção que, por ação qualitativa e quantitativa dos sucos digestivos, age hidrolisando e degradando ligações químicas específicas, através da ação do ácido clorídrico e de enzimas específicas (Guyton, 1992). Portanto, substâncias sensíveis a pH baixo podem ser alteradas ou até inativadas pelo ácido gástrico quando ingeridas com alimentos (Toothaker & Welling, 1980), como, por exemplo no caso da inativação da penicilina e da eritromicina (Welling, 1978; Welling, 1984).

Paralelamente, o nutriente pode influenciar na biodisponibilidade do fármaco através da modificação do pH do conteúdo gastrointestinal, esvaziamento gástrico, aumento do trânsito intestinal, competição por sítios de absorção, fluxo sanguíneo esplâncnico e ligação direta do fármaco com componentes dos alimentos (Welling, 1984; Souich *et al.*, 1992).

Modificação do pH do conteúdo gastrointestinal: Após a ingestão de alimentos ou líquidos o pH de 1,5 do estômago se eleva para aproximadamente 3,0. Esta modificação pode afetar a desintegração das cápsulas, drágeas ou comprimidos e conseqüentemente a absorção do princípio ativo. O aumento do pH gástrico em função dos alimentos ou líquidos pode reduzir a dissolução de comprimidos de eritromicina ou de tetraciclina (Welling & Tse, 1982; Trovato, 1991). Por outro lado, medicamentos como a fenitoína ou o dicumarol desintegram-se mais facilmente com a alcalinização do pH gástrico (Welling, 1984). O pH também interfere na estabilidade, assim como na ionização dos fármacos, promovendo uma alteração na velocidade e extensão de absorção (Harrison *et al.*, 1992).

Velocidade do esvaziamento gástrico: A presença de alimentos no estômago contribui para o retardo do esvaziamento gástrico, devido aos sinais de retroalimentação duodenal, incluindo principalmente o reflexo enterogástrico e a retroalimentação hormonal. Portanto, a velocidade do esvaziamento do estômago é limitada pela quantidade de quimo que o intestino delgado pode processar (Guyton, 1992).

Refeições sólidas, ácidas, gordurosas, quentes, hipertônicas e volumes líquidos acima de 300 mL tendem a induzir um acentuado retardo do esvaziamento gástrico, enquanto refeições hiperprotéicas têm efeito menor neste processo (Welling, 1984; Guyton, 1992). Assim, a composição da dieta influencia o tempo de permanência dos fármacos no trato digestivo e, conseqüentemente, aumenta ou diminui a absorção dos mesmos.

O esvaziamento gástrico lento pode aumentar a absorção dos fármacos que se utilizam de mecanismos saturantes, isto é, há um prolongamento do tempo de contato do princípio ativo com a superfície de absorção, (Welling, 1984; Gai, 1992), facilitando-a difusão através da membrana celular.

Aumento da atividade peristáltica do intestino: A atividade peristáltica do intestino

delgado é provocada, em parte, pela entrada de quimo no duodeno e pelo fluxo gastroentérico. Este reflexo eleva o grau geral de excitabilidade do intestino delgado e também aumenta a motilidade e secreção (Guyton, 1992).

O aumento moderado da motilidade tanto pode favorecer a dissolução do medicamento, facilitando o contato das substâncias ativas com a superfície de absorção e otimizando, assim, a velocidade do processo (Toothaker & Welling, 1980), quanto pode diminuir a sua biodisponibilidade, em função da elevação da velocidade do trânsito intestinal.

Secreções de ácidos, enzimas e sais biliares aumentam na presença de alimentos. Os ácidos e sais biliares, pelas suas propriedades tensoativas, auxiliam a solubilização e favorecem a absorção de fármacos lipossolúveis (Toothaker & Welling, 1980; Basile, 1994). Os sais biliares também podem formar complexos não absorvíveis com substâncias como a colestiramina (Toothaker & Welling, 1980; Roe, 1985). De forma geral, as secreções podem ampliar a disponibilidade do fármaco, dependendo da sua natureza, ácida ou básica, da lipofilicidade ou da formulação do medicamento (Welling, 1984). É o caso, por exemplo, da griseofulvina, que tem sua absorção aumentada quando ingerida com dietas hiperlipídicas (Kirk, 1995).

Competição pelos sítios de absorção:

A presença de nutrientes pode constituir uma competição pelos sítios de absorção, cuja consequência dependerá de qual componente apresentar maior afinidade com este sítio. A levodopa (L-dopa), usada no tratamento da doença de Parkinson, tem ação terapêutica inibida por dieta hiperprotéica; entretanto, uma dieta hipoprotéica potencializa e estabiliza este efeito (Duvoisin & Sage, 1996). Esta alteração deve-se ao fato de os aminoácidos competirem com a levodopa tanto na absorção intestinal, quanto na penetração no cérebro (Welling, 1977).

Fluxo sanguíneo esplâncnico (FSE): A circulação esplâncnica é constituída pelo suprimento sanguíneo do trato gastrintestinal, baço

e pâncreas. A ingestão de alimentos aumenta o fluxo sanguíneo esplâncnico, e o grau de modificação depende do tipo e da quantidade da refeição ingerida. Dietas hiperprotéicas e hiperlipídicas elevam o FSE, o qual é maior para as grandes refeições do que para as pequenas. O aumento do FSE pós-prandial tem sido implicado na diminuição do efeito de primeira passagem, levando, portanto, à ampliação da disponibilidade sistêmica de um número de fármacos, incluindo alguns bloqueadores beta-adrenérgicos (Welling, 1989).

Ligação direta do fármaco com componentes dos alimentos (complexação): A interação fármaco-nutriente pode ocorrer por mecanismo de complexação, resultando na diminuição da sua disponibilidade. Os íons di e trivalentes (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+} e Fe^{3+}), presentes no leite e em outros alimentos, são capazes de formar quelatos não absorvíveis com as tetraciclina, ocasionando a excreção fecal dos minerais, bem como do fármaco (Welling, 1977; Welling, 1984).

No anexo estão listados os fármacos mais comumente prescritos e suas respectivas interações com nutrientes, bem como as recomendações quanto a sua administração.

INTERFERÊNCIA DO ESTADO NUTRICIONAL NA BIODISPONIBILIDADE DOS FÁRMACOS

As deficiências nutricionais resultam de quantidades de nutrientes essenciais ingeridas inadequadamente, o que acarreta precariedade do estado nutricional. Este, por sua vez, pode afetar a ação do fármaco, por alterar a absorção, a distribuição, a biotransformação e a excreção, influenciando, portanto, a resposta terapêutica (Krishnaswamy *et al.*, 1981; Hoyumpa & Schenker, 1982). Provavelmente, o fator mais importante do regime alimentar no metabolismo de compostos ativos é a quantidade de proteína na dieta. Um regime alimentar com elevado teor de proteína e baixo teor de carboidrato aumenta

a velocidade do metabolismo do fármaco, enquanto dieta com baixo teor de proteína e alto teor de carboidrato favorece o efeito oposto (Roe, 1978; Roe, 1984b).

A proteína e outros nutrientes podem influenciar a atividade enzimática do citocromo P450 microsomal hepático no homem. Desta forma, a meia-vida plasmática de vários fármacos pode ser alterada em função dos nutrientes oferecidos pela dieta, aumentando ou reduzindo a atuação deste importante sistema enzimático (Anderson *et al.*, 1982; Roe, 1984b; Basile, 1994). Micronutrientes (zinco, magnésio, ácido ascórbico e riboflavina) apresentam papel de grande relevância na metabolização hepática de fármacos (Insogna *et al.*, 1980; Hoyumpa & Schenker, 1982), como é o caso do zinco, essencial para enzimas específicas associadas às fases I e II no processo de biotransformação.

INTERFERÊNCIA DO FÁRMACO NO ESTADO NUTRICIONAL

Os fármacos podem modificar o metabolismo de nutrientes. Estas interações normalmente resultam em alteração do estado nutricional (Trovato *et al.*, 1991), sendo imprescindível o controle do uso de substâncias produtoras de efeitos prejudiciais à nutrição, como, por exemplo, o metotrexato e a ciclosporina, que danificam a mucosa intestinal, diminuindo a absorção de cálcio (Roe, 1984a).

No tratamento de doenças crônicas, o uso prolongado de medicamentos pode provocar a perda de nutrientes. Nestes casos, a suplementação dietética é necessária para restabelecer as condições nutricionais normais do paciente.

A alteração causada pelas substâncias ativas na absorção de nutrientes pode ser primária ou secundária. A má absorção primária induzida por medicamentos é uma conseqüência dos efeitos diretos dos agentes farmacológicos sobre a mucosa ou sobre o processo intraluminal (Tabela 2). A má absorção secundária é causada pelo pobre

estado fisiológico ou, ainda, pela interferência do fármaco sobre o metabolismo de um nutriente que, por sua deficiência, poderá ocasionar a má absorção de outros (Roe, 1984a; Trovato *et al.*, 1991).

Substâncias como antiácidos, laxativos e antibióticos (Tabela 2) podem causar a perda de nutrientes. O uso prolongado de laxativos estimulantes como bisacodil induz o aumento da velocidade do trânsito intestinal e conseqüentemente reduz a absorção de glicose, proteína, sódio, potássio e algumas vitaminas, enquanto o uso excessivo daqueles que contêm fenolftaleína diminui a absorção de vitaminas C e D (Roe, 1978; Roe, 1984b).

Grandes doses de óleo mineral interferem na absorção de vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K), β -caroteno, cálcio e fosfatos, devido à barreira física e/ou diminuição do tempo de trânsito intestinal (Clark *et al.*, 1987; Trovato *et al.*, 1991). O metabolismo da vitamina D, cálcio e fosfatos está inter-relacionado, ou seja, a deficiência de uma destas substâncias poderá conduzir a anormalidades metabólicas, caracterizando má absorção secundária (Yamreudeewong *et al.*, 1995). O uso excessivo de óleo mineral pode provocar raquitismo em crianças e osteomalacia em adultos, por deficiência de cálcio (Roe, 1978; Insogna *et al.*, 1980).

Aumento na excreção de minerais ocorre com o uso prolongado ou com a ingestão de altas doses de diuréticos. A furosemida, diurético de alça, acarreta perda de potássio, magnésio, zinco e cálcio (Roe, 1984b).

O PACIENTE IDOSO

A ingestão de nutrientes como proteínas, lipídeos, minerais e vitaminas em quantidade e qualidade adequadas é importante para a manutenção do estado nutricional. No idoso, o requerimento nutricional é diferenciado, em virtude, principalmente, da diminuição do metabolismo basal, aliada na maioria das vezes ao sedentarismo.

Tabela 2. Problemas de absorção intestinal primária causados por influência de fármacos.

Fármacos	Perda de nutrientes	Mecanismos/efeitos	Referências
Antiácidos			
Hidróxido de alumínio Carbonato de cálcio Bicarbonato de sódio Trisilicato de magnésio	Lipídeos, folacina, K, Ca, P	↑ pH, modifica a solubilidade; forma complexos; ↓ absorção	Roe (1985)
Laxativos			
Óleo mineral	Caroteno, vitaminas A, D, K, lipídeos	Cria barreira física para absorção; solubiliza nutrientes; ↑ trânsito intestinal	Clark <i>et al.</i> (1987)
Fenofaleína	Vitaminas A, E, K, D, lipídeos e cálcio	↑ trânsito intestinal; ↓ tempo de permanência; ↓ vilosidades intestinais; ↓ absorção	Roe (1978)
Bisacodil	Lipídeos, Na, K, Ca	Estimula diretamente a motilidade intestinal; ↓ tempo de permanência; ↓ absorção no cólon	Kirk (1995)
Antibióticos			
Neomicina Isoniazida	Lipídeos, Na, K, Ca, Fe, Vitaminas B ₁₂ , B ₆	Danifica a mucosa; ↓ vilosidades intestinais; precipita sais biliares; provoca esteatorréia; ↓ atividade da lipase pancreática	Melander <i>et al.</i> (1976); Pellock <i>et al.</i> (1985)
Tetraciclina	Cálcio e ferro	↓ absorção por ligações com íons cálcio ou sais de ferro (forma quelatos)	Roe (1984b); Neuvonen & Turakka (1974)
Agente Hipocolesterolêmico			
Colestiramina, colestipol clofibrato	Lipídeos, Fe, vitaminas A, K, D, B ₁₂	Provoca perda de apetite; liga-se com ácidos bilíares e nutrientes; ↓ absorção	Roe (1985)

Nota: ↓ diminui; ↑ aumenta.

Modificações fisiológicas, como as descritas no Quadro 1, não sendo adequadamente avaliadas, podem afetar o estado nutricional do idoso (Varma, 1994). Portanto, para a preservação da integridade estrutural e funcional de seu organismo, é preciso monitorar suas necessidades e condições nutricionais, o que pode ser feito através de alimentação, de medidas antropométricas, de exames bioquímicos, da avaliação clínica e da análise de fatores socioeconômicos e ambientais, como, por exemplo, a instabilidade emocional, a proximidade da família e dos amigos e o abuso de álcool ou de medicamentos (Munro *et al.*, 1987).

Os problemas nutricionais e as reações medicamentosas, no idoso, advêm das alterações próprias do processo de senescência e de fatores diversos (Quadro 2) (Roe, 1985).

A probabilidade de prescrição medicamentosa para o idoso é maior, quando comparada com outras faixas etárias, em virtude do tratamento de doenças crônicas e/ou agudas intercorrentes (Varma, 1994; Schumann, 1999). Ele pode vir a ingerir de 3 a 10 medicamentos/dia, elevando o risco de indução da deficiência nutricional (Varma, 1994).

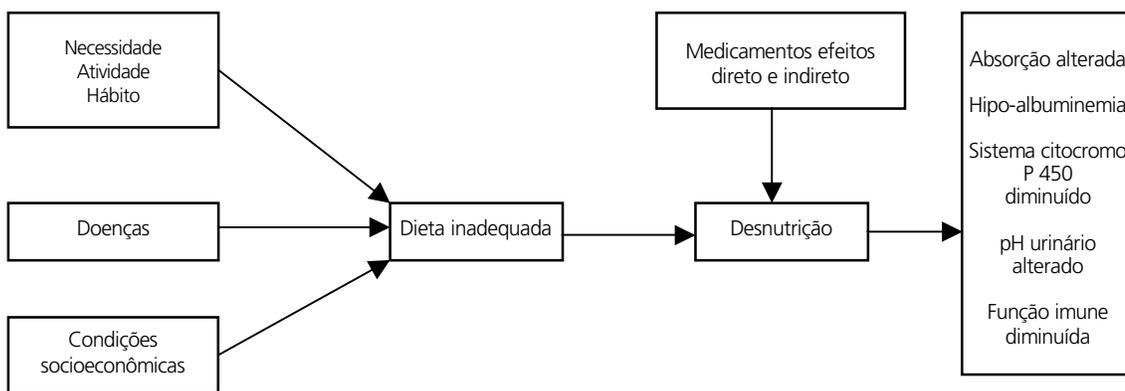
Comumente o idoso tem como prática a automedicação, para alívio dos sintomas relacionados à doença ou a outro problema qualquer de saúde, vinculados ou não com a idade. Os medicamentos de venda livre ingeridos por ele com frequência são os laxativos, os anti-histamínicos, as vitaminas, os minerais, os analgésicos e os antiácidos, os quais, quando consumidos de forma abusiva, causam efeitos adversos sobre o apetite e o estado nutricional (Roe, 1994; Schumann, 1999).

Quadro 1. Modificações fisiológicas que afetam o estado nutricional do idoso.

Músculo magro é substituído por gordura (mesmo sem ganho de peso)
 Ocorrem modificações na atividade enzimática e nos componentes das secreções gástricas
 Atividade da amilase salivar é freqüentemente reduzida
 Enzimas de atividade proteolítica podem estar diminuídas
 Atividades das amilase e lipase pancreáticas podem estar diminuídas
 Hipocloridria e acloridria são freqüentes
 Tolerância à glicose tende a diminuir
 Fluxo sanguíneo renal e velocidade de filtração glomerular estão reduzidas mesmo na ausência de doença renal

Quadro 2. Fatores que acarretam problemas nutricionais no idoso.

Cronicidade e multiplicidade das doenças, as quais aumentam as chances da ingestão de vários medicamentos por um longo período de tempo
 Aplicação errônea de medicamento devido a: (a) falta de informações, (b) confusão mental, (c) diminuição do sensorio, (d) decisão pessoal, e (f) problemas econômicos
 Retardo no metabolismo e eliminação de fármacos
 Uso de medicamentos de venda livre
 Tomar medicação indicada por terceiros
 Ingestão de álcool com o medicamento
 Incompatibilidade alimento-medicamento
 Interação nutriente-fármaco

**Figura 3.** Fatores que induzem a desnutrição no idoso e alterações decorrentes.

Na Espanha, de acordo com dados do Encontro Nacional de Saúde, 23% da população adulta e 21% da população infantil fazem uso da automedicação (Gil Esparza, 1997). Segundo Teresi & Morgan (1994) no ano 2010 metade do total dos medicamentos que a população dos Estados Unidos consumirá não será prescrita diretamente pelo médico.

Os medicamentos utilizados pelo idoso podem ser mais ou menos absorvidos, dependendo das condições de consumo, ou seja, se associados ou não às refeições, bem como do seu estado nutricional (Roe, 1984a; Chen *et al.*,

1985). Por outro lado, as deficiências nutricionais podem ocorrer por indução medicamentosa, sendo as mais freqüentes as depleções de vitaminas e de minerais (Flodim, 1990; Murray & Healy, 1991).

Medicamentos podem causar um estado nutricional insatisfatório em pacientes idosos por diferentes mecanismos. Em contrapartida, a condição nutricional inadequada pode alterar a ação do fármaco. A digoxina, importante agente terapêutico no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva, possui propriedade anorexígena, além de causar náuseas e vômitos. O uso concomitante com diurético facilita a perda

não somente de sódio, mas também de potássio, magnésio e cálcio. Em mulheres na menopausa a perda de cálcio aumenta o risco de osteoporose (Roe, 1993). A Figura 3 ilustra fatores que levam à desnutrição suas conseqüências, as quais acarretam modificações na ação, efeito e utilização do medicamento (Basile, 1988).

A idade exerce uma grande influência no processo farmacocinético do fármaco e, portanto, o idoso representa uma população de grande risco quanto à interação fármaco-nutriente.

Em síntese, Basile (1994) comenta com muita propriedade:

"O conhecimento prévio das características do paciente (necessidades, idade, funções fisiológicas, estado nutricional, hábitos de alimentação), da doença (crônica, aguda ou ambas) e do medicamento (eficácia, margem de segurança, posologia, modo e tempo de utilização) constitui conduta ética que, com certeza, cerceia os riscos advindos das interações entre fármacos e alimentos".

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao final da década de 90, verifica-se uma vasta literatura demonstrando como os constituintes dos alimentos podem influenciar a biodisponibilidade de fármacos e vice-versa. Entretanto, depara-se com a falta de informações de ordem prática, em programas hospitalares, os quais ajudariam muito a equipe de saúde e, principalmente, os usuários de medicamentos de uso contínuo, portadores de doenças crônicas degenerativas, idosos e aqueles com estado nutricional insatisfatório.

Muitos dos efeitos adversos observados ao longo da vida de um indivíduo não são documentados ou, então, são simplesmente entendidos como conseqüências do medicamento, não se considerando o processo de interação fármaco-nutriente.

No Brasil, não existe um programa de educação e acompanhamento do paciente em hospitais, universitários e não universitários, envolvendo este assunto.

Nos países de Primeiro Mundo, a exemplo dos Estados Unidos, são poucos os hospitais que possuem programa de educação e acompanhamento, com o objetivo de determinar a extensão destes processos, os quais ocorrem no dia-a-dia. Programas de monitorização ajudariam a detectar e prevenir problemas potencialmente sérios de interação fármaco-nutriente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDERSON, K.E., CONNEY, A.H., KAPPAS, A. Nutrition and oxidative drug metabolism in man: relative influence of dietary lipids, carbohydrate, and protein. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, St. Louis MO, v.26, n.4, 493-501, 1979.
- ANDERSON, K.E., CONNEY, A.H., KAPPAS, A. Nutritional influences on chemical biotransformations in humans. *Nutrition Reviews*, New York, v.40, n.6, p.161-171, 1982.
- ANDERSON, K.E. Influences of diets and nutrition on clinical pharmacokinetics. *Clinical Pharmacokinetics*, Auckland, v.14, n.6, p.325-346, 1988.
- BARREIRO, E.J., FRAGA, C.A.M. *Química medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos*. Porto Alegre : Artmed, 2001. 243p.
- BASILE, A.C. Implicações clínicas das interferências alimento-medicamento-alimento na geriatria. *Folha Médica*, Rio de Janeiro, v.97, n.3, p.187-193, 1988.
- BASILE, A.C. Fármaco e alimentos. In: SEIZI-OGA, I., AULUS, C.B. (Ed.). *Medicamentos e suas interações*. São Paulo : Atheneu, 1994. p.157-188.
- CHEN, L.H., LIU, S., COOK NEWELL, M.E., BARNES, K. Survey of drug use by the elderly and possible impact of drugs on nutritional status. *Drug-Nutrition Interaction*, New York, v.3, n.2, p.73-86, 1985.

- CLARK, J.H., RUSSEL, G.J., FITZGERALD, J.F., NAGAMORI, K.E. Serum beta-carotene, retinol, and alpha-tocopherol levels during mineral oil therapy for constipation. *American Journal of Diseases of Children*, Chicago, v.141, n.11, p.1210-1212, 1987.
- DUPUIS, L.L., KOREN, G., SILVERMAN, E.D., LAXER, R.M. Influence of food on the bioavailability of oral methotrexate in children. *Journal of Rheumatology*, Toronto, v.22, n.8, p.1570-1573, 1995.
- DUVOISIN, R.C., SAGE, J. *Parkinson's Disease: a guide for patient and family*. 4.ed. Philadelphia : Lippincott-Raven, 1996.
- FLEISHER, D., CHENG, L., ZHOU, Y., PAO, L.H., KARIM, A. Drug, meal and formulation interaction influencing drug absorption after oral administration: clinical implication. *Clinical Pharmacokinetics*, Auckland, v.36, n.3, p.233-254, 1999.
- FLODIM, N.W. Micronutrient supplements: toxicity and drug interactions. *Progress in Food and Nutrition Science*, Oxford, v.14, n.4, p.277-331, 1990.
- GAI, M.N.H. Los alimentos como factor de modificación de la absorción de medicamentos: *In: SIMPOSIO INTERNACIONAL DE BIODISPONIBILIDAD DE MEDICAMENTOS Y COLOQUIO SOBRE RELACIÓN UNIVERSIDAD E INDUSTRIA*, 2., 1992, Santiago de Chile. *Anais...* Santiago de Chile : Universidad de Chile, 1992. p.227-232.
- GIL ESPARZA, A.M. Interacciones alimento-medamento y autocuidado. *Alimentaria*, v.35, n.282, p.19-25, 1997.
- GUYTON, A.C. *Tratado de fisiología médica*. 8.ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 1992. 862p.
- HALSAS, M., HIETALA, J., VESKI, P., JURJENSON, H., MARVOLA, M. Morning versus evening dosing of ibuprofen using conventional and time-controlled release formulations. *International Journal of Pharmaceutics*, Amsterdam, v.189, n.2, p.179-185, 1999.
- HAMAGUCHI, T., SHINKUMA, D., IRIE, T. Effect of a high-fat meal on the bioavailability of fenitoina in a commercial powder with a large particle size. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy, and Toxicology*, Munchen, v.31, n.7, p.326-330, 1993.
- HARRISON, L.I., RIEDEL, D.J., ARMSTRONG, K.E., GOLDLUST, M.B., EKHOLM, B.P. Effect of food on salsalate absorption. *Therapeutic Drug Monitoring*, New York, v.14, n.2, p.87-91, 1992.
- HAYES, J.R., BORZELLECA, J.F. Nutrient interaction with drugs and other xenobiotics. *Journal of the American Dietetic Association*, Chicago, v.85, n.3, p.335-339, 1985.
- HOYUMPA, A.M., SCHENKER, S. Major drug interactions: effect of liver disease, alcohol, and malnutrition. *Annual Review of Medicine*, Palo Alto, v.33, p.113-149, 1982.
- INSOGNA, K.L., BORDLEY, D.R., CARO, J.E., LOCKWOOD, D.H. Osteomalacia and weakness from excessive antacid ingestion. *JAMA*, Chicago, v.244, n.22, p.2544-2546, 1980.
- JOHNSON, B.F., O'GRADY, J., SABEY, G.A., BYE, C. Effect of a standard breakfast on digoxin absorption in normal subjects. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, St. Louis MO, v.23, n.3, p.315-319, 1978.
- KEMPSTER, P.A., WAHLQVIST, M.L. Dietary factors in the management of parkinson's disease. *Nutrition Reviews*, New York, v.52, n.2, p.51-58, 1994.
- KIRK, J. Significant drug-nutrient interactions. *American Family Physician*, Kansas City MO, v.51, n.5, p.175-1182, 1995.
- KRISHNASWAMY, K., USHASRI, V., NAIDU, A.N. The effect of malnutrition on the pharmacokinetics of phenylbutazone. *Clinical Pharmacokinetics*, Auckland, v.6, p.152-159, 1981.
- LASSWELL, A.B., LORECK, E.S. Development of a program in accord with JCAHO standards for counseling on potential drug-food interactions. *Journal of the American Dietetic Association*, Chicago, v.92, n.9, p.1124-1125, 1992.
- LAVELLE, J., FOLLANSBEE, S., TRAPNELL, C.B., BUHLES, W.C., GRIFFY, K.G., JUNG, D., DORR, A., CONNOR, J. Effect of food on the relative bioavailability of oral ganciclovir. *Journal of Clinical Pharmacology*, Hagerstown MD, v.36, n.3, p.238-241, 1996.
- LIEDHOLM, H., WAHLIN-BOLL, E., MELANDER, A. Mechanisms and variations in the food effect on

- propranolol bioavailability. *European Journal of Clinical Pharmacology*, Berlin, v.38, n.5, p.469-475, 1990.
- McCRACKEN, G.H., GINSBURG, C.M., CLAHSSEN, J.C., THOMAS, M.L. Pharmacology evaluation of orally administered antibiotics in infants and children: effect of feeding on bioavailability. *Pediatrics*, Evanston IL, v.62, n.5, p.738-743, 1978.
- MELANDER, A., DANIELSON, K., HANSON, A. Reduction of isoniazid bioavailability in normal men by concomitant intake of food. *Acta Medica Scandinavica*, Oslo, v.200, n.1/2, p.93-97, 1976.
- MELANDER, A., DANIELSON, K., HANSON, A., RUDELL, B., SCHERSTÉN, B., THULIN, T., WHALIN, E. Enhancement of hydralazine bioavailability by food. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, St. Louis MO, v.22, n.1, p.104-107, 1977.
- MELANDER, A., LIEDHOLM, H., McLEAN, A. Concomitant food intake does enhance the bioavailability and effect of hydralazine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, St. Louis MO, v.38, n.4, p.475-476, 1985.
- MUNRO, H.N., SUTER, P.M., RUSSELL, R.M. Nutrition Requirements of the elderly. *Annual Review of Nutrition*, Palo Alto, v.7, p.23-49, 1987.
- MURRAY, J.J., HEALY, M.D. Drug-mineral interaction: a new responsibility for the hospital dietitian. *Journal of the American Dietetic Association*, Chicago, v.91, n.1, p.66-73, 1991.
- NEUVONEN, P.J., TURAKKA, H. Inhibitory effect of various iron salts on the absorption of tetracycline in man. *European Journal of Clinical Pharmacology*, Berlin, v.7, p.357-360, 1974.
- NEUVONEN, P.J., KIVISTO, K.T., LEHTO, P. Interference of dairy products with the absorption of ciprofloxacin. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, St. Louis MO, v.50, n.5, p.498-502, 1991.
- OHMAN, K.P., KAGEDAL, B., LARSSON, R., KARLBERG, B.E. Pharmacokinetics of captopril and its effects on blood pressure during acute and chronic administration and in relation to food intake. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, New York, v.7, p.20-24, 1985. Supplement 1.
- OLIVEIRA, G.G. A Interação fármaco-nutriente sua importância na terapêutica. *A Folha Médica*, Rio de Janeiro, v.102, n.4, p.137-142, 1991.
- PELLOCK, J.M., HOWELL, J., KENDING, E.L., BAKER, H. Pyridoxine deficiency in children treated with isoniazid. *Chest*, Park Ridge IL, v.87, n.5, p.658-661, 1985.
- QATO, M.K., MOHAMMED, F.A. Effect of food on the comparative bioavailability of two commercially available sustained-release tablet formulations containing nifedipine. *STP Pharma Sciences*, Paris, v.8, n.6, p.369-373, 1998.
- RADULOVIC, L.L., CILLA, D.D., POSVAR, E.L., SEDMAN, A.J., WHITFIELD, L.R. Effect of food on the bioavailability of atorvastatin, an HMG-COA reductase inhibitor. *Journal of Clinical Pharmacology*, Hagerstown MD, v.35, n.10, p.990-994, 1995.
- RANDINITIS, E.J., SEDMAN, A.J., WELLING, P.G., KINKEL, A.W. Effect of a high-fat meal on the bioavailability of a polymer-coated erythromycin particle tablet formulation. *Journal of Clinical Pharmacology*, Hagerstown MD, v.29, n.1, p.79-84, 1989.
- REYNOLDS, J.E.F. *Martindale: the extra pharmacopeia*. 30.ed. London : Pharmaceutical Press, 1993. 2363p.
- ROE, D.A. Drugs, diets and nutrition. *American Pharmacy*, Washington DC, v.18, n.10, p.62-64, 1978.
- ROE, D.A. Nutrient and drug interactions. *Nutrition Reviews*, New York, v.42, n.4, p.141-154, 1984a.
- ROE, D.A. Therapeutic significance of drug-nutrient interactions in the elderly. *Pharmacological Reviews*, Baltimore, v.36, n.2, p.109, 1984b.
- ROE, D.A. Geriatric Nutrition. In: ROE, D.A. Therapeutic effects of drug-nutrient interactions in the elderly. *Journal of the American Dietetic Association*, Chicago, v.85, n.2, p.174-178, 181, 1985.
- ROE, D.A. Drug and food interaction as they affect the nutrition of older individuals. *Aging Clinical and Experimental Research*, Milano, v.5, n.2, p.S51-S53, 1993. Supplement 1.
- ROE, D.A. Medications and nutrition in the elderly. *Primary Care*, Philadelphia, v.21, n.1, p.135-147, 1994.
- SATO, J., NAKATA, H., OWADA, E., KIKUTA, T., UMETSU, M., ITO, K. Influence of usual intake of dietary caffeine on single-dose kinetics of theophylline in

- healthy human subjects. *European Journal of Clinical Pharmacology*, Berlin, v.44, n.3, p.295-298, 1993.
- SCHUMANN, K. Interaction between drug and vitamins at advanced. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, Bern, v.69, n.3, p.173-178, 1999.
- SELF, T.H., CHRISMAN, C.R., BACIEWICZ, A.M., BRONZE, M.S. Isoniazid drug and food interactions. *American Journal of the Medical Sciences*, Philadelphia, v.317, n.5, p.304-311, 1999.
- SILVA, P. *Farmacologia*. 4.ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 1994. 1450p.
- SOUICH, P., CAILLÉ, G., PERREAULT, S. Influencia de los alimentos sobre la biodisponibilidad de los medicamentos. In: SIMPOSIO INTERNACIONAL DE BIODISPONIBILIDAD DE MEDICAMENTOS Y COLOQUIO SOBRE RELACIÓN UNIVERSIDAD E INDUSTRIA, 1., 1992, Santiago de Chile. *Anais...* Santiago de Chile : Universidad de Chile, 1992. p.53-69.
- SWEET, R.A., BROWN, E.J., HEIMBERG, R.G. Monoamine oxidase inhibitor dietary restrictions: what are we asking patients to give up? *Journal of Clinical Psychiatry*, Memphis TN, v.56, n.5, p.196-210, 1995.
- TERESI, M.E., MORGAN, D.E. Attitudes of healthcare professionals toward patient counseling on drug-nutrient interactions. *Annals of Pharmacotherapy*, Cincinnati, v.28, n.5, p.576-579, 1994.
- THOMAS, J.A. Drug-nutrient interactions. *Nutrition Reviews*, New York, v.53, n.10, p.271-282, 1995.
- TOOTHAKER, R.D., WELLING, P.G. The effect of food on drug bioavailability. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, Palo Alto, v.20, p.173-199, 1980.
- TROVATO, A., NUHLICEK, D.N., MIDTLING, J.E. Drug-nutrient interactions. *American Family Physician*, Kansas City MO, v.44, n.5, p.1651-1658, 1991.
- TRUSWELL, A.S. Nutrients in pharmacological doses, and adverse effects of foods in patients taking certain drugs. *Journal of Science of Food and Agriculture*, Sussex, v.26, n.7, p.1054-1074, 1975.
- VARMA, R.J. Risk for drug-induced malnutrition is unchecked in elderly patients in nursing homes. *Journal of the American Dietetic Association*, Chicago, v.94, n.2, p.192-194, 1994.
- WELLING, P.G. Influence of food and diet on gastrointestinal drug absorption: a review. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, New York, v.5, n.4, p.291-334, 1977.
- WELLING, P.G. Bioavailability of erythromycin stearate: influence of food and fluid. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Washington DC, v.67, n.6, p.764-766, 1978.
- WELLING, P.G., TSE, F.L.S. The influence of food on absorption of antimicrobial agents. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, London, v.9, p.7-27, 1982.
- WELLING, P.G. Interactions affecting drug absorption. *Clinical Pharmacokinetics*, Auckland, v.9, n.5, p.404-434, 1984.
- WELLING, P.G. Effects of food on drug absorption. *Pharmacology and Therapeutics*, Oxford, v.43, n.3, p.425-441, 1989.
- WESSEL, J.C., KOELEMAN, H.A., BONESCHANS, B., STEYN, H.S. Different types of breakfast and paracetamol absorption. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy, and Toxicology*, Munchen, v.30, n.6, p.208-213, 1992.
- WILLIAMS, L., DAVIS, J.A., LOWENTHAL, D.T. The influence of food on the absorption and metabolism of drugs. *Clin. Nutr.*, v.77, n.4, p.815-829, 1993.
- WIX, A.R., DOERING, P.L., HATTON, R.C. Drug-nutrition counseling programs in teaching hospitals. *American Journal of Hospital Pharmacy*, Washington DC, v.49, n.4, p.855-860, 1992.
- YAMREUDEEWONG, W., HENANN, N.E., FAZIO, A., LOWER, D.L., CASSIDY, T. Drug-food interaction in clinical practice. *Journal of Family Practice*, East Norwalk CT, v.40, n.4, p.376-384, 1995.
- ZENT, C., SMITH, P. Study of the effect of concomitant food on the bioavailability of rifampicin, isoniazid and pyrazinamide. *Tubercle and Lung Disease*, v.76, n.2, p.109-113, 1995.

Recebido para publicação em 15 de março de 2000 e aceito em 23 de agosto de 2001.

ANEXO

INFLUÊNCIA DOS ALIMENTOS/NUTRIENTES NO PROCESSO DE ABSORÇÃO E DE BIOTRANSFORMAÇÃO DE FÁRMACOS

Fármacos	Alimentos/Nutrientes	Mecanismos/Efeitos	Recomendações	Referências
Antimicrobianos				
Rifampicina	Refeição regular	Retarda o esvaziamento gástrico, a liberação e a dissolução; ↓ absorção	Administrar 2h antes ou 3h após as refeições	Zent & Smith (1995)
Eritromicina -base e estearato	Refeição regular; dieta hiperlipídica	Retarda o esvaziamento gástrico, a liberação e a dissolução; ↓ absorção	Administrar 2h antes ou 3h após as refeições ou usar preparações que não são afetadas pelos alimentos	Welling (1984) Randinitis <i>et al.</i> (1989)
Ampicilina	Refeição regular	Retarda o esvaziamento gástrico; ↓ absorção	Administrar 1h antes ou 2h após as refeições	Kirk (1995) Welling (1984)
Ciprofloxacina	Leite, iogurte, alimentos ricos em Fe, Mg, Zn, Ca	↓ absorção por complexação com cátions divalentes	Administrar 2h antes ou 3h após as refeições	Neuvonen <i>et al.</i> (1991)
Tetraciclina	Refeição regular	Retarda o esvaziamento gástrico, a liberação e a dissolução; cria barreira física; ↓ absorção	Administrar 2h antes ou 3h após as refeições	Roe (1984)
	Leite, iogurte, alimentos ricos em Fe, Mg, Ca	↓ absorção por complexação com cátions divalentes	Administrar 2h antes ou 3h após as refeições	Welling (1977; 1984)
Griseofulvina	Dieta hiperlipídica	↑ excreção de sais biliares; ↑ solubilidade; ↑ absorção	Administrar com as refeições	Kirk (1995) Thomas (1995)
Isoniazida	Refeição regular	Retarda o esvaziamento gástrico; ↑ pH gástrico; ↓ a solubilidade e a absorção.	Administrar com estômago vazio, se tolerado	Self <i>et al.</i> (1999)
Cefalosporinas	Refeição regular	Altera a motilidade e o tempo de trânsito no trato GI, reduzindo e retardando o nível sérico do antibiótico	Administrar 2h antes ou 3h após as refeições	McCraken <i>et al.</i> (1978)
Cardiovasculares/diuréticos				
Digoxina	Refeição regular	Altera o tempo de trânsito gastrointestinal e a motilidade; ↓ velocidade de absorção	Administrar 2h antes ou 3h após as refeições ↓ os efeitos colaterais (náuseas, vômitos)	Welling (1977) Johnson <i>et al.</i> (1978)
Captopril	Refeição regular	↓ absorção; ↓ efeito terapêutico	Administrar 2h ou 3h após as refeições	Ohman <i>et al.</i> (1985)
Nifedipina	Dieta hiperlipídica	↑ a velocidade e a extensão da absorção; ↑ incidência de efeitos colaterais (dor de cabeça, tonteira, etc.).	Administrar fora das refeições ↓ incidência dos efeitos colaterais	Qato & Mohammed (1998)
Propranolol	Dieta hiperprotéica	↓ fase I da biotransformação hepática; ↑ fluxo sanguíneo esplâncnico; ↑ absorção	Administrar 2h ou 3h após as refeições	Liedholm <i>et al.</i> (1990)
Hidralazina	Refeição regular	↓ 1º passo do metabolismo; bloqueia a biotransformação enzimática no trato GI; ↑ absorção	Administrar 2h ou 3h após as refeições	Melander <i>et al.</i> (1977) Melander <i>et al.</i> (1985)

Fármacos	Alimentos/Nutrientes	Mecanismos/Efeitos	Recomendações	Referências
Broncodilatadores				
Teofilina	Dietas hiperprotéicas e hipoglicídicas	↑ atividade do citocromo P450; ↓ meia-vida plasmática do medicamento; ↓ tempo de efeito	Ingerir dieta equilibrada	Anderson <i>et al.</i> (1979)
Teofilina	Café, chá, outras bebidas contendo cafeína	Parte da cafeína é convertida em teofilina com ↑ da sua concentração, ocorrendo saturação enzimática e prejudicando etapas de biotransformação e eliminação	Ingestão moderada de cafeína	Sato <i>et al.</i> (1993)
Antiparkinsonianos				
Levodopa	Dieta hiperprotéica	Há competição entre o fármaco e aminoácidos pela absorção através da mucosa intestinal e do cérebro.	Monitorar a resposta clínica e evitar dietas hiperprotéicas se oportuno	Kempster & Wahlqvist (1994)
Antipiréticos, analgésicos e anti-inflamatórios				
Ac. acetilsalicílico	Refeição regular; leite; vegetais	Modifica pH gástrico; ↓ solubilidade; ↓ a velocidade e a extensão da absorção	Apesar da diminuição da absorção, a recomendação clínica é de administrar com alimentos para ↓ irritação gástrica	Harrison <i>et al.</i> (1992)
Ibuprofeno	Refeição regular	Retarda a absorção.	Administrar com alimentos para ↓ irritação gástrica	Halsas <i>et al.</i> (1999)
Paracetamol	Dietas hiperlipídicas	↓ a liberação e a dissolução; ↓ a velocidade e a extensão da absorção	Administrar 2h antes ou 3h após as refeições	Wessel <i>et al.</i> (1992)
Anticonvulsivantes				
Fenitoína	Refeição regular e dieta hiperlipídica	Retarda o esvaziamento gástrico; ↑ produção de bile, favorecendo a dissolução, e ↑ absorção	Administrar com as refeições ou com leite para prevenir irritação gastrintestinal	Hamaguchi <i>et al.</i> (1993)
Imunossupressores				
Metotrexato (MTX)	Desjejum	↓ a velocidade e a extensão da absorção.	Administrar com estômago vazio	Dupuis <i>et al.</i> (1995)

Nota: ↓ diminui; ↑ aumenta.