

30

**REVISTA
RECCS
FORTALEZA**

**Nº 9
P. 30-34
1997**



**Carlos Couto de
Castelo Branco**

*Professor Adjunto de
Bromatologia do
Departamento de
Farmácia da Universi-
dade Federal do Ceará
(UFC).*

INTERAÇÃO FÁRMACO NUTRIENTE

RESUMO

A natureza das interações que podem existir entre os fármacos e os nutrientes é muito complexa, uma vez que este é um campo novo e desconhecido, tanto do ponto de vista dos mecanismos que podem ser produzidos, como os muitos processos em que os fármacos/nutrientes podem interferir.

Para se estudar estas interações, devem-se considerar os efeitos dos fármacos sobre a absorção e utilização dos nutrientes, bem como as ações destes na biodisponibilidade e/ou atividade dos fármacos.

ABSTRACT

The nature of the interaction that can exist among drugs and nutrients is highly complex process. At present this field of research is in intensive investigation although available data are short yet. Specially the mechanism and the intererence that they could produce in the metabolic and physiological process should be the main aim of investigation.

To study the chemical interactions of drugs and nutrients, it is necessary to consider the effects of drugs over obsorption and utilization of nutrients as well as the action of these over the drugs.

1. INTRODUÇÃO

Os fármacos e nutrientes compartilham algumas características, dentre elas: lugares semelhantes de absorção no intestino, possibilidade de alterar os processos fisiológicos, capacidade de provocar toxicidez em dosagens elevadas. Quando

falamos de interação entre fármacos e nutrientes, incluímos aqui todos os tipos de reações que possam ocorrer "in vitro" (durante o processamento dos alimentos/medicamentos) ou "in vivo" (no organismo), e que afetem a estabilidade ou disponibilidade dos componentes dos alimentos/medicamentos,

caso ou não estas interações afetem funções fisiológicas ou a saúde.

1.1. Tipos de interação entre nutrientes e fármacos.

Interação Química ou Físico-química "in vitro"

As interações químicas ou fotolíticas entre aditivos intensionais e nutrientes ou fármacos. Como exemplo temos a destruição da tiamina por sulfitos. Os sulfitos são aditivos intensionais utilizados no processamento de alguns alimentos como frutas e verduras enlatadas, com a finalidade principal de evitar a formação do escurecimento enzimático ou não enzimático. O sulfito degrada a tiamina em seus constituintes tiazol e pirimidina, com a formação do complexo sulfito de metilpirimidina. Outro exemplo é a interação fotoquímica observada quando a riboflavina presente nas soluções-fórmulas utilizadas endovenosamente é exposta à luz. A riboflavina torna-se fototóxica na mistura e pode potencializar a fotodegradação de outros nutrientes presentes como aminoácidos e carotenóides.

Interações Físico-químicas "In Vitro"

Ocorrem no trato gastrointestinal. A ocorrência destas interações progride ao longo do TGI, sendo desprezível na boca, garganta e esôfago, maior no estômago e intensa durante a passagem pelo intestino.

Dependem da natureza do nutriente, das características do fármaco, do tempo de trânsito de ambos no tubo digestivo, da frequência de contato com as vilosidades intestinais e dos mecanismos de absorção intestinal. Drogas podem adsorver nutrientes, drogas podem ser adsorvidas pela fibra dietética, quelatos podem se formar entre cátions divalentes e drogas, nutrientes podem formar precipitados, etc

Interações Metabólicas

Os nutrientes podem alterar o metabolismo de fármacos. Por exemplo, temos que dieta com alto percentual de proteínas, acelera o metabolismo da teofilina. Do mesmo modo que fármacos podem alterar o metabolismo de nutrientes. Por exemplo, temos o dessulfiram alterando o metabolismo do álcool.

2. IMPORTÂNCIA CLÍNICA

A interação fármacos-nutrientes pode provocar uma redução na eficácia do fármaco, e em casos mais raros, o bloqueio total na terapia medicamentosa. Os fármacos são desenhados (propostos) para aparecerem em quantidades séricas bastante superiores às requeridas por suas eficácias terapêuticas. Os que possuem uma variação terapêutica pequena (fenitoína, teofilina) e aqueles cujas dosagens necessitam de um controle exaustivo (anticoagulantes) são os que possuem as interações com nutrientes mais acentuadas.

O potencial para induzir interações entre fármacos e nutrientes aumenta quando:

- há modificações bruscas na composição da dieta;
- há perda/ganho de peso em curto intervalo de tempo;
- se tomam grandes quantidades de suplemento dietético;
- há deficiência de nutrientes na dieta;
- o paciente é portador de doenças como alcoolismo, falência renal ou hepática, câncer, vítimas de queimaduras, etc.
- se tomam os fármacos durante as refeições.

Levantar-se durante a noite, interromper o trabalho ou mesmo o lazer para tomar medicamentos torna-se bastante incômodo. Pode ocorrer que esqueçamos completamente se pensarmos que o remédio deve tomar-se uma hora antes ou após a refeição.

Portanto o café, o almoço e o jantar, e mesmo um lanche podem servir como um lembrete da hora de se ingerir o fármaco. Os alimentos sólidos principalmente os ricos em gordura e os polissacarídeos não amido (NSP), retardam o esvaziamento gástrico, ao passo que os alimentos líquidos aceleram. Como os primeiros retardam a chegada do fármaco administrado via oral ao duodeno e a maioria dos fármacos se absorve ativamente no intestino delgado, a presença destes nutrientes dificultará o aparecimento de sua ação terapêutica.

Em geral a resposta terapêutica mais rápida se obtém tomando o fármaco com bastante líquido, de preferência a água, e estando o estômago vazio. Isto é particularmente importante quando necessitamos de uma resposta terapêutica imediata, como por

exemplo tomar um analgésico para aliviar a dor ou sedante para induzir ao sono. Entretanto muitos analgésicos causam irritação gastrointestinal, o que pode ser evitado se acompanhado de algum alimento. O mais importante é que os níveis sanguíneos do fármaco sejam mantidos constantes para que haja uma boa eficácia terapêutica.

3. EFEITO DE NUTRIENTES NA BIODISPONIBILIDADE DOS FÁRMACOS

A biodisponibilidade de um fármaco pode ser afetada por interações bioquímicas e físico-químicas com um nutriente específico. Preparações de fenitoína micronizada foram administradas a pacientes após a ingestão de um leve quebra-jejum (breakfast), e esta foi melhor absorvida que quando administradas a pacientes em jejum. Quando a mesma formulação foi administrada acompanhada de 50 gramas de carboidratos (quantidade de carboidratos equivalente a do quebra-jejum), um pequeno aumento na absorção da fenitoína foi observado. Ainda a mesma formulação de fenitoína acompanhada por proteína do leite, sofreu redução considerada na sua absorção. Isto aconteceu porque a porção albumina do leite forma complexo com fenitoína e precipita-se no intestino. A fenitoína também é mal absorvida quando administrada em concomitância com ácido fólico puro, ou presente em alimentos enriquecidos com este.

A griseofulvina (agente antifúngico) mostrou ser melhor absorvida quando administrada com leite integral a crianças.

Esse tipo de experiências pode levar a informações terapêuticas mais precisas, e conseqüentemente doses mais apropriadas de fármacos em intervalos de tempo de administração mais adequados, podem ser propostos.

4. INTERAÇÕES DE FÁRMACOS COM NUTRIENTES

As interações entre fármacos e nutrientes podem induzir a distúrbios fisiológicos ou nutricionais tais como: anorexia, má absorção, antagonizar vitaminas, deplecionar minerais, stress catabólico, com perda de massa muscular.

A seguir listamos interações que podem acontecer com alguns grupos de fármacos e nutrientes.

4.1. Antiácidos

Os antiácidos são à base de alumínio, cálcio, sódio, magnésio, como também hidróxidos, carbonatos e bicarbonatos. Produtos que contenham grandes quantidades de sódio são contra-indicados para hipertensos ou portadores de problemas cardíacos mais graves. Por isso hoje em dia têm surgido novos antiácidos com baixa concentração de sódio. O cálcio, o magnésio e o alumínio contidos em formulações antiácidas, reduzem a biodisponibilidade da digoxina, isoniazida, fenitoína, glicocorticóides, quinidina e warfarina.

Os antiácidos podem ainda impedir a absorção de drogas colinérgicas e fenotiazinas, diminuir a excreção das anfetaminas e da quinidina. A hipofosfatemia tem sido descrita pelo uso excessivo de formulações antiácidas contendo hidróxido de alumínio e de magnésio. Os sintomas são: anorexia, fraqueza muscular, tremores, parestesias, anemia hemolítica, e secundariamente pode instalar-se a osteomalácia (embora menos comum).

A má absorção do ácido fólico pode ser induzida pelos antiácidos, os quais tornam o pH do jejuno mais alcalino.

O ferro está presente nos alimentos, principalmente na forma férrica (Fe^{3+}). Entretanto é absorvida pelo organismo na forma ferrosa (Fe^{2+}). A acidez gástrica é essencial para a solubilização do ferro alimentos e sua conversão na forma absorvível.

A administração de qualquer fármaco que aumente o pH intestinal levará a uma pobre absorção do ferro. Esta é razão pela qual nunca se deve administrar antiácidos juntos com preparações orais que contenham ferro. Isto pode ocorrer quando grávidas necessitem tomar antiácidos, e estejam tomando suplemento mineral que contenha ferro. A paciente deve ser advertida para tomar os medicamentos com pelo menos duas horas de intervalo.

4.2. Anti-hipertensivos

A hidrazalazina é antagonista da vitamina B_6 e por isso pacientes desnutridos que fazem uso deste fármaco podem desenvolver

neuropatias. Este efeito antipiridoxina é devido tanto à formação do complexo piridoxal-hidrazalazina, como pela inibição da enzima piridoxalquinase.

O propranolol, agente betabloqueador, atua sobre o metabolismo da glicose como hipoglicemiante. Os anti-hipertensivos não devem ainda ser administrados com alimentos que sejam boas fontes de pectinas ou mucinas (banana, goiaba, maçã), pois formarão com estes, complexos insolúveis, o que retardará ou impedirá sua absorção.

4.3. Tuberculostático

Isoniazida, em doses crônicas, os pacientes ficam suscetíveis a neuropatias periféricas resultado do antagonismo à vitamina B₆. Pode também levar o paciente a contrair pelagra, se este faz uso de dieta pobre em niacina, pois a isoniazida inibe a conversão do triptofano em niacina.

4.4. Anticonvulsivantes

A fenitoína sozinha ou em combinação com o fenobarbital causa depleção do folato. Este mecanismo ainda é desconhecido. Estes dois fármacos causam deficiência de vitamina D e como efeito secundário, a má absorção do cálcio.

Hemorragias podem aparecer em recém-nascidos cuja mãe tenha recebido um destes agentes anticonvulsivantes durante a gravidez. Este efeito pode ser prevenido pela administração da vitamina K.

A fenitoína e o fenobarbital não devem ser ingeridos juntos com dietas que contenham na sua composição fígado, espinafre, banana e melão, pois estes alimentos diminuem a eficácia anticonvulsiva.

4.5. Antibióticos

Podem induzir a má digestão e absorção de nutrientes. Podem também antagonizar vitaminas, hiperexcretar minerais e secundariamente causar lesões nefrotóxicas.

Neomicina

Doses terapêuticas podem causar má absorção de líquidos, nitrogênio, glicose, beta-caroteno, ferro e vitamina B₁₂. Pode ainda afetar a estrutura intestinal causando danos nas células cripta e na lâmina própria. Com isso a

atividade das dissacaridases e formação do micélio ficam prejudicadas.

Cefalosporinas

São betalactamas que como as moxalactamas dissódicas podem induzir à vitamina K coagulopatia, tendo como consequência hemorragia espontânea no TGI. Por serem antagonistas da vitamina K, induzem a trombocitopenia.

Tetraciclinas

Podem reduzir a absorção do ferro. Seu uso prolongado leva à depleção do cálcio. Os alimentos prejudicam em muito a sua absorção. Além disso, determinados alimentos como o leite e derivados reduzem sua absorção. A prática de se ingerir tetraciclinas com o estômago cheio para diminuir sua ação irritativa gastrointestinal pode comprometer a eficácia do tratamento. O cálcio, presente no leite e seus derivados propicia a formação de quelatos e precipitados com as tetraciclinas diminuindo sua absorção em 50 a 90%.

Aminoglicosídeos

A gentamicina é um aminoglicosídeo nefrotóxico. Esta pode induzir a danos no túbulo renal, levando à hipocalcemia e hipomagnesia. Dietas predominantemente alcalinas, compostas de leite e derivados, vegetais e frutas cítricas, devido aos cátions resultantes tornam a urina alcalina, diminuem a reabsorção tubular dos aminoglicosídeos e conseqüente aumento da sua excreção.

4.6 Anti-Inflamatórios

Aspirina (ácido acetilsalicílico)

O ácido hialurônico é um dos glicídeos que fazem parte da estrutura dos proteoglicanos componentes do tecido conjuntivo. É um polímero em forma de gel composto de unidades dissacarídicas que se repetem da N-acetilglicosamina + ácido glicurônico. Além das propriedades farmacológicas já tão conhecidas do AAS, sabe-se hoje que este fármaco atua também inibindo a ação das hiaronidases que são enzimas inibidoras da formação do ácido hialurônico, produzidas por bactérias patogênicas. Desta forma o AAS protege a formação do colágeno. Em doses terapêuticas o AAS pode reduzir o nível do folato sérico, como também depleção de vitamina C amentando sua excreção urinária.

Erosão da mucosa gástrica e aumento do tempo de sangramento podem ocorrer em indivíduos que fazem uso de altas doses de aspirina. O AAS não deve ser administrado junto com leite e derivados, frutas e vegetais, pois estes alimentos elevam o pH gástrico e conseqüentemente reduzem a solubilidade deste ácido, diminuindo assim sua absorção.

Colchicina

Fármaco utilizado no tratamento da gota. Este causa má absorção e conseqüente aumento na excreção fecal de gordura e nitrogênio. Pode causar também má absorção da vitamina B₁₂.

Penicilamina

Usada durante muitos anos como agente quelante, entretanto hoje é também considerada como um potente anti-inflamatório no tratamento de artrite reumatóide. É antagonista da vitamina B₆, formando um complexo com o piridoxal fosfato e inibição da piridoxal quinase. Seu efeito quelante produz deficiência de zinco, e o fenômeno da disgeusia (percepção do sabor metálico nos alimentos), que provavelmente esteja ligado à quelação do cobre.

Glicocorticóides

Os agentes anti-inflamatórios esteroideais diminuem a absorção e aumentam a excreção do cálcio. Seu uso prolongado leva a desmineralização da matriz óssea, podendo chegar a osteoporose. O risco dos glicocorticóides levam à osteoporose, aumenta nos períodos de menopausa das mulheres, nos alcoólatras e nos idosos.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

5.1. Livros

- ANDERSON, L. - **Nutrição**. Rio de Janeiro, Guanabara, 1994
- LINDNER, E. - **Toxicologia der Nahrungsmittel** Stuttgart, Velag, 1990.

ROE, D.A - **Diet and drug interaction**. New York, Avi Book, 1989.

STOCKLEY, I. - **Drug interaction**. Oxford, Blackwell, 1991.

VALLE, L.B.S. et al - **Farmacologia integrada**. São Paulo, Atheneu, 1988.

5.2. Artigos de Periódicos

ALTER, H. J. et al - **Interrelationships of rheumatoid arthritis, folic acid and aspirin**. *Blood* 38:405-16, 1971.

BRODRIBB, A.J.M. - **Treatment of symptomatic diverticular disease with a high fiber diet**. *Lancet* 1:664-66, 1977.

CAIN, G.D., REINER, E. B. & PATTERSON, M. - **Effects of neomycin on disaccharidase activity of small bowel**. *Arch. Intern Med.* 122:314, 1968.

EVANS, A R., FORESTER, R.M. & DISCOMBE, C. - **Neonatal hemorrhage following maternal anticonvulsant therapy**. *Lancet* 1:517-18, 1970.

INSOGNA, k.L. et al - **Osteomalacia and weakness from excessive antacids**. *J.A.M.A* 244:2544-46, 1980.

LEONARDS, J. H & LEVY, G. - **Gastrointestinal blood loss during prolonged aspirin administration**. *New Engl. J. Mod.* 289:1020-22, 1973.

NUTRITION REVIEWS - **Editorial. Conditioned copper deficiency due to antacids**. *Nutr. Rev.* 42:319-21, 1984.

RASKIN, N. H. & FISHMAN, R.A - **Pyridoxine - deficiency neuropathy due to hydralazine.**, *New Engl. J. Med.* 273:1182-85, 1965.

YOSHIKAWA, T.T. & NAGAMI, P. H. - **Adverse drug reactions in tuberculosis therapy**. *Geriatrics* 37:61-68, 1982.