

Riscos Relacionados à Interação Medicamentosa com Alimentos

Risks Related to the Interactions of Medication and Food

Thaís Guimarães de Sousa¹, Daniella Ribeiro Guimarães Mendes¹

RESUMO

A associação entre os fármacos e nutrientes possibilita a ocorrência de interações indesejáveis, permitindo um aumento ou diminuição da eficácia da droga, bem como do nutriente. 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. Portanto, o objetivo deste estudo é esclarecer os perigos relacionados à interação medicamentosa com alimentos, podendo assim alertar o(a) leitor(a) sobre um assunto que poucos levam em conta, apesar de sua importância durante o tratamento medicamentoso. A pesquisa foi realizada a partir de uma revisão de literatura, consultando as bases de dados SciELO e BIREME sobre o período de 2009 a 2013, utilizando 20 artigos. As interações entre nutrientes e fármacos podem alterar a disponibilidade, a ação ou a toxicidade de cada uma dessas substâncias ou de ambas. Sugere-se que os profissionais passem por cursos mais avançados sobre o assunto, pois o paciente não tem o conhecimento necessário para os cuidados que precisam ser adotados durante o tratamento medicamentoso.

Palavras-chave: Interação medicamentosa; Alimentos; Riscos.

¹Curso de Graduação em Enfermagem, Faculdade de Ciências e Educação Sena Aires, Valparaíso de Goiás – GO.

Correspondência:

Profa MSc. Daniella R. G. Mendes.
SMPW Qd.12, Conj. 03, Lote 04. Casa
C. CEP: 71.241-090. Park Way-DF
Email: tcc@senaaires.com.br. Telefone:
(61) 3627-4200.

Recebido em: 17/12/2013.
Aceito em: 29/12/2013.

ABSTRACT

The association between medication and nutrients can produce the occurrence of undesirable interactions, allowing an increase or decrease in the effectiveness of the medication, as well as of the nutrient. The phenomenon of medication-nutrient interaction can take place before or during the gastrointestinal absorption, during the distribution and storage in the tissues, in the biotransformation process, or even during excretion. Therefore, the goal of this article to clarify the dangers related to medication interactions with food, making it possible to alert the reader about a subject that few take into account, in spite of its importance during the treatment with medication. The survey was conducted based on a literature review, consulting the BIREME and SciELO databases on the period of 2009-2013, with the study of 20 articles. Interactions between nutrients and medication can alter the availability, action or toxicity of each of these substances, or of both. It is suggested that professionals may take more advanced courses on the subject, considering that patients do not have the knowledge of the precautions that must be followed during the treatment with medication.

Keywords: Medication interaction; Food; Risks.

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 sustento¹.

Os nutrientes são também capazes de interagir com fármacos, sendo um problema de grande relevância na prática clínica, podendo causar alterações nos efeitos farmacológicos ou na biotransformação do fármaco e este, por sua vez, modificar a utilização do nutriente, com implicações clínicas tanto na eficácia terapêutica medicamentosa como na manutenção do estado nutricional².

A associação entre os fármacos e nutrientes possibilita a ocorrência de interações indesejáveis, permitindo um aumento ou diminuição da eficácia da droga, bem como do nutriente³.

Considera-se interação entre alimentos e medicamentos quando um alimento ou um nutriente altera a eficácia de um medicamento, ou quando há interferência sobre o estado nutricional do indivíduo. Portanto, não só os fármacos podem interferir sobre a absorção e o aproveitamento dos nutrientes, como alguns alimentos e nutrientes também podem interferir sobre a ação destes⁴. As interações podem ocorrer durante a administração do medicamento e alimento durante o processo digestório ou mais tardiamente na distribuição ou eliminação do fármaco⁵.

A maioria das drogas e dos nutrientes é absorvida no intestino delgado. As interações droga nutriente podem alterar essa absorção por meio da redução do tempo de esvaziamento do trato digestório e pela formação de quelatos originados a partir de reações entre cátions metálicos presentes na matriz dos alimentos com os fármacos devido às suas características físico-químicas, bem como pelas mudanças na absorção de gorduras, das vitaminas lipossolúveis e do colesterol devido às lesões produzidas na mucosa intestinal⁶.

Por sua vez, pode também ocorrer interação fármaco nutriente durante a fase farmacocinética de distribuição plasmática. Estudos demonstram que a ligação da droga a uma proteína plasmática pode ser alterada por uma dieta hiperlipídica⁷.

Já as alterações no metabolismo das drogas são geralmente afetadas pela inibição enzimática ou pela formação de complexos insolúveis com os nutrientes. Algumas drogas podem aumentar ou diminuir a excreção renal de certos nutrientes por meio da filtração glomerular interferindo na reabsorção renal dos nutrientes⁷.

Não existe atualmente uma preocupação em relação à interação entre os fármacos e os nutrientes com isso não se atentam aos riscos que podem ocorrer tanto na saúde nutricional quanto no tratamento medicamentoso. Sendo assim, o presente estudo tem como objetivo esclarecer os perigos relacionados à interação medicamentosa com alimentos.

MÉTODOS

A pesquisa foi realizada a partir de uma revisão da literatura utilizando-se artigos científicos indexados na SciELO e Bireme no período de 2009 a 2013, com as seguintes palavras-chave: "interação medicamentosa", "alimentos" e "riscos" no idioma português.

A busca foi realizada no período de agosto a novembro de 2013 e as obras foram selecionadas de acordo com o título, ano, autores, objetivos e resultados. Ao todo foram pesquisados 20 artigos, sendo oito artigos originais e 12 artigos de revisão da literatura.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Interação Fármaco Nutriente

A interação fármaco nutriente é definida como uma alteração da cinética ou dinâmica de um medicamento ou nutriente ou ainda o comprometimento do estado nutricional como resultado de administração de um medicamento⁸.

Cinética refere-se à descrição quantitativa de um medicamento ou de sua disposição, o que inclui a absorção, a distribuição, o metabolismo e a excreção⁸. Dinâmica caracteriza o efeito clínico ou fisiológico do medicamento⁹. Assim, a disponibilidade do nutriente poderá ser afetada pelo medicamento ou o efeito do medicamento poderá ser alterado pelo nutriente, havendo inclusive o risco de efeito adverso¹⁰.

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 consequentemente sua concentração sanguínea são dependentes de vários fatores¹¹.

Os riscos das possíveis interações alimento/nutrientes e fármacos são maiores durante os tratamentos crônicos e doses elevadas dos fármacos podem facilitar essas interações. Além disso, pacientes idosos ou desnutridos são mais suscetíveis a apresentarem possíveis interações¹².

Um bom exemplo de interação entre medicamentos e nutrientes pode ser observado com o anticonvulsivante levetiracetam, sendo que a utilização desse medicamento a doentes submetidos à terapia nutricional enteral se correlaciona com uma ligeira redução no nível sérico do medicamento¹³. Curiosamente, a administração intravenosa a pacientes submetidos à nutrição enteral se associou a maior biodisponibilidade do medicamento¹⁴.

O quadro I resume os possíveis mecanismos de interação entre medicamentos e nutrientes:

Quadro I - Tipos de interações entre medicamentos e nutrientes

| Tipo de interação | Comentário | Exemplos |
|-------------------|---|--|
| Absorção | Podem ocorrer interações com medicamentos e nutrientes que são apenas administrados por via oral ou por sistemas de distribuição de alimentação enteral. A biodisponibilidade oral do fármaco ativo pode aumentar ou diminuir como um resultado dessas interações | Tetraciclina, alendronato, fenitoína e levodopa têm reduzida absorção com alimentos; suco de uva reduz a absorção de carbamazepina |
| Pós-absortivo | Ocorre após a molécula de fármaco ou o constituinte nutricional atingir a circulação sistêmica. Pode resultar em alteração da distribuição para diferentes tecidos, no metabolismo sistêmico, ou na penetração em um local específico | Alimentos ricos em vitamina K (ou sua suplementação) alteram a farmacodinâmica do varfarina |

| | | |
|------------|--|---|
| Eliminação | Numerosas vias podem estar envolvidas, como o antagonismo, modulação, ou diminuição do transporte renal ou entero-hepático | Diets hiperpoteicas aumentam eliminação do propranolol; dietas mais alcalinas aumentam a excreção de barbitúricos, diuréticos, sulfonamidas, ácido acetilsalicílico aminoglicosídeos e penicilinas, e diminuem a de anfetaminas |
|------------|--|---|

As interações entre nutrientes e fármacos podem alterar a disponibilidade, a ação ou a toxicidade de uma destas substâncias ou de ambas. Elas podem ser físico-químicas, fisiológicas e patofisiológicas^{15,16}. 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^{17,18}.

Por exemplo, o anti-hipertensivo (captopril)¹, identificado com um dos principais fármacos nas possíveis interações com alimentos/nutrientes, não é absorvido adequadamente quando administrado próximo ou durante as refeições; portanto, recomenda-se que o mesmo deve ser administrado uma hora antes ou duas horas após as refeições¹⁹.

Quadro II - Análise das possíveis interações entre alimentos/nutrientes e fármacos mais utilizados.

| Fármacos | Alimentos/nutrientes | Mecanismos/efeitos | Recomendações |
|-------------------------|-------------------------|---|--|
| Cardiovasculares | | | |
| Amilorida | Cálcio (leite e queijo) | Depleta a absorção de cálcio (Ca) | Evitar a administração com alimentos ricos em Ca |
| Captopril | Alimentos em geral | Diminui a absorção do fármaco | Administrar uma hora antes ou duas horas após as refeições |
| Carvedilol | Alimentos em geral | Administrar com alimentos diminui a hipertensão ortostática | Administrar com alimentos |
| Digoxina | Cenoura (fibras) | Diminui a absorção do fármaco | Evitar a administração com alimentos ricos em fibras |
| Nifedipina | Alimentos em geral | Aumenta a biodisponibilidade do fármaco | Administrar com alimentos |
| Propranolol | Leite (proteínas) | Aumenta a biodisponibilidade do fármaco | Administrar com alimentos hiperpoteicos |

| Anti-inflamatórios | | | |
|------------------------|---|---|--|
| Ácido acetilsalicílico | Suco de maracujá (vitamina C) e alface (vitamina K) | Depleta a absorção das vitaminas | Não ingerir alimentos ricos em vitaminas C e K, ácido fólico, tiamina e aminoácidos, próximo ou durante a administração dos medicamentos |
| Diclofenaco | Alimentos em geral | Diminui o risco de lesão no TGI | Ingerir com alimentos para diminuir o risco de lesão da mucosa gástrica |
| Paracetamol | Cenoura e alface (fibras) | Diminui a absorção do fármaco | Evitar alimentos ricos em fibras junto ou próximo a administração do medicamento |
| Diuréticos | | | |
| Espironolactona | Leite e carne (potássio) | Retém potássio (K) | Evitar a administração com alimentos ricos em K |
| Furosemida | Abóbora, arroz, cenoura, carne (Sódio) | Depleta sódio (Na) | Evitar a administração com alimentos ricos em Na |
| Hidroclorotiazida | Queijo, ovo frito e carne | Aumenta a absorção do fármaco e depleta sódio | Administrar com alimentos gordurosos Evitar a administração com alimentos ricos em Na |
| Antiulcerosos | | | |
| Hidróxido de alumínio | Carne e feijão (Ferro) | Depleta a absorção de Ferro (Fe) | Não ingerir alimentos contendo Fe junto ou próximo à administração do medicamento |
| Omeprazol | Frango e leite (vitamina B12) | Depleta a absorção da vitamina B12 | Não ingerir alimentos ricos em vitamina B12 junto ou próximo à administração do medicamento |
| Ranitidina | Leite e carne (vitamina B12) | Depleta a absorção da vitamina B12 | Não ingerir alimentos ricos em vitamina B12 junto ou próximo à administração do medicamento |
| Laxante | | | |
| Óleo mineral | Abóbora (vitamina A) e salada de | Depleta a absorção das vitaminas A e K | Não ingerir alimentos ricos em vitaminas A, D, E e K junto ou próximo à administração do medicamento |
| | verduras (vitamina K) | | |

Analgésicos e anti-inflamatórios, 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 gástrico²⁰.

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 frequentemente indisponíveis para absorção²¹.

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 consequência o aumento da excreção renal de anfetaminas e outros fármacos básicos^{22,23}.

Modificação do pH do Conteúdo Gastrintestinal e Velocidade do Esvaziamento Gástrico

O trato gastrintestinal representa o principal sítio de interação fármaco-nutriente; uma vez que o processo de absorção de ambos ocorre por mecanismos semelhantes e podem ser competitivos¹⁷.

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 consequentemente 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^{22,24}. O pH também interfere na estabilidade, assim como na ionização dos fármacos, promovendo uma alteração na velocidade e extensão de absorção²⁵.

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, facilitando a difusão através da membrana celular^{21,26}.

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 processar²⁷.

A atividade peristáltica do intestino delgado é provocada, em parte, pela entrada de quimo no duodeno e pelo fluxo gástrico entérico. Este reflexo eleva o grau geral de excitabilidade do intestino delgado e também aumenta a motilidade e secreção²⁷.

As bactérias intestinais são responsáveis pela síntese de vitamina K e B₁₂. Desta forma, os antimicrobianos, por afetarem a microbiota intestinal, interagem diminuindo a disponibilidade dessas vitaminas. Então, para minimizar os prejuízos decorrentes da carência dessas vitaminas, deve-se estimular o consumo de dietas que contenham pró-bióticos e pré-bióticos. Os primeiros são lactobacilos vivos e estão presentes em iogurtes e produtos lácteos fermentados. Já os pré-bióticos são componentes das fibras alimentares capazes de estimular a proliferação de bactérias benéficas²⁸.

Os corticoides apresentam interações significativas com os nutrientes por provocarem diversos efeitos antinutricionais que merecem atenção, sobretudo em crianças e idosos, uma vez que, diminuem a absorção das vitaminas A, C, B6, ácido fólico, cálcio, potássio, fósforo e magnésio, bem como, aumentam a excreção renal de potássio, zinco, das vitaminas C, B6 e tiamina²⁸.

Interação do Fármaco no Estado nutricional e a Interferência do Estado nutricional na Biodisponibilidade dos Fármacos

Os fármacos podem modificar o metabolismo de nutrientes. Estas interações normalmente resultam em alteração do estado nutricional²², sendo imprescindível o controle do uso de substâncias produtoras de efeitos prejudiciais à nu-

trição, como, por exemplo, o metotrexato e a ciclosporina, que danificam a mucosa intestinal, diminuindo a absorção de cálcio²³.

A alteração causada pelas substâncias ativas na absorção de nutrientes pode ser primária ou secundária. A má absorção primária induzida por medicamentos é uma consequência dos efeitos diretos dos agentes farmacológicos sobre a mucosa ou sobre o processo intraluminal. 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^{22,30}.

Substâncias como antiácidos, laxativos e antibióticos (Tabela II) podem causar a perda de nutrientes. O uso prolongado de laxativos estimulantes como bisacodil induz o aumento da velocidade do trânsito intestinal e consequentemente 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^{15,30}.

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 cálcio³⁰.

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^{15,30}.

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^{23,30,31}.

CONCLUSÃO

Observou-se, na literatura, que os perigos em relação a interação dos medicamentos com alimentos são muitos e podem acarretar sérios

problemas nutricionais, como perda de vitaminas, diminuição de cálcio, entre outros. Sugere-se que os profissionais passem por cursos mais avançados sobre o assunto, pois o paciente não tem o conhecimento necessário para os cuidados. Com isso diminuiria a interação dos nutrientes com os fármacos, melhorando assim a resposta terapêutica, e conseqüentemente a absorção nutricional.

CONFLITOS DE INTERESSE

Não há conflitos de interesse.

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus que me iluminou e meu deu força para prosseguir nessa caminhada que foi tanto quando difícil, porém prazerosa. Agradeço também a toda minha família que me deram apoio, não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa de minha vida.

Um agradecimento especial a todo corpo docente da Faculdade Sena Aires, em especial a professora e coordenadora Rosângela Vasconcelos, e também a professora e coordenadora da disciplina de TCC Daniella Ribeiro Guimarães Mendes que de certa forma colaboraram para a construção da pesquisa.

Um muito obrigado aos meus colegas que estiveram ao meu lado durante esse percurso.

REFERENCIAS

1. Oliveira GG. A Interação fármaco-nutriente sua importância na terapêutica. *A Folha Médica* 1991; 102(4):137-142.
2. Farhat FC, Iftoda DM, dos Santos PH. Interações entre hipoglicemiantes orais e alimentos. *Saúde Rev.* 2007;9(21):57-62.
3. Gomez R, Venturini CD. Interação entre alimentos e medicamentos. Porto Alegre: Letra e Vida; 2009.
4. Hammes JA, Pfuetszenreiter F, Silveira F, Koenig A, Westphal GA. Prevalência de potenciais interações medicamentosas droga-droga em unidades de terapia intensiva. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2008;20(4):349-54.
5. Domingues CG, Paraná SP. Interações dos medicamentos com as refeições servidas na clínica de cirurgia urológica do hospital de clínicas UFPR. *RUBS.* 2005;1(4 Supl 1):31-2.
6. Pronszyk ZM, Fada SR, Crowe JP, Pharmd RPH. Interações entre alimentos e drogas. In: Mahan LK, Escott-Stump S. *Alimentos, nutrição e dietoterapia.* 11a ed. São Paulo: Roca; 2005. Capítulo 19.
7. Brunton LL, Parker KL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics: the dynamics of drug absorption, pharmacogenetics, distribution, action, and elimination. In: Brunton LL, Parker KL, Blumenthal D, Buxton I, editors.
8. Brunton LL, Parker KL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics: the dynamics of drug absorption, pharmacogenetics, distribution, action, and elimination. In: Brunton LL, Parker KL, Blumenthal D, Buxton I, editors. *Goodman & Gilman's manual of pharmacology and therapeutics.* New York: McGraw-Hill; 2008. p. 1-25.
9. Teitelbaum D, Guenter P, Howell WH, Kochevar ME, Roth J, Seidner DL. Definition of terms, style, and conventions used in A.S.P.E.N. guidelines and standards. *Nutr Clin Pract.* 2005;20(2):281-5.
10. Roe DA. Drugs, diets and nutrition. *American Pharmacy* 1978; 18(10):62-64.
11. Gomez R, Venturini CD. Interação entre alimentos e medicamentos. Porto Alegre: Letra e Vida; 2009.
12. Fay MA, Sheth RD, Gidal BE. Oral absorption kinetics of levetiracetam: the effect of mixing with food or enteral nutrition formulas. *Clin Ther.* 2005;27(5):594-8.
13. Mink S, Muroi C, Seule M, Bjeljic M, Keller E. Levetiracetam compared to valproic acid: plasma concentration levels, adverse effects and interactions in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg.* 2011;113(8):644-8.
14. Roe, DA, Geriatric Nutrition. In: ROE, D.A. Therapeutic effects of drug-nutrient interactions in the elderly. *Journal of the American Dietetic Association* 1985; 85(2):174-178.
15. Roe DA, Drug and food interaction as they affect the nutrition of older individuals. *Aging Clinical and Experimental Research* 1993; 5(2):S51-S53.
16. Toothaker RD, Welling, PG. The effect of food on drug bioavailability. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 1980; 20:173-199.
17. Thomas JA. Drug-nutrient interactions. *Nutrition Reviews* 1995; 53(10):271-282.
18. Lourenço R. Enteral feeding: drug/nutrient interaction. *Clin Nutr.* 2001;20(2):187-93.

19. 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.
20. Gai MNH. 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.
21. Trovato A, Nuhlicek DN, Midtling JE. Drug-nutrient interactions. American Family Physician 1991; 44(5):1651-1658.
22. Basile AC Fármaco e alimentos. In: seizi-oga, I, Aulus, C.B. (Ed.). Medicamentos e suas interações. São Paulo : Atheneu, 1994. p.157-188.
23. Welling, PG, Tse, FLS The influence of food on absorption of antimicrobial agents. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, London, v.9, p.7-27, 1982.
24. Harrison LI, Riedel DJ, Armstrong KE, Goldlust MB, Ekholm BP. Effect of food on salsalate absorption. Therapeutic Drug Monitoring 1992; 14(2):87-91.
25. Welling PG. Interactions affecting drug absorption. Clinical Pharmacokinetics, Auckland 1984; 9(5):404-434.
26. Guyton, AC Tratado de fisiologia médica. 8.ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 1992. 862p.
27. Gomez R, Venturini CD. Interação entre alimentos e medicamentos. Porto Alegre: Letra e Vida; 2009. 168 p.
28. Roe DA. Medications and nutrition in the elderly. Primary Care 1994; 21(1):135-147,
29. Roe DA Therapeutic significance of drug-nutrient interactions in the elderly. Pharmacological Reviews 1984; 36(2):109.
30. Anderson KE, Conney AH, Kappas A Nutritional influences on chemical biotransformations in humans. Nutrition Reviews 1982; 40(6):161-171.