

# Análise das possíveis interações entre medicamentos e alimento/nutrientes em pacientes hospitalizados

Analysis of possible food/nutrient and drug interactions in hospitalized patients

Everton Moraes Lopes<sup>1</sup>, Rumão Batista Nunes de Carvalho<sup>2</sup>, Rivelilson Mendes de Freitas<sup>3</sup>

## RESUMO

**Objetivos:** Avaliar as possíveis interações entre os medicamentos e os alimentos/nutrientes das dietas de pacientes do Hospital Regional Justino Luz do município de Picos, Piauí. **Métodos:** A amostra foi constituída por 60 prontuários médicos de pacientes internados analisados para verificar a presença ou não de interações entre os medicamentos e os alimentos/nutrientes das dietas prescritas. **Resultados:** Dos 82 medicamentos prescritos, em todos os períodos, havia 16 (19,5%) com possível interação com a alimentação, totalizando 60 interações entre nutriente/alimentos e medicamentos. Assim, foram identificadas 18 (30%), 10 (17%) e 8 (13%) possíveis interações com o captopril (droga cardiovascular), com o ácido acetilsalicílico (anti-inflamatório) e com a espironolactona (diurético), respectivamente, representando as maiores frequências de interações entre as classes farmacológicas investigadas. Detectou-se também que, do total das interações entre alimentos/nutrientes e medicamentos, 32 (53%) corresponderam a interações com drogas cardiovasculares; 13 (22%) com fármacos anti-inflamatórios, 11 (18%) com agentes diuréticos e 4 (7%) com fármacos que atuam sobre o trato digestório. **Conclusão:** Verificou-se um alto número de interações entre alimentos/nutrientes e medicamentos, reforçando a necessidade do conhecimento prévio dessas interações para que não haja prejuízo no tratamento, aumento do tempo de internação e/ou danos ao estado nutricional dos pacientes.

**Descritores:** Interações alimento-droga; Nutrientes; Fenômenos bioquímicos; Hospitalização; Registros médicos

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the prescription in relation to the possible interactions between drugs and foods/nutrients of the diets of patients in the Hospital Regional Justino Luz in the municipality of Picos, Piauí, Brazil. **Methods:** The sample consisted of 60 medical records of patients admitted at the hospital. The records were analyzed according to the presence or absence of interactions between drugs and foods/nutrients of the prescribed diets. **Results:** Of the 82 drugs prescribed in all periods, there were 16 drugs (19.5%) with possible interaction with food, a total of 60 interactions

between nutrient/food and medicine. Thus, 18 (30%), 10 (17%) and 8 (13%) possible interactions were identified with captopril (cardiovascular drug) with acetylsalicylic acid (anti-inflammatory) and spironolactone (diuretic), respectively representing the highest numbers of interactions among the classes of investigated drugs. It was also found that the total interactions between food/nutrients and drugs, 32 (53%) accounted for interactions with cardiovascular drugs, 13 (22%) with anti-inflammatory drugs, 11 (18%) with diuretic agents e 4 (7%) with drugs that act on the digestive tract. **Conclusion:** There was a high number of interactions between food/nutrients and medicines emphasizing the need for prior knowledge of these interactions as a way to avoid impairment in the treatment, longer hospital stays and/or damage to the nutritional status of the patients.

**Keywords:** Food-drug interactions; Nutrients; Biochemical phenomena; Hospitalization; Medical records

## INTRODUÇÃO

A manutenção satisfatória do corpo exige nutrientes necessários e indispensáveis à saúde, uma vez que esta requer uma série de gastos energéticos que são de grande importância a todo o momento. Essa energia é fornecida pela dieta alimentar diversificada e em quantidades que devem ser continuamente reguladas, o que garante o desempenho e o funcionamento da estrutura corporal, além disso, promove a diferenciação e os mecanismos de defesa tecidual<sup>(1)</sup>.

Muitos processos patológicos em recuperação exigem do organismo um aporte nutricional adequado e administração de fármacos eficazes e seguros<sup>(2)</sup>. No entanto, 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<sup>(3)</sup>. Considera-se interação entre alimentos e medicamentos quando um alimento ou um nutriente altera a eficácia de um medicamento, ou

Trabalho realizado no Hospital Regional Justino Luz – HRJL, Picos (PI), Brasil.

<sup>1</sup> Acadêmico em Enfermagem da Universidade Federal do Piauí – UFPI, Picos (PI), Brasil.

<sup>2</sup> Acadêmico em Enfermagem da Universidade Federal do Piauí – UFPI, Picos (PI), Brasil.

<sup>3</sup> Professor Adjunto de Farmacologia da Universidade Federal do Piauí – UFPI, Picos (PI), Brasil.

Autor correspondente: Rivelilson Mendes de Freitas – Rua Cícero Eduardo, s/n, Junco – CEP 64600-000 – Picos (PI), Brasil - e-mail: rivelilson@pq.cnpq.br

Data de submissão: 26/2/2010 – Data de aceite: 09/6/2010

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 destes<sup>(4)</sup>.

A interação medicamento-nutriente é definida como uma alteração da cinética ou da dinâmica de um medicamento ou nutriente, ou ainda, o comprometimento do estado nutricional como resultado da administração de um medicamento, compreendendo-se a farmacocinética como a descrição quantitativa de um medicamento ou sua disposição, o que inclui a absorção, distribuição, metabolismo e excreção. A farmacodinâmica caracteriza-se pelo efeito clínico ou fisiológico do medicamento<sup>(4,5)</sup>.

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 intestinal<sup>(6)</sup>.

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 hiperlipídica<sup>(7)</sup>. 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 nutrientes<sup>(7)</sup>.

As possíveis interações dos medicamentos com a alimentação dos pacientes podem levar ao prejuízo da ação do medicamento e/ou alimento, podendo causar um aumento da necessidade de utilização dos fármacos em tratamentos crônicos ou desnutrição, ocasionado aumentos no custo e no tempo de internação hospitalar.

## OBJETIVO

Avaliar as possíveis interações entre os medicamentos e os alimentos/nutrientes das dietas de pacientes hospitalizados.

## MÉTODOS

### Local do estudo

Os dados foram coletados nas unidades assistenciais do Hospital Regional Justino Luz (HRJL), um hospital secundário de referência mantido pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em Picos, Piauí, com 120 leitos, que tam-

bém realiza atendimentos de emergência, no período de Agosto de 2009 a Janeiro de 2010.

## Coleta dos dados e variáveis independentes

A coleta dos dados foi realizada por meio de consulta direta aos prontuários pelos acadêmicos do Curso de Enfermagem da Universidade Federal do Piauí, treinados sob supervisão. Durante essas consultas, um questionário padronizado e validado foi preenchido para se obter as seguintes informações: idade, cor da pele autorreferida, problemas de saúde, hipóteses diagnósticas, medicamentos administrados e as dietas prescritas.

## Desenho do estudo

As entrevistas seguiram a metodologia proposta por Cippolle et al.<sup>(8)</sup>. Os resultados foram obtidos por meio de um estudo do tipo exploratório descritivo em abordagem quantitativa, com emprego da técnica de observação direta por meio da análise de 60 prontuários médicos e das dietas prescritas para os pacientes internados. Foram incluídos todos os prontuários dos pacientes internados no HRJL durante o período do estudo, que faziam uso de pelo menos um medicamento por via oral para tratamento clínico e os que aceitaram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para participar de forma voluntária do projeto. Para tentar evitar qualquer viés metodológico, foram excluídos os pacientes de risco, os usuários em atendimento de urgência e aqueles que não fizeram uso de medicamentos por via oral durante o atendimento hospitalar.

## Considerações éticas

O estudo foi aprovado pela Diretoria Técnica Administrativa do HRJL. Também foram fornecidas à equipe de acadêmicos as autorizações por meio da assinatura do TCLE pelos pacientes para a realização da coleta dos dados para as análises das prescrições e dietas. Não houve identificação nominal, nem risco moral para os pacientes, por se tratar apenas de dados estatísticos.

O protocolo de pesquisa cumpriu os princípios éticos contidos na Declaração de Helsinki e as normas da resolução n. 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí (CAAE 0099.0.045.000-09).

## RESULTADOS

Embora os resultados deste estudo apresentem limitações, uma vez que há dificuldade na análise dos prontuários devido à precariedade das informações neles registradas, esses dados podem ser representativos quanto à

possível interação entre alimentos/nutrientes e medicamentos prescritos aos pacientes internados nesse serviço do SUS do Piauí. Dos 60 pacientes acompanhados 88,3 e 11,7% tinham faixa etária superior a 41 anos e de 15 a 40 anos de idade, respectivamente. Em relação à cor da pele, 88,4, 8,3 e 3,3%, dos registros médicos referiam-se à cor parda, negra e branca, respectivamente. Verificou-se que 25% dos pacientes eram tabagistas e que o principal motivo das suas admissões hospitalares foi a hipertensão arterial sistêmica (22%). Dentre outros motivos que resultaram em internações puderam-se destacar: ferimentos em membros inferiores esquerdos, úlcera gástrica, gastrite, apneia, cirrose hepática, infecção intestinal, acidente vascular cerebral, febre, queimadura, pneumonia, dor abdominal, trombose, problemas renais e diarreia.

Observou-se que a maioria dos pacientes era casada ou apresentava situação conjugal estável (72%). Por sua vez, ao se analisar o tipo de moradia, detectou-se que 32 (82%) deles moram em casa própria, e com relação ao grau de escolaridade a maioria era analfabeta (58,97%). Quanto à profissão, 18 deles eram lavradores (46%) e 22 dos usuários apresentavam renda familiar

em torno de um salário mínimo (56%). Identificou-se também que 33 (15%) pacientes eram etilistas.

A média de medicamentos prescritos aos pacientes internados no HRJL e acompanhados no estudo foi de 1,36. O número de medicamentos administrados foi de 25 no período da manhã, 29 no período da tarde, 21 no período da noite e 7 no período da madrugada.

Dos 82 medicamentos prescritos, em todos os períodos, havia 16 (19,5%) com possível interação com a alimentação, totalizando 60 possíveis interações entre nutriente/alimentos e medicamentos. Dessa forma, foram identificadas 18 (30%), 10 (17%) e 8 (13%) possíveis interações com o captopril (droga cardiovascular), com o ácido acetilsalicílico (anti-inflamatório) e com a espironolactona (diurético), respectivamente, representando as maiores frequências de possíveis interações entre as classes farmacológicas investigadas. Detectou-se também que do total das possíveis interações entre alimentos/nutrientes e medicamentos, 32 (53%) corresponderam a possíveis interações com drogas cardiovasculares; 13 (22%) com fármacos anti-inflamatórios, 11 (18%) com agentes diuréticos e 4 (7%) com fármacos que atuam sobre o trato digestório (Tabela 1).

**Tabela 1.** Análise das possíveis interações entre alimentos/nutrientes e fármacos prescritos em prontuários de pacientes hospitalizados

Fármacos	Alimentos/nutrientes	Mecanismos/efeitos	Recomendações	Número de casos de possíveis interações
<b>Cardiovasculares</b>				
Amilorida	Cálcio (leite e queijo)	Depleta a absorção de cálcio (Ca)	Evitar a administração com alimentos ricos em Ca	1
Captopril	Alimentos em geral	Diminui a absorção do fármaco	Administrar uma hora antes ou duas horas após as refeições	18
Carvedilol	Alimentos em geral	Administrar com alimentos diminui a hipertensão ortostática	Administrar com alimentos	6
Digoxina	Cenoura (fibras)	Diminui a absorção do fármaco	Evitar a administração com alimentos ricos em fibras	4
Nifedipina	Alimentos em geral	Aumenta a biodisponibilidade do fármaco	Administrar com alimentos	2
Propranolol	Leite (proteínas)	Aumenta a biodisponibilidade do fármaco	Administrar com alimentos hiperproteicos	1
<b>Anti-inflamatórios</b>				
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	10
Diclofenaco	Alimentos em geral	Diminui o risco de lesão no TGI	Ingerir com alimentos para diminuir o risco de lesão da mucosa gástrica	2
Paracetamol	Cenoura e alface (fibras)	Diminui a absorção do fármaco	Evitar alimentos ricos em fibras junto ou próximo à administração do medicamento	1
<b>Diuréticos</b>				
Espironolactona	Leite e carne (potássio)	Retém potássio (K)	Evitar a administração com alimentos ricos em K	8
Furosemida	Abóbora, arroz, cenoura, carne (Sódio)	Depleta sódio (Na)	Evitar a administração com alimentos ricos em Na	2
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	1
<b>Antiulcerosos</b>				
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	1
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	1
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	1
<b>Laxantes</b>				
Óleo mineral	Abóbora (vitamina A) e salada de verduras (vitamina K)	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	1

## DISCUSSÃO

Os pacientes internados no HRJL recebem alimentação e medicação adequada a cada caso. No entanto, como há uma grande demanda de pacientes e o atendimento é padronizado, em sua grande maioria não se levam em conta as possíveis interações que possam existir entre a dieta servida e os medicamentos administrados<sup>(4,9)</sup>. Essas possíveis interações dos medicamentos com a alimentação dos pacientes podem levar ao prejuízo da ação do medicamento e/ou alimento, acarretando um aumento na utilização dos fármacos cronicamente e a desnutrição, com agravamento do quadro clínico dos pacientes.

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 interações, no primeiro caso como resultado do comprometimento dos processos de metabolismo e excreção de fármacos associados à redução da capacidade de absorção de nutrientes apresentados pelos pacientes idosos, e, no segundo, por interferência sobre os processos de distribuição dos fármacos no organismo<sup>(4,10)</sup>.

Na análise das possíveis interações identificadas entre alimento/nutrientes e fármacos foi identificado um predomínio destas no sexo masculino e a maior frequência na faixa etária superior a 41 anos de idade. Pode-se perceber que no presente estudo identificou-se um maior número de possíveis interações em prontuários de pacientes idosos, justificando esse número elevado, por corresponderem a um grupo de risco que é descrito na literatura<sup>(11-13)</sup>.

O consumo de alimentos com medicamentos pode ter efeito marcante sobre a velocidade e extensão de sua absorção. As administrações de medicamentos com as refeições, segundo aqueles que a recomendam, o fazem por três razões fundamentais: possibilidade de aumento da sua absorção; redução do efeito irritante de alguns fármacos sobre a mucosa gastrointestinal; e uso como auxiliar no cumprimento da terapia, associando sua ingestão com uma atividade relativamente fixa, como as principais refeições<sup>(11,14)</sup>.

Os medicamentos administrados pela via oral devem ser absorvidos por meio da mucosa gástrica e do intestino delgado. Em alguns casos, alimentos/nutrientes ou algum fármaco pode reduzir a absorção da outra droga. Por exemplo, em nosso estudo, o anti-hipertensivo (captopril), 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 refeições<sup>(15)</sup>. Dessa forma, nosso estudo sugere um maior acompanhamento dos pacientes hospitalizados pelos profissionais de saúde durante a prescrição e/ou administração dos medicamentos, bem como se faz necessária uma orientação farmacológica aos pacientes usuários de medicamentos para o tratamento de patologias crônicas, a fim de minimizar as reações adversas e as interações medicamentosas (medicamento/medicamento e medicamento/alimento).

Foram observadas possíveis interações entre o ácido acetilsalicílico (AAS) e a vitamina C com bastante frequência nos prontuários analisados. Estudos apontam que o AAS reduz a absorção e aumenta a excreção da vitamina C, uma vez que há uma redução da captação pelos tecidos, inclusive com uma redução significativa de suas reservas nas plaquetas<sup>(5)</sup>.

O AAS também produz depleção das reservas orgânicas de vitamina K e aumenta a excreção renal de tiamina e ácido fólico, bem como a excreção urinária de aminoácidos<sup>(4)</sup>. Portanto, seria recomendado que a administração do AAS fosse feita uma hora antes ou duas horas após as dietas dos pacientes com alimentos ricos em ácido fólico, tiamina e vitaminas C e K, uma vez que quando feita administração próxima ou durante as refeições ocorre um aumento da excreção desses nutrientes.

Outra possível interação frequentemente observada ocorreu entre o fármaco diurético (espironolactona) e os alimentos ricos em potássio (K), como o leite e as carnes. Estudos apontam que a espironolactona retém K<sup>(15)</sup>; portanto, é recomendado evitar a administração desse fármaco com alimentos ricos em K.

A literatura sugere que um acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes durante a prescrição e na administração dos medicamentos – por meio de orientações específicas adequadas ao tratamento, como por exemplo, evitar alimentos por uma hora antes ou algumas horas depois de ter sido administrado um remédio, ou tomar os remédios com um intervalo, de pelo menos, duas horas após as refeições – é uma precaução importante que minimiza uma série de interações entre alimentos/nutrientes e medicamentos. Estudos demonstram que administração de medicamentos laxantes durante as refeições produzem interações com alimentos/nutrientes das refeições dos pacientes, ocasionando deficiência do caroteno e das vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K)<sup>(4)</sup>.

No presente estudo verificou-se a presença de possíveis interações entre emolientes, como o óleo mineral, e os nutrientes da dieta do paciente. A literatura sugere que esse fármaco depleta a absorção das vitaminas lipossolúveis<sup>(4)</sup>. Sendo assim, seria recomendado que a administração do medicamento fosse feita uma hora antes ou duas horas após as dietas dos pacientes

com alimentos ricos em vitaminas A, D, E e K, uma vez que quando feita administração próxima ou durante as refeições ocorre a absorção inadequada ou ineficiente desses nutrientes.

Com relação à análise das possíveis interações entre alimentos/nutrientes e agentes antiulcerosos, verificou-se a possível interação entre omeprazol ou ranitidina com alimentos ricos em vitamina B<sub>12</sub> (carne, frango e leite); estudos registram que esses agentes depletam a absorção deste nutriente, portanto, não devem ser ingeridos pelos pacientes alimentos ricos em vitamina B<sub>12</sub> próximo ou durante a administração desses medicamentos<sup>(5)</sup>. Também foi verificada uma possível interação entre o hidróxido de alumínio e alimentos ricos em ferro (carne e feijão). Sendo assim, é recomendado que a administração desse medicamento deva ser feita uma hora antes ou duas horas após as dietas dos pacientes com alimentos ricos em vitamina B<sub>12</sub>, uma vez que quando administrado próximo ou durante as refeições ocorre a redução da absorção.

## CONCLUSÕES

Os resultados revelaram um número importante de possíveis interações entre alimentos/nutrientes e fármacos durante o tratamento clínico dos pacientes internados por interferências nos processos farmacocinéticos dos medicamentos, bem como produzindo deficiências nutricionais devido à redução na absorção e/ou aumento na excreção de vários nutrientes. Além disso, sugerem um possível fator de risco para o aumento do período de internação e do custo do tratamento, como também pode ocasionar deficiências nutricionais nos pacientes dificultando a recuperação da saúde destes.

Os dados do presente estudo sugerem que o trabalho multidisciplinar entre médicos, farmacêuticos, enfermeiros e nutricionistas pode contribuir de forma satisfatória

para prevenir, detectar e resolver as possíveis interações entre alimentos/nutrientes e fármacos, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida do paciente.

## REFERÊNCIAS

1. Barndregt K, Soeters R. Suporte nutricional. In: Gibney MJ, Elia M, Ljunqvist O, Dowsett JJ. Nutrição clínica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007.
2. Gassul MA, Cabré E. O trato gastrointestinal. In: Gibney MJ, Elia M, Ljunqvist O, Dowsett JJ. Nutrição clínica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007.
3. Farhat FC, Iftoda DM, dos Santos PH. Interações entre hipoglicemiantes orais e alimentos. *Saúde Rev.* 2007;9(21):57-62.
4. Gomez R, Venturini CD. Interação entre alimentos e medicamentos. Porto Alegre: Letra e Vida; 2009.
5. Schweigert ID, Plestch MU, Dallepiane LB. Interação medicamento-nutriente na prática clínica. *Rev Bras Nutr Clín.* 2008;23(1):72-7.
6. 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.
7. Pronsky 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.
8. Cipolle RJ, Strand, LM, Morley PC, Frakes M. Resultados del ejercicio de la atención farmacéutica. *Pharmaceutical Care España.* 2000;(2):94-106.
9. Gil Esparza AM. Interacciones alimento-medicamento y autocuidado. *Alimentaria.* 1997;35(282):19-25.
10. Dantas SC. Guia farmacoterapêutico/Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes. Fortaleza: UECE; 2009.
11. Moura MR, Reyes FG. Interação fármaco-nutriente: uma revisão. *Rev Nutr;* 2002;15(2):223-38.
12. Magedanz L, Jacoby T, da Silva D, dos Santos L, Martinbiancho J, Zuchermann J. Implementação de um programa para evitar possíveis interações fármaco-alimento em pacientes adultos internados em unidades clínicas e cirúrgicas de um hospital universitário. *Rev HCPA.* 2009;29(1):29-32.
13. Maka DA, Murphy LK. Drug-nutrient interactions: a review. *AACN Clin Issues.* 2000;11(4):580-9.
14. Kirk JK. Significant drug-nutrient interactions. *Am Fam Physician.* 1955;51(5):1175-82.
15. Lourenço R. Enteral feeding: drug/nutrient interaction. *Clin Nutr.* 2001;20(2):187-93.