

## ARTIGO DE REVISÃO

### INTERAÇÕES FÁRMACO NUTRIENTE: CARACTERIZAÇÃO E MÉTODOS INOVADORES DE AVALIAÇÃO

### NUTRIENT DRUG INTERACTIONS: CHARACTERIZACION AND INNOVATIVE METHODS OF EVALUATION

Mayse Manuele Freitas Viana Leal<sup>1</sup>, Janilson José da Silva Júnior<sup>2</sup>.

#### Resumo

Os fármacos possuem o potencial de interagir com nutrientes, podendo resultar em redução na eficácia da terapia farmacológica, aumento dos efeitos adversos, depleção de nutrientes específicos e alterações no estado nutricional. Em conformidade com os riscos que essas interações podem oferecer, faz-se necessário maior atenção e intervenção clínica por parte dos profissionais que estão em contato direto com esses pacientes, tais como farmacêuticos, médicos, enfermeiros e nutricionistas. Apesar de ser uma temática de interesse por parte da comunidade científica, muitas interações fármaco-nutriente continuam sendo um mistério. Assim, novos métodos computacionais vêm se destacando por propiciar um maior entendimento da dinâmica de interação entre das moléculas envolvidas. Portanto, o presente trabalho propõe uma visão geral, bem como a categorização das interações fármaco-nutriente, mostrando desde interações habitualmente citadas àquelas com significância clínica significativa e pouco conhecidas. Desta forma, este trabalho contribui substancialmente com a popularização da temática, principalmente no âmbito das regiões mais afastadas das capitais.

**Palavras-Chave:** interação. Fármaco. Nutriente.

#### Abstract

Drugs have the potential to interact with nutrients, which may result in reduced pharmacological efficacy, increased adverse effects, depletion of specific nutrients, and changes in nutritional status. In accordance with the risks that these interactions may offer, greater attention and clinical intervention is required from professionals who are in direct contact with these patients, such as pharmacists, doctors, nurses and nutritionists. Despite being a topic of interest on the part of the scientific community, many drug-nutrient interactions remain a mystery.

Autor para correspondência: janilson\_jose@hotmail.com

<sup>1</sup> Doutor em Inovação Terapêutica UFPE. Biomédico pela UFPE.

Thus, new computational methods have been highlighted by providing a better understanding of the interaction dynamics between the involved molecules. Therefore, the present work proposes an overview, as well as the categorization of the drug-nutrient interactions, showing from interactions usually cited to those with significant clinical significance and little known. In this way, this work contributes substantially to the popularization of the thematic, mainly in the scope of the regions farthest from the capitals.

**Keywords:** Interaction. Drug. Nutriente.

## INTRODUÇÃO

A devida relevância científica sobre as interações fármaco-nutriente é recente, e passou a ganhar destaque a partir de estudos clássicos envolvendo achados como: influência do ferro sobre a absorção da tetraciclina; influência dos barbitúricos sobre a deficiência de vitamina C; bem como os impactos da mal nutrição sobre a absorção, distribuição e eliminação de fármacos<sup>1,2</sup>. Apesar disso, atualmente, a subavaliação e a negligência com que são tratadas essas interações persistem<sup>3</sup>, principalmente por parte dos protocolos clínicos e nutricionais. Como consequência, a população em geral não segue um padrão adequado para o consumo de alimentos durante uma terapia farmacológica específica, salvo exceções habituais, como, por exemplo, a contraindicação do consumo de leite concomitante à terapia medicamentosa com ciprofloxacino<sup>4</sup>.

É notória a tendência, por partes dos estudos, na abordagem dos efeitos que os nutrientes causam na farmacocinética dos fármacos, contudo, a recíproca deve ser considerada, uma vez que a adequação do estado nutricional é um fator indispensável à saúde do indivíduo.

Portanto, quando se trata de interação fármaco-nutriente, deve ser levado em consideração os efeitos dos nutrientes sobre os fármacos e as potenciais intercorrências nutricionais causadas pelos fármacos, quando são ingeridos simultaneamente<sup>3</sup>.

Nessa diretriz, este artigo propõe uma abordagem sistemática e descritiva da interação fármaco-nutriente no que concerne à definição, classificação e apontando os novos métodos que descrevem em detalhes essas interações ao nível molecular. Além disso, discorrer sobre a influência mútua dos nutrientes sobre os fármacos e dos fármacos sobre os nutrientes, visando desse modo promover a um controle mais efetivo da administração do medicamento e da ingestão de alimentos, favorecendo, desta forma, a eficácia das terapias adotadas.

## DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO

### Definição

A interação fármaco-nutriente pode ser definida como uma interação resultante da relação física, química, fisiológica, patológica ou fisiopatológica entre um fármaco e um nutriente ou estado nutricional<sup>5</sup>. Uma intera-

ção pode ser considerada clinicamente significativa quando ela altera a resposta terapêutica ou compromete o estado nutricional. Como consequência clínica, observa-se alterações na absorção, distribuição e eliminação de um fármaco ou nutriente, por meio de alterações em transportadores fisiológicos ou enzimas responsáveis pela metabolização. Outro efeito clínico significativo dessas interações está relacionado à alteração na ação fisiológica do fármaco ou nutriente<sup>2</sup>.

### Classificação

Existem basicamente 5 amplas categorias de classificação para as interações fármaco-

nutriente, descritas na tabela 1. Muitos tipos de interação podem estar contidas nas categorias de acordo com a identificação do fator de precipitação e do objeto de interação (6). Assim, a depender do caso, o fármaco pode participar da interação como fator de precipitação (quando, por exemplo, ele altera o estado nutricional) ou como objeto de interação (quando, por exemplo, há alterações na biodisponibilidade do fármaco resultante um nutriente ou estado nutricional). Assim, a interação fármaco-nutriente será clinicamente importante se o fator de precipitação produz alterações significativas no objeto de interação<sup>5</sup>.

**Tabela 1.** Classificação das interações fármaco-nutriente quanto ao fator de precipitação e objeto de interação.

Fator de precipitação	Objeto de Interação	Potencial Consequência
Estado nutricional	Fármaco	Falha no tratamento ou toxicidade do fármaco
Alimento ou componente do alimento	Fármaco	Falha no tratamento ou toxicidade do fármaco
Nutriente específico ou outro ingrediente de suplemento dietético	Fármaco	Falha no tratamento ou toxicidade do fármaco
Fármaco	Estado Nutricional	Estado nutricional alterado
Fármaco	Nutriente específico	Estado do nutriente alterado

Fonte: Referência (5)

As interações fármaco-nutriente podem ainda ser classificadas de acordo com o mecanismo de interação físico-química. Dessa forma, o fármaco ou o nutriente podem alterar mutuamente uma função enzimática, transportadores, inativar uma reação físico-química ou modular a eliminação<sup>2</sup>.

Como consequências dessas atividades, observa-se alterações na biodisponibilidade, efeito, distribuição e eliminação desses compostos (fármaco ou nutriente). Esse tipo de classificação está diretamente relacionada com a sua localização, como por exemplo, a mucosa gastrointestinal e órgãos

de excreção. Desta forma, fármacos podem interferir a absorção de nutrientes a nível de mucosa gastrointestinal ou reciprocamente<sup>2,6</sup>.

Outra forma de classificação está relacionada com a consequência farmacocinética

gerada. Dessa forma, a consequência da interação pode ser a alteração na absorção, alterações pós-absortivas ou alterações na eliminação do fármaco/nutriente<sup>7</sup>, como descrito na tabela 2.

**Tabela 2.** Classificação das interações fármaco-nutriente quanto à consequência farmacocinética

<b>Tipo de interação</b>	<b>Breve comentário</b>	<b>Exemplos</b>
Alteração na absorção	A interação fármaco-nutriente pode ocorrer por exemplo quando são administrados por via oral. Nesses casos a biodisponibilidade oral do fármaco ativo pode aumentar ou diminuir como um resultado da interação.	Tetraciclina, tem absorção reduzida com alimentos ricos em cálcio, como leite; suco de uva reduz a absorção de carbamazepina. Ácido acetil-salicílico diminui a absorção de vitamina C.
Alteração pós-absortiva	Ocorre após o fármaco ou o constituinte nutricional atingir a circulação sistêmica. Pode resultar em alteração da distribuição para diferentes tecidos, no metabolismo sistêmico (biotransformação), ou na penetração em um local específico.	Alimentos ricos em vitamina K (ou sua suplementação) alteram a farmacodinâmica do varfarina
Alteração na eliminação	Numerosas vias podem estar envolvidas, como o antagonismo, modulação, ou diminuição do transporte renal ou entero-hepático	Dietas hiperpoteicas aumentam eliminação do propranolol; ácido acetilsalicílico aumenta a eliminação de ácido fólico

Fonte: Adaptado da referência (7)

## **INFLUÊNCIA DO ESTADO NUTRICIONAL OU DE NUTRIENTES ESPECÍFICOS SOBRE OS FÁRMACOS.**

Muito se escreve a respeito influência das interações entre fármacos sobre eficiência terapêutica, mas a toxicidade do fármaco também pode ser alterada pelo estado nutricional. Sendo

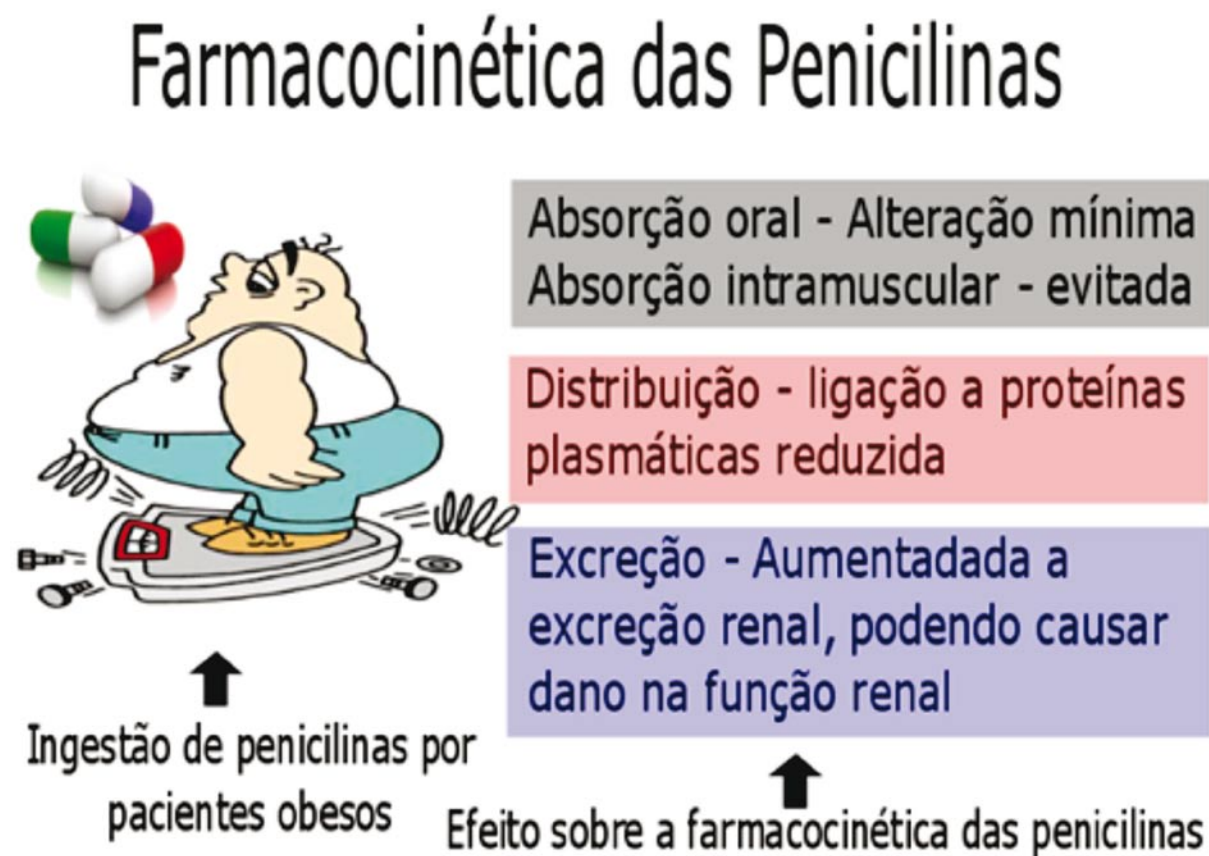
assim, o estado nutricional (obesidade, desnutrição, ou escassez/excesso de um micronutriente) pode alterar a biodisponibilidade ou a toxicidade de um fármaco, em consequência de alterações na farmacocinética dos fármacos<sup>8</sup>.

Um exemplo clássico da influência do estado nutricional sobre a farmacocinética dos

fármacos é demonstrado na alteração da absorção, distribuição e excreção das penicilinas em pacientes obesos, como descrito na figura 1. Penicilinas são antibióticos de caráter hidrofílico, essencialmente eliminados por via renal, baixa penetração intracelular e nos tecidos, principalmente adiposo<sup>9</sup>. Assim, em obesos, devido ao maior percentual de tecido adiposo, há um aumento na taxa de eliminação

renal desses antibióticos, diminuindo a eficácia terapêutica e consequente insucesso no tratamento. Além disso, o aumento na eliminação renal do fármaco aumenta a probabilidade de lesão e comprometimento da função renal<sup>8</sup>. Nesses casos recomenda-se uma alteração na dosagem administrada, de forma a minimizar os efeitos adversos e aumentar a eficácia antimicrobiana<sup>10</sup>.

**Figura 1** – Alteração da farmacocinética das penicilinas em obesos. As setas indicam a ingestão de penicilinas por obesos e os respectivos efeitos na farmacocinética.



Fonte: Desenvolvida pelos autores

Outro perfil de interação fármaco-nutriente é caracterizado pela alteração da biodisponibilidade/toxicidade de um fármaco causada por um nutriente específico. Um exemplo clássico é a diminuição da eficácia terapêutica em pa-

cientes tratados com tetraciclina, que ingerem alimentos ricos em cálcio ou suplementação deste mineral<sup>11</sup>. A tetraciclina forma quelatos estáveis com cátions metálicos polivalentes, tais como  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$  e  $\text{Fe}^{+++}$ . O complexo for-

mado entre a tetraciclina e o cátion é insolúvel ou apresentam baixa absorção no trato gastrointestinal, interferindo assim na biodisponibilidade da tetraciclina e conseqüentemente na eficácia do tratamento<sup>12</sup>. Portanto, é contraindicada a ingestão de alimentos, suplementos ou mesmo fármacos à base desses minerais. A recomendação é o intervalo de 2 a 3 horas entre a administração do fármaco e a ingestão desses nutrientes.

### **INFLUÊNCIA DOS FÁRMACOS SOBRE O ESTADO NUTRICIONAL GLOBAL OU NUTRIENTE ESPECÍFICO.**

A influência dos fármacos sobre o estado nutricional pode ser multifatorial, uma vez que eles podem influenciar a ingestão, digestão, absorção de alimentos e função metabólica, gerando assim uma alteração geral no estado nutricional. Alterações na função metabólica (ganho de peso, hiperglicemia, dislipidemias, etc) geradas por fármacos têm sido amplamente documentadas<sup>6</sup>. Alguns estudos documentaram a associação entre o ganho de peso e hiperglicemia ao uso de antipsicóticos de segunda geração, tais como olanzapina e risperidona, gerando riscos ao tratamento do diabetes<sup>13</sup>.

Há também os fármacos relacionados com a perda de peso. Alguns inibidores de recaptção de serotonina, noradrenalina e dopamina, como a sibutramina, causam perda de peso por promoverem sensação de saciedade<sup>14</sup>. Desta forma, caracteriza-se a influência do fármaco sobre o estado nutricional.

A influência dos fármacos sobre um nutriente específico também pode ser multifatorial, uma vez que, como já foi mencionado, os fármacos podem influenciar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção de um nutriente. Por exemplo, o ácido acetilsalicílico diminui significativamente a absorção gastrointestinal de vitamina C<sup>15,16</sup>.

Documenta-se uma intensa relação entre o consumo de fármacos anticonvulsivantes e a fragilidade da saúde óssea. Sabe-se que os anticonvulsivantes como carbamazepina, fenobarbital e fenitoína, interferem no metabolismo da vitamina D e conseqüentemente do cálcio. Alguns estudos apontam que esses fármacos são indutores da enzima Citocromo P450, principal responsável pela hidroxilação hepática e conseqüente inativação da Vitamina D<sup>17</sup>.

### **MÉTODOS COMPUTACIONAIS NA AVALIAÇÃO DAS INTERAÇÕES FÁRMACO-NUTRIENTE.**

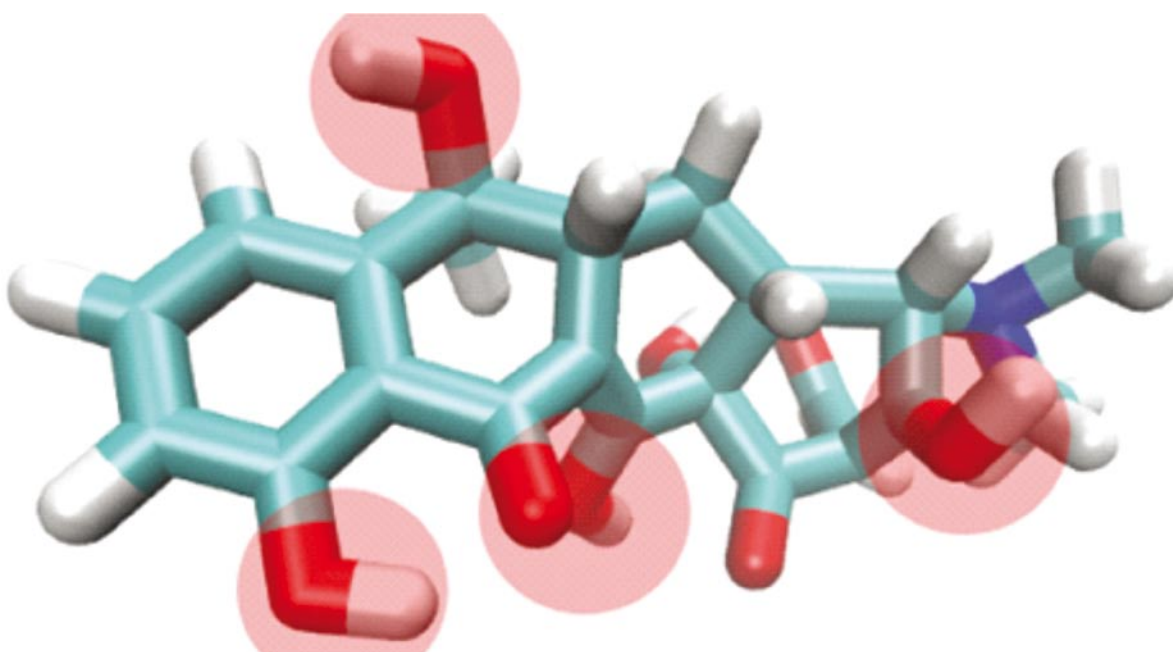
As interações fármaco-nutriente compõem uma temática de interesse global. No entanto, muitas interações ainda são tidas como desconhecidas. Isso torna nítida a necessidade de métodos cada vez mais sofisticados para o esclarecimento dessas interações<sup>18</sup>.

Atualmente, métodos computacionais estão sendo utilizados para caracterizar as interações fármaco-nutriente. Dentre eles, destacam-se os métodos quânticos, que utilizam as leis da mecânica quântica para avaliar o comportamento de pequenas moléculas e íons e os métodos clássicos,

como a dinâmica molecular, que utiliza as leis da mecânica clássica newtoniana para descrever o comportamento temporal de moléculas maiores. Esses métodos permitem uma compreensão a nível molecular dessas interações<sup>19</sup>. Estudos envolvendo métodos quânticos mostraram detalhes da complexação envolvida na interação entre as tetraciclinas e cátions divalentes, como o cálcio, descrita anteriormente. Nestes estudos, foram propostos sítios de interação em diversas formas

protonadas na molécula da tetraciclina, mais precisamente localizados nas regiões periféricas das moléculas (Figura 2). Esse estado protonado é gerado pelas hidroxilas presentes nessas regiões da molécula (regiões de protonação destacadas por círculos vermelhos)<sup>20</sup>. Atualmente, sabe-se que tetraciclinas formam complexos com diversos íons, bem como os mecanismos moleculares de interação, tais como  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Fe}^{++}$ ,  $\text{Co}^{++}$ ,  $\text{Cu}^{++}$ ,  $\text{Pd}^{++}$ , entre outros<sup>21</sup>.

**Figura 2** – Representação estrutural da molécula da tetraciclina. Foi ilustrada utilizando o software VMD (visual molecular dynamics)<sup>22</sup>, onde carbonos são representados em azul claro, hidrogênios em branco, oxigênios em vermelho e nitrogênios em azul escuro.



Fonte: Desenvolvida pelos autores

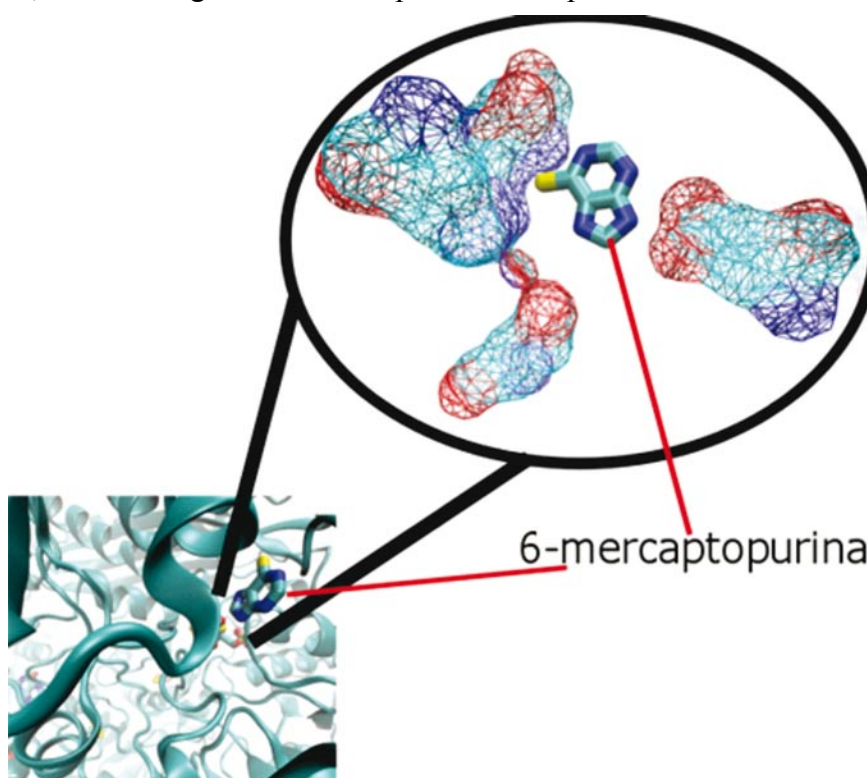
Muito se discutia a respeito da ineficácia do tratamento para alguns tipos de leucemia com 6-mercaptopurina (antineoplásico muito utilizado no tratamento desse tipos de leucemia), quando ingerida simultaneamente com leite. A recomendação é tomar a 6-mercaptopurina 1 hora antes ou

3 horas após a ingestão leite. Isso ocorre devido à presença da enzima xantina oxidase, que hidroxila o fármaco, diminuindo significativamente a biodisponibilidade e a eficácia do tratamento. A xantina oxidase está presente no leite, principalmente leite de vaca. Hoje, já se conhece a dinâ-

mica e os detalhes moleculares dessa interação entre a enzima e o fármaco, graças a técnicas computacionais sofisticadas<sup>23</sup>. A figura 3 mostra o sítio ativo da enzima ocupado pela 6-mercaptopurina. Os principais resíduos presentes no sítio ativo da enzima são os resíduos E802, R880, T1010 e E1261, localizados próximos ao centro

do molibdênio presente na enzima<sup>23</sup>. Portanto, torna-se incontestável o fato de que os métodos computacionais são ferramentas de suporte, que colaboram com técnicas experimentais para a compreensão de eventos ao nível molecular, esclarecendo desta forma o mecanismo molecular das interações fármaco-nutriente<sup>19</sup>.

**Figura 3** – Representação do sítio ativo da enzima xantina oxidase ocupado pela 6-mercaptopurina (6-MP). Resíduos presentes no sítio de interação estão representados em superfície descontinuada e a 6-MP está representada em alcaçuz, na parte superior da figura. Na parte inferior, a região do sítio ativo representado em new cartoon. Foi utilizado o software VMD para a representação, com o código PDB do complexo – 3ns1.pdb.



Fonte: Desenvolvida pelos autores

Em casos de alterações no estado de nutrientes específicos causadas por fármacos, ou de alterações na biodisponibilidade dos fármacos causadas por nutriente/estado nutricional, faz-se necessário uma abordagem clínica que

norteia a conscientização do paciente por parte dos profissionais como médicos, farmacêuticos e nutricionistas. Portanto, a depender do tipo e dos riscos que essa interação fármaco-nutriente oferece, recomenda-se informar e/ou montar



um protocolo de ação clínica que garanta o sucesso terapêutico e nutricional, sem riscos<sup>24</sup>. A tabela 3 traz um apanhado geral das interações envolvendo as algumas das principais classes de fármacos utilizados, nutriente/alimentos, mecanismo/efeitos e recomendações.

**Tabela 3** - Análise das possíveis interações fármaco-nutriente categorizado por classe de fármacos, bem como as recomendações que minimizam os efeitos.

Fármacos	Alimentos/nutrientes	Mecanismos/efeitos	Recomendações
<b>Anti-hipertensivos</b>			
Captopril	Alimentos em geral	Diminuição de 30% a 40% na absorção do fármaco	Administrar uma hora antes ou duas horas após as refeições
Hidroclorotiazida	Queijo, ovo frito e carne	Aumenta a absorção do fármaco e depleta	Administrar com alimentos gordurosos
<b>Anti-inflamatórios</b>			
Ácido acetilsalicílico	Vitamina C e ácido fólico	Diminuição da absorção da vitamina C e aumento da excreção do ácido fólico	Ingerir alimentos ricos em vitamina C e ácido fólico ou suplementos 2 horas antes ou depois do fármaco
Paracetamol	Cenoura e alface (fibras)	Diminui a absorção do fármaco	Evitar alimentos ricos em fibras junto ou próximo à administração do medicamento
<b>Anticonvulsivantes</b>			
carbamazepina	Vitamina D	Inativação da vitamina D	Suplementar vitamina D duas horas antes da ingestão do fármaco
<b>Antineoplásicos</b>			
6-Mercaptopurina	Leite	Hidroxilação do fármaco	Ingerir o fármaco 1 hora antes ou 3 horas após a ingestão leite
<b>Antibióticos</b>			
Tetraciclina	Alimentos ricos em íons divalentes, como cálcio e ferro, ou suplementações desses íons	Formação de quelatos. Redução da absorção do fármaco	Ingerir os alimentos/suplementação duas horas antes ou duas horas depois do fármaco

Fonte: Adaptado da referência (24)

A tabela 3 deixou evidente a variabilidade farmacológica das interações fármaco-nutriente. Desta forma, é notório que paciente hipertensos, obesos, psiquiátricos, portadores de câncer, e portadores de processos inflamatórios, entre outros acometimentos patológicos, estão sob risco dos efeitos danosos dessas interações.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A interação fármaco-nutriente vem sendo cada vez mais notória. Apesar disso, há muito a se esclarecer sobre diversas interações ainda desconhecidas e inexploradas. Além disso, muitos protocolos de clínica médica e protocolos nutricionais negligenciam essas interações. Portanto, estudos como este são indispensáveis para a popularização das interações fármaco-nutriente, proporcionando assim a disseminação e facilitando a tomada de decisão clínico-nutricional no que concerne à terapêutica adotada.

### Detalhes dos autores:

<sup>1</sup> Doutor em Inovação Terapêutica UFPE. Biomédico pela UFPE. Autor para correspondência: Rua da Boa Hora, nº 140, Bairro Varadouro, Olinda – PE. Brasil CEP: 53020110 janilson\_jose@hotmail.com,

<sup>2</sup> Acadêmica Bacharelado em Nutrição pela UNIBRA (Centro Universitário Brasileiro).

### Conflitos de interesse:

Não há conflitos de interesse.

**Recebido:** 18 Setembro 2017. **Aceito:** 06 Dezembro 2017. **Publicado:** 30 Março 2018.

## REFERÊNCIAS

1. Krishnaswamy K. Drug metabolism and pharmacokinetics in malnutrition. *Clin Pharmacokinet* 1978;3:216–240.

2. Boullata JI, Armenti VT. Handbook of Drug-Nutrient Interactions. vol. 53. 2010. doi:10.1007/978-1-60327-362-6.
3. Péter S, Navis G, de Borst MH, von Schacky C, van Orten-Luiten ACB, Zhernakova A, et al. Public health relevance of drug–nutrition interactions. *Eur J Nutr* 2017;56:23–36.
4. Lombardo M, Eserian JK. Fármacos e alimentos: interações e influências na terapêutica. *Infarma Ciências Farmacêuticas* 2014. 26:3: 188-192.
5. Santos CA, Boullata JI. An approach to evaluating drug–nutrient interactions. *Pharmacotherapy* 2005;25:1789–1800.
6. Boullata JI, Hudson LM. Drug-Nutrient Interactions: A Broad View with Implications for Practice. *J Acad Nutr Diet* 2012;112:506–17.
7. Heldt T, Loss SH. Interação fármaco-nutriente em unidade de terapia intensiva: revisão da literatura e recomendações atuais. *Rev Bras Ter Intensiva* 2013;25:162–7.
8. Abbott IJ, and Cairns KA. Drug Dosing in Obesity. Vol. 2. 2016. doi: 10.1007/978-3-319-44034-7\_2.
9. Janson B, Thursky K. Dosing of antibiotics in obesity. *Curr Opin Infect Dis* 2012;25:634–49.
10. Tucker CE, Lockwood AM, Nguyen NH. Antibiotic dosing in obesity: the search for optimum dosing strategies. *Clin Obes*. 2014;4(6):287–95.
11. Nelson ML, Levy SB. The history of the tetracyclines. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1241:17–32.
12. Neuvonen PJ. Interactions with the Absorption of Tetracyclines. *Drugs* 1976;11:45–54.
13. Citrome LL, Holt RIG, Zachry WM, Clewell JD, Orth PA, Karagianis JL, et al. Risk of treatment-emergent diabetes mellitus in patients receiving antipsychotics. *Ann Pharmacother* 2007;41:1593–603.
14. Hofmann FB, Beavo J a, Barrett JE, Ganten D, Geppetti P, Michel MC, et al. Appetite Control. *Handb Exp Pharmacol* 2012;209:469.
15. Basu TK. Vitamin C-aspirin interactions. *Int J Vitam Nutr Res Suppl* 1982;23:83–90.
16. Nafisi S, Bagheri Sadeghi G, Panahyab A. Interaction of aspirin and vitamin C with bovine serum albumin. *J Photochem Photobiol B Biol* 2011;105:198–202.
17. Verrotti A, Coppola G, Parisi P, Mohn A, Chiarelli F. Bone and calcium metabolism and antiepileptic drugs. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112:1–10.
18. Mason P. Important drug-nutrient interactions. *Proc Nutr Soc* 2010;69:551–7.
19. Ma C, Bhattacharya S, Yoo J, Wells D, Aksimentiev A. Modeling and Simulation of Ion Channels. *Chem Rev* 2012;112:6250–84
20. Carlotti B, Cesaretti A, Elisei F. Complexes of tetracyclines with divalent metal cations investigated by stationary and femtosecond-pulsed techniques. *Phys Chem Chem Phys* 2012;14:823–34.
21. Bagheri A. Thermodynamic Studies of Metal Complexes of Tetracycline and its Application in Drug Analysis. *Pharm Chem J* 2015;48:765–9.

22. Humphrey W, Dalke A, Schulten K. Journal of molecular graphics 1996. 14 (1), 33-38
23. Cao H, Pauff JM, Hille R. Substrate orientation and catalytic specificity in the action of xanthine oxidase: The sequential hydroxylation of hypoxanthine to uric acid. J Biol Chem 2010; 285(28):44–53.
24. Lopes EM, Carvalho RBN De, Freitas RM De. Análise das possíveis interações entre medicamentos e alimento / nutrientes em pacientes hospitalizados. Einstein. 2010;8 :298–302.